Der gliöse Anteil der senilen Plaques.

Von

Archibald Cowe, M. B. Ch. B. (Ed.).

(Aus dem anatomischen Laboratorium [Privatdozent Dr. Hauptmann] der Psychiatrischen und Nervenlinik [Geheimrat Hoche] in Freiburg i. Breisgau.)

Mit 3 Tafeln.

(Eingegangen 1. November 1914.)

Seit man auf das Vorkommen der sog. „senilen Plaques“ oder „Drusen“ bei der senilen Demenz aufmerksam geworden ist, hat man versucht, darüber ins klare zu kommen, welchen Anteil an dem Aufbau dieser Gebilde die einzelnen histologischen Bestandteile der Hirnsubstanz haben.

Was speziell das Gliagewebe betrifft, dessen Beteiligung ich näher studiert habe, so existieren darüber folgende Anschauungen:

Redlich, der die Veränderung zuerst beschrieb, meinte, es handle sich um eine Umwandlung der Gliazellen. Zunächst einmal nehme die Gliazelle viel Pigment in sich auf, dann treten zahlreiche feine Fasern auf, die Redlich als Gliafasern ansah.

Seiler ist derselben Meinung, daß die Herde aus Gliaelementen gebildet sind.

Alzheimer hat darauf hingewiesen, daß bei der senilen Demenz die miliaren Plaques „einen Filz feinsten wirr durcheinander laufender Gliafäserchen zeigen“.

Fischer war der erste, der auf die wichtige Rolle der Achsenzyylinder in den Gebilden aufmerksam machte. Was die Beziehung zwischen der Glia und den Plaques anbetrifft, so schreibt er, „eine Veränderung an den Zellen der Umgebung, besonders aber irgendeine Gliawucherung in der Umgebung der Plaques ist nicht zu konstatieren“.

Bonfiglio meint, der Prozeß beginne innerhalb der Ganglienzellen, die, später zerfallend, die charakteristischen nekrotischen Massen bilden.

Perusini ist der Meinung, daß „wohl durch Untergang von nervösem Gewebe eine Veränderung des Gliareticulums eintritt, in das dann pathologische Stoffwechselprodukte noch unbekannter Art abgelagert werden. Sie erfahren dann im Gewebe liegend mannigfache Veränderungen, die sich durch verschiedene Färbbarkeit kundgeben. Das umgebende Gliagewebe reagiert auf diese Einlagerungen durch Bildungen großer Gliazellen, welche zuweilen reichliche Fasern bilden und den Herd ein-kapseln“. Er meint, die Achsenzyylinder spielen keine wesentliche Rolle bei der Morphologie der Plaques.

Oppenheim, der in einem Falle gut gelungene Gliapräparate gewonnen hat, ist infolgedessen geneigt, die keulenartigen Neurofibrillenwucherungen Fischers, die nicht direkt ihren Zusammenhang mit Gliazellen erkennen lassen, eher mit Gliafasern als mit Neurofibrillen in Verbindung stehende Elemente anzusprechen.

Simchowicz meint, Fischer habe die Beteiligung der Glia an der Plaquesbildung nicht genügend in Betracht gezogen. „Schon den Einlagerungen dürfte eine Verdichtung des Grundgewebes vorausgehen, und diese möglicherweise eine Reaktion auf das Zugrundegehen feinsten nervöser Strukturen darstellen. Schließlich bildet die Glia auch in gewisser Beziehung eine Hülle um die Plaques. Außer dem Gliareticulum beteiligen sich auch andere gliöse Elemente am Prozeß. Schon ziemlich früh erscheinen zwischen den Einlagerungen Gliazellen, von denen einzelne mit Abbaustoffen beladen sind und wohl später degenerieren.“

Fuller hat eine Tendenz zu gliöser Einkapselung beschrieben, die, wie er meint, derjenigen um Amyloidkörper gleicht.

Marinesco hat sich nicht überzeugen können, daß es sich um eine primäre, sich durch eine Reticulumverdichtung zeigende Erkrankung der Glia handelt. Dagegen hat er eine gliöse Reaktion der Umgebung, wodurch das weitere Wachstum der Plaques verhindert wird, öfters beobachtet.

In der Absicht, die Beziehungen zwischen faseriger Glia und den Plaques näher zu studieren, suchte ich nach einer Färbemethode, die mir gestattete, in spezifischer Weise sowohl die Plaques wie das Gliagewebe zur Darstellung zu bringen.

Bekanntlich gelingt es uns bei Anwendung einer Silbermethode nicht, mit Sicherheit zu entscheiden, was gliöser und was nervöser Anteil ist; und die Bilder, welche uns die Gliafaser-Färbemethoden liefern, gestatten nur in Ausnahmefällen, die senilen Plaques zu erkennen. Ich wollte deshalb versuchen, ein kombiniertes Färbeverfahren anzuwenden, nämlich Präparate, die mit Silber vorbehandelt waren, nachträglich noch einer Gliafärbung zu unterwerfen.

Es waren da viele Schwierigkeiten zu überwinden, da einmal die Art der Vorbehandlung der Präparate keine Gliafärbung mehr gestattete und dann die anfänglich imprägnierten Plaques durch die Prozeduren bei der nachfolgenden Gliafärbung wieder verschwanden.

Als Plaquesfärbung bevorzugte ich die Levaditische Methode, weil dieselbe die Drusen am zahlreichsten darstellt.

Hauptmann, der diese Methode zur Darstellung der Drusen zuerst angewendet hat, hat darauf hingewiesen, wie sie den Alzheimerschen und Bielschowskyschen Methoden weit überlegen ist, sowohl mit Rücksicht auf die Darstellung der Plaques hinsichtlich ihrer Zahl, wie der verschiedenen Stadien.

Da die Weigertsche Gliafasermethode am gebräuchlichsten ist und die besten Bilder liefert, wurde sie zuerst versucht, und zwar mit dem Resultate, daß die Gliafasern sehr deutlich zu erkennen, die Plaques aber verschwunden waren. Verschiedene Änderungen des Verfahrens bezüglich des Beizens waren ebenfalls ohne Erfolg. Die Gliafärbung nach Benda verlangt die Verwendung von Chromsäure und war deshalb auch nicht zu gebrauchen.

In der Merzbacherschen Methode aber fand ich eine, die sich zu dem vorgehabten Zwecke eignete. Obwohl man mit dieser Methode die besten Bilder an Gefrierschnitten gewinnt (Tafel II, Fig. 1), ist die Glia doch im allgemeinen an Paraffinschnitten gut gefärbt.

Die Behandlung der Präparate sei hier kurz erwähnt (nach Spielmeier, Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems).

Plaquesfärbung:

1. Härtung dünner Gewebsscheiben in Formol (14 Tage).
2. Behandlung in 90 proz. Alkohol für 24 Stunden.
3. Einlegen der Stücke in destilliertes Wasser, bis sie untersinken.
4. Imprägnation in 1,5 proz. Höllensteinlösung.
3—5 Tage in dunkler Flasche im Brutofen.
5. Abspülen im Wasser.
6. Reduktion in 4 proz. Pyrogallolsäurelösung, der 5 ccm des käuflichen Formalins auf 100 ccm Flüssigkeit zugesetzt werden (in dunkler Flasche im Schrank 24—48 Stunden).
7. Auswaschen in Wasser. Nachhärtung in Alkohol. Paraffineinbettung.
8. Schneiden und die Schnitte ankleben.

Gliafärbung:

9. Behandlung der angeklebten Schnitte bis zu 5 Minuten in einem Laugenbad:

Alkohol absolut	70,0
10 proz. Natronlauge	20,0
Aq. destill. (bis die Mischung klar ist) etwa	10,0
10. Kurzes Wasserbad zur Entfernung der überschüssigen Natronlauge.
11. Färbung in einer wässrigen konzentrierten Lösung von Viktoriablaue (24 Stunden).
12. Differenzierung, indem man für eine halbe Minute etwas Jod-Jodkalilösung aufgießt, trocknet und mit Anilinölxytol (1 : 1) differenziert.
13. Der abgetrocknete Schnitt wird zur Entfernung des Anilinöls mit Xylol gut ausgewaschen. Einschuß in Canadabalsam.

Zur Darstellung guter Bilder ist darauf zu achten, daß die verschiedenen Stufen der Differenzierung möglichst schnell vor sich gehen. Ob-

wohl man, den Vorschriften gemäß, die Schnitte 24 Stunden in der Viktoriablaulösung lassen soll, kann man auch gute Bilder nach einer oder 2 Stunden gewinnen. Es sei hier erwähnt, daß es nicht in jedem Falle gelingt, gute Bilder zu gewinnen. Die Ursache muß dahingestellt bleiben.

Bezüglich der Bilder, wie sie die Levaditi - Methode liefert (Tafel I, Fig. 1), kann ich auf die Beschreibungen und die Abbildungen in der Hauptmannschen Arbeit hinweisen; es finden sich alle Stadien von der einfachen Inkrustation des Gewebes bis zu dem ausgebildeten Plaque in der klarsten Weise dargestellt.

Wendet man die Merzbachersche Methode allein an, so bemerkt man hin und wieder rundliche ungefärbte Plätze von der Form und Größe eines Plaques, die hie und da, eben angedeutet, eine strahlige Bildung erkennen lassen; in der unmittelbaren Umgebung dieses Plaques findet man Gliafasern in etwas dichter Anordnung als in der weiteren Umgebung. Es scheint mir wahrscheinlich, daß es sich hier um ungefärbte Plaques handelt, die das umgebende Gliagewebe auseinanderdrängen, (worauf später eingegangen wird) (Tafel II, Fig. 1).

Wende ich mich nun zu den mit der kombinierten Methode gefärbten Präparaten, so begegnet man zunächst Bildern, in welchen sowohl die diffusen „Inkrustationen“ des Gewebes, wie auch die Faserringe der ausgebildeten Plaques, hie und da einen blaugrünlichen Grundton haben; in dieser Grundsubstanz liegen dann schwarze Silberablagerungen in Punktform (Tafel II, Fig. 2). Ich glaube, wir dürfen hier nicht von einer spezifischen Farbreaktion des Gliagewebes sprechen, sondern es handelt sich hier nur um Farbstoffniederschläge an den von Silber imprägnierten Plaquesbestandteilen. Derartige Präparate dürfen nicht zum Studium der hier zur Diskussion stehenden Verhältnisse verwendet werden.

Wir müssen vielmehr Präparate wählen, wo wir unzweifelhafte Gliafasern gefärbt finden, womöglich noch in Beziehung zu Gliazellen. Da sehen wir einmal gut imprägnierte Plaques in den oberen Schichten der Rinde gelegen, und in ihrer Zirkumferenz einen dichten Ring von Gliafasern (Tafel III, Fig. 1). Wir können stellenweise diese Fasern auch zu den Gliazellen verfolgen, die ihrerseits keine pathologischen Veränderungen aufweisen. Die Gliafasern verflechten sich nicht in den Faserring der Plaques, stehen auch sonst in keinerlei Beziehung zu ihnen; an manchen Stellen zieht eine Gliafaser mitten durch einen Plaque. Dürfen wir aus solchen Bildern schließen, daß eine Wucherung der Gliafasern stattgefunden hat? Ich glaube nicht; meiner Meinung nach dürfen wir nur annehmen, daß hier eine Auseinanderdrängung der normal an dieser Stelle vorhandenen Gliafasern durch den als Fremdkörper wirkenden Plaque stattgefunden hat. Würde man sich den von dem Plaque eingenommenen Raum mit den vorhandenen Gliafasern

ausgefüllt denken, so würde die Zahl der vorhandenen Gliafasern die der näheren Umgebung nicht übertreffen. Die ringartige Lagerung kommt also nur zustande durch die räumliche Zusammendrängung der Fasern seitens des Plaque. Eine pathologische Gliawucherung würde sich auch schon durch Veränderung der Gliazellen selbst kenntlich machen.

Solchen Verhältnissen begegnen wir an anderen Stellen. In den tieferen Schichten der Rinde nämlich, wo normalerweise kaum noch Gliafasern gefärbt sind, sehen wir in der Umgebung gut imprägnierter Plaques dichtfaserige Gliabildungen, die sich ausschließlich an die unmittelbare Umgebung der Plaques halten, während an anderen Stellen in der gleichen Tiefe der Rinde, wo keine Plaques liegen, überhaupt keine Fasern oder ganz spärliche hervortreten (Tafel III, Fig. 2). Allein hieraus schon können wir schließen, daß es sich hier um keine Auseinanderdrängung bestehender Gliafasern handelt, sondern um eine pathologische Neubildung. Wir dürfen das um so mehr, als man die Gliafasern zu Zellen verfolgen kann, die durchaus pathologischen Charakter angenommen haben; es sind riesengroße Zellen mit sehr vielen dicken Fasern, wie sie normalerweise dort nicht vorkommen; die Gliazellen in der weiteren Umgebung haben durchaus normale Bildung. Auch an solchen Stellen aber finden wir keine näheren Beziehungen der gewucherten Gliafasern zu den Faserringen usw. der Plaques. Es hat den Anschein, als ob die Plaquesausschließlich die umgebende Glia zur Wucherung angeregt hätten.

Fasse ich die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, so kann ich sagen:

1. An dem Aufbau der senilen Plaques sind Gliaelemente nicht beteiligt.
2. Die Ringe von Gliafasern in der Umgebung von senilen Plaques können entweder echte Gliawucherungen darstellen, oder sie kommen zustande durch rein mechanisches Auseinanderdrängen bestehender Gliafasern

Erklärung der Tafeln I—III.

Tafel I.

Fig. 1. Levaditisches Präparat: Ausgebildete Plaques.

Tafel II.

- Fig. 1. Merzbachersche Gliafärbung: zeigt eine Stelle, wo das Bestehen eines Plaque anzunehmen wäre; Auseinanderdrängung bestehender Gliafasern.
- Fig. 2. Levaditi-Merzbachersches Präparat: zeigt die Anfangsstadien und einen ausgebildeten Plaque. Keine besondere Beziehung zwischen der Glia und den Plaques zu konstatieren. Faserring bläulich gefärbt. Silbersalzlagerung.

Tafel III.

- Fig. 1. Plaque aus den oberen Rindenpartien. Auseinanderdrängung der Gliafasern.
- Fig. 2. Plaque aus der Tiefe der Rinde; in seiner Umgebung gewucherte Glia.