

X.

Ueber progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen, nebst einem Anhang über active Veränderungen der Axencylinder.

Von

Dr. **M. Friedmann**
in Mannheim*).

(Hierzu Taf. III.)

Auf der letzten Versammlung südwestdeutscher Neurologen habe ich eine kurze Mittheilung meiner Versuche über traumatische Encephalitis gegeben**), dabei aber mich über die Frage der Beteiligung der Ganglienzellen an der entzündlichen Neubildung nur zurückhaltend äussern können. Nachdem ich inzwischen bei Fortführung der Versuche zu positiveren Ergebnissen gelangt bin, habe ich mich entschlossen, dieselben hier gesondert von den übrigen Entzündungsscheinungen abzuhandeln, trotz mancher Unzukömmlichkeiten, die damit verknüpft sind.

Der Frage der activen Veränderungen der Ganglienzellen kommt in praktischer wie theoretischer Hinsicht Bedeutung zu. Bei der Aufstellung und Unterscheidung besonderer parenchymatöser Entzündungsformen, bei der Untersuchung auf feinere morphologische Veränderungen der Ganglienzellen, z. B. bei Psychosen muss die Kenntniss dieser Zustände mit zur Grundlage dienen. Weiter finden die modernen Bestrebungen, die feineren Veränderungen der Structur der Zellen

*) Nach einem auf der 12. Versammlung südwestdeutscher Neurologen etc. zu Strassburg 1887 gehaltenen Vortrage.

**) S. Bericht der Vers. in diesem Archiv Bd. XVIII. Heft 1.

bei der Proliferation zu ermitteln, gerade in der eigenthümlichen Zeichnung der Zellsubstanz der Ganglienzellen ein willkommenes Untersuchungsobject. Endlich ist es überhaupt von besonderem Interesse zu erfahren, ob und wie weit die Zellen, welchen man die specifischste aller Functionen zuschreibt, in einen activen indifferenten Zustand zurückkehren können.

I.

Eine hinreichende Klärung der Frage war als ich meine Untersuchungen begann, noch nicht erreicht. Bestand doch noch vor wenigen Jahren der von autoritativer Seite ausgegangene Ruf zu Recht, demzufolge sich die Forschung überhaupt von derartigen difficulteren Fragen der pathologischen Histologie der nervösen Centralorgane wieder abwenden solle, nachdem auf dieselben, namentlich seit den sechziger Jahren so viel grossentheils vergebliche Arbeit verwendet war, nachdem die zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden, also namentlich das Clarke'sche Verfahren der Härtung in Chromsalzen und nachfolgender Ammoniakcarminfärbung sich dazu als ungenügend erwiesen hatten. Inzwischen sind wir aber in den letzten Jahren mit einer ganzen Reihe neuer weittragender Untersuchungsmethoden für die Centralorgane beschenkt worden, und namentlich ist auch auf pathologischem Gebiet die Lehre von der Proliferation der fixen Gewebszellen in ein neues Stadium getreten durch die Forschungen und Entdeckungen Flemming's*) und seiner Nachfolger über feinere Zellenstructur und karyokinetische Zelltheilung.

Dass auch hiernach noch Schwierigkeiten bestehen, wird sich bald zeigen. Jedenfalls dürfen aber die früheren Bemühungen, active morphologische Charaktere der Ganglienzellen zu ermitteln, als grossentheils durch den Fortschritt der Forschung überholt gelten, so schätzbares Material die Untersuchungen auch im Einzelnen enthalten. Ich darf mich daher auch auf eine kürzere und mehr summarische Uebersicht derselben beschränken. Eigentlich hätten noch zwei andere Wege zur Entscheidung der Frage offen gestanden: der eine, der Versuch eine Brut junger Zellen direkt nach Lagerungsbeziehungen und dergl. als Abkömmlinge von Ganglienzellen anzusprechen, ist mit Recht bisher kaum oder nur mehr unabsichtlich betreten worden. Man konnte aber zweitens überlebende und aus

*) Das Fundamentalwerk dafür ist das Buch Flemming's: Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Leipzig, Vogel. 1882.

dem Organismus losgelöste Ganglienzellen der Beobachtung unterwerfen, um an ihnen direkt amöboide Bewegungen oder andere active Phänomene wahrzunehmen. Thatsächlich sind an Körnchenzellen bei Encephalitis solche von Leidesdorf und Stricker*) sowie von Jolly**) gesehen worden; doch war nicht auszumachen, ob dieselben grade von Ganglienzellen herstammten.

Popoff***) hat in seiner bekannten Typhusarbeit zwar angegeben, dass Ganglienzellen Tuschkörnchen verschlucken können, aber es ist das nicht weiter bestätigt worden und es ist auch wohl sehr zweifelhaft, ob eine amöboide Zelle noch die Merkmale einer Ganglienzelle an sich trägt.

Ich selbst habe nach einem anderen Plan eine ganze Reihe von Versuchen mit überlebenden kleinen Stückchen Rindengewebes angestellt, die ich dem lebenden Thier entnommen und sofort in verschürten Säckchen thierischer Membran eingehüllt in die Bauchhöhle anderer Thiere versenkt habe, entweder mit oder ohne vorherige chemische Reizung. Etwaige entzündliche Produkte hätten nur von den präexistenten Gewebszellen ausgehen können. Zu verschiedenen Zeiten, zwischen 6 Stunden und 6 Tagen, wieder hervorgeholt, zeigten sie bei Untersuchung in frischem und gehärtetem Zustand lediglich Zerfall oder hyaline Umwandlung, und ich verzichte daher auf eine eingehendere Beschreibung dieser Versuche.

Die morphologischen Veränderungen der Zellen nun müssen, um für unseren Zweck beweiskräftig zu sein, zwei Bedingungen erfüllen: sie müssen erstens als active Zustände zu erweisen sein und zweitens muss die Ganglienzellennatur der Gebilde, an welchen sie sich finden, hinreichend sicher gestellt werden können.

Erwähnen wir zunächst die vielbesprochenen Befunde mehrkerniger Ganglienzellen, so erscheinen dieselben nach beiden Beziehungen mangelhaft. Sie wurden in relativ grosser Zahl bei den Processen der acuten Encephalitis und progressiven Paralyse erhoben †) und als Produkte der Kerntheilung oder endogener Zellbildung gedeutet. In einem grossen Theil der Fälle wurden dabei die Zellen

*) Sitzungsber. d. k. Academie d. Wiss. Wien 1865.

**) Ueber traumatische Encephalitis in Stricker's Studien etc. Wien 1870.

***) Virchow's Archiv Bd. 63. 1875. S. 439 ff.

†) So, um nur einige anzuführen: Tigges Allg. Zeitschr. für Psych. Bd. XX. 1863, Meynert, Medic. Jahrb. Wien 1866 und Vierteljahrsschrift f. Psych. 1868. H. III., Hoffmann ebenda 1869, Jolly a. a. O., Popoff a. a. O., Lubimoff, Virchow's Archiv Bd. 67.

als sonst wenig verändert beschrieben, so dass wir z. B. in Meynert's Studien schöne pyramidenförmige Zellen mit allen Ausläufern und zugleich sechs Kernen abgebildet sehen. Abgesehen davon, dass dies nach unseren jetzigen Kenntnissen sehr verdächtig ist, wurden in der Regel die Exemplare nur vereinzelt und nach längerem Suchen aufgefunden, und es sind daher die bekannten Einwände, dass es sich um invaginierte oder auch nur anliegende Rundzellen handle, nicht wohl zu widerlegen, wozu noch die von Popoff betonte Möglichkeit kommt, dass solche Elemente sogar ins Innere der Ganglienzelle eindringen. Direkt als irrtümlich gelten heute mindestens in ihrer Deutung die früheren Bilder von direkter Kernteilung (Kerne mit Scheidewänden und Einschnürungen); sehr unsicher und heute noch unbewiesen ist die Erklärung gewisser Zeichnungen im Innern der Zellen als Beginn von endogener Zellenneubildung.

In einer zweiten Reihe von Beobachtungen — und ich rechne dazu eine eigene frühere Mittheilung*) — ist die Verwechslung mit einem weit häufiger als man gewöhnlich annimmt und bei den verschiedensten Entzündungszuständen der Centralorgane vorkommenden Entzündungsprodukt, einer grossen, vielfach mehrkernigen Entzündungszelle, nicht sicher ausgeschlossen worden. Ich habe auf diese Zelle, welche auch anderen Autoren**) wiederholt aufgestossen ist, jedoch jedes Mal Schwierigkeiten der Deutung gemacht hat, später zurückzukommen. Wo man ihr in der grauen Substanz in mehr vereinzelten Exemplaren begegnet, wo zugleich der Fett- und Markgehalt, welcher sie sonst auszeichnet, nur gering ist, und dagegen ein mehr homogenes Aussehen obwaltet, kann sie sehr leicht für eine Ganglienzelle gehalten werden. Obwohl ich aber jetzt annehmen darf, dass ein geringerer Theil von ihnen thatsächlich von solchen abstammt, so ist das doch bisher nicht bewiesen worden, und jedenfalls habe ich keine darunter getroffen, welche noch die für die Ganglienzellen charakteristischen Formverhältnisse und Ausläufer bewahrt hat. Hat eine specifisch nervöse Zelle, so glaube ich daher schliessen zu dürfen, bereits mehrfache Kerne er-

*) Friedmann, Ueber multipl. chron. Encephalit. Jahrb. für Psych. 1883 (zweiter Fall).

**) So Meyer und Beyer, Ueber parench. Entz. d. Centralnervs. Dieses Archiv Bd. XII. S. 392; Messner, Beitr. zur patholog. Anatomie der Centralnervs., Strassburger Dissert. 1881; im Rückenmark: Leyden, Klinik der Rückenmarkskrankh. II. Bd. S. 454; Dieses Archiv Bd. VI. S. 278 u. Bd. IX. S. 321.

halten, so hat sie sich zugleich zu einer Zelle von indifferentem Aussehen umgewandelt.

Thatsächlich sind auch die Befunde mehrkerniger Ganglienzellen; obwohl gedeckt durch die Namen berufener Autoren, immer mit Zweifel aufgenommen worden; thatsächlich sind die Zeugnisse dafür gerade seit der Verbesserung unserer Untersuchungsmethoden, speciell seit Einführung specifischer Kernfärbungsmittel mehr und mehr verstummt. Wenn Rindfleisch^{*)} eindeutige Befunde der Art nicht gesehen zu haben angiebt, so wagt es ein Autor von der Erfahrung Schultze's^{**)} nur, solche mit Misstrauen und Vorbehalt mitzutheilen.

Seitdem wir durch Flemming gelernt haben, die Kerne und Zellen im Stadium der Theilung zu fixiren und für die Untersuchung am Leichenpräparat herzurichten, war es natürlich, dass man auf diesem Wege eine ähnliche Lösung der Frage erhoffte, wie sie an zahlreichen anderen parenchymatösen Organen leicht gelungen war. Mondino^{***}) und in neuester Zeit Coen[†]) haben solche Untersuchungen angestellt. Von den Arbeiten des ersteren sind mir leider nur kurze Referate zugänglich, der letztere berichtet uns in seiner übrigens interessanten Abhandlung, dass er sehr leicht und reichlich, ebenso wie Mondino, Theilungsfiguren an Ganglienzellen nachweisen konnte. Von Schwierigkeiten, die dabei entgegenstehen können, ist nicht weiter die Rede.

Mir selbst aber, der ich schon seit mehreren Jahren mit den gleichen Untersuchungen beschäftigt bin, sind dieselben nicht erspart geblieben. Die zahlreichen Mitosen, die ich an den fixen Zellen des Gehirns zu Gesicht bekam, zeigten sich jeweils nur sei es an evident bindegewebigen Zellen, sei es an Elementen von rundlichem indifferentem Aussehen. Ich habe daher nur die oben ausgedrückte Anschauung dahin erweitern können, dass eine Ganglienzelle, auch wenn sie in das der Kerntheilung vorausgehende Knäuel- oder Tonnenstadium der Karyokinese gelangt ist, gleichfalls bereits zu einer Zelle von indifferentem Aussehen umgewandelt sein müsse. In diesem Falle begegnet aber die Wiedererkennung der specifisch funktionirenden Zellen inner-

^{*)} Lehrb. d. pathol. Gewebelehre. 5. Aufl. S. 597.

^{**) Dieses Archiv Bd. XI. S. 216.}

^{***}) Gazett. d. Ospedali Milano 1885 No. 14 und Arch. di Scienz. Penal. et Anthropol. Torino 1886.

^{†)} Ueber Heilung von Stichwunden des Gehirns in d. Beitr. z. pathol. Anatom, etc. von Ziegler und Nauwerck Bd. II. 1887.

halb der Centralorgane grösseren Schwierigkeiten als an anderen, z. B. drüsigen Organen, und dies durch einen zweifachen Umstand: einmal dadurch, dass die specifischen Zellen nicht wie sonst in grösseren Complexen vereinigt sind, sondern dass sich nervöses Parenchym und Bindesubstanz gegenseitig durchdringen; dazu kommt eine gewisse Mangelhaftigkeit der Methodik, insofern das Mittel, welches am Besten geeignet ist, die Kernbilder zu fixiren, das Flemming'sche Chromosmumessigsäuregemisch, gerade im Gehirn die Zeichnung der Substanz der Ganglienzellen nicht hinreichend darzustellen erlaubt.

Unserer Erfahrung widerspricht auch, soviel ich sehe, nicht die Arbeit Coen's. Bei Durchsicht der recht schönen Abbildungen zeigt sich nämlich, dass die zahlreichen von ihm als in Karyokinese befindliche Ganglienzellen bezeichneten Exemplare jeweils nur solche runde Zellen von indifferentem Aussehen darstellen; nur eine einzige darunter (Fig. 2b) besitzt mehr die Formen einer Pyramidenzelle, doch genügt auch sie nicht strengeren Ansprüchen und überdies befindet sich ihr Kern noch nicht in einem weiteren Stadium der Karyokinese. Es ist erklärlich, dass dieser Einwand Coen entgehen konnte, weil er selbst kein Gewicht auf das Verhalten der Zellsubstanz legt und auch bei der ausschliesslich angewendeten Flemming'schen Methode nicht legen konnte.

Auch die Ergebnisse der embryologischen Studien stehen ferner im Einklang mit unserer Erfahrung. Ich habe an Batrachier- und Hühnereiembryonen gleich allen anderen Autoren sehr leicht zahllose indirekte Kerntheilungen in der embryonalen Anlage der grauen Substanz, und zwar auch ausserhalb der Ventrikelauskleidung constatiren können. Dagegen hat glaube ich auch sonst Niemand gesehen, dass bereits wohl ausgebildete und etwa schon gestreifte Ganglienzellen in sich Mitosen ausbildeten.

Das Studium des Verhaltens der Kerne genügt hiernach nicht völlig, die Frage der activen Veränderungen der Ganglienzellen zu erledigen. Man hat aber schon früher den Veränderungen der Zellsubstanz Beachtung geschenkt. Namentlich sind es zwei Zustände, welche als active gedeutet wurden, die homogene Schwel lung und die feingranulöse Umwandlung. Die erstere, die in einer Vergrösserung der Zelle unter Gewinnung weicher Contouren und intensiver homogener Färbung bei Anwendung von Ammoniakcarmin besteht, kann ausser an Müller-Präparaten auch im frischen Zustand und nach den verschiedensten anderen Härtungen nachgewiesen werden. Sie ist, vielleicht mit Recht, wiederholt der Vir-

chow'schen parenchymatösen Schwellung an die Seite gestellt worden; doch habe ich sie, im Gegensatz zu anderen Autoren, gerade in Begleitung acut fieberrhafter Krankheiten noch nicht gesehen, und jedenfalls wird sich weiter unten zeigen, dass die active Natur der Veränderung sehr zweifelhaft ist.

Vielelleicht gehört hierher eine sonst isolirt stehende Mittheilung Danillo's*) aus neuerer Zeit über entzündliche „Hypertrophic“ der Ganglienzellen; ich unterdrücke aber eine Besprechung derselben, weil mir der Befund nicht hinreichend klar gestellt zu sein scheint.

In viel weitergehender Weise als alle übrigen Autoren hat die Schule Stricker's**) progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei acuten Entzündungen statuirt, indem sie sich dabei wesentlich auf den Befund der feingranulösen Umwandlung der Zellsubstanz stützt. Die Ganglienzellen sollen nach Aetzung des Gehirns ausserdem durchgängig zarte Contouren und Formen, überhaupt das Aussehen jugendlicher protoplasmatischer Gebilde gewinnen und dadurch ganz ähnlich werden den schon in der Norm vorhandenen „Uebergangsformen“, den sonst sog. Körnern, sie sollen dann endogen in sich Zellen, Eiterkörper entwickeln und allgemein gesagt sehr bald, so lautet die Lehre neuerdings, zu einer mit den Zellen bindegewebiger Function gleichwerthigen Proliferation sich anschicken. Die sichtliche Vermehrung solcher jugendlicher Elemente oder Uebergangsformen bei der acuten Entzündung, dann auch die Beobachtung von Formen mit erst theilweiser feingranulöser Umwandlung der Zellsubstanz wurde als Beweis angeführt. Leider sind aber diese Resultate, welche sich weit von den gewöhnlichen Anschauungen entfernen, nur jeweils ziemlich summarisch begründet worden, man kann nicht zweifeln, dass Vieles nur auf einer dogmatischen Erweiterung des thatssächlich Beobachteten beruht und endlich sind die Untersuchungen noch mit den älteren Methoden, namentlich an Chromsäurepräparaten angestellt worden, noch vor Kenntniss der feineren Structuren der Zellsubstanz und der indirekten Kerntheilung.

Erinnere ich noch kurz, dass schon wiederholt der Uebergang von Ganglienzellen bei necrobiotischen Erweichungen in gewöhnliche Körnchenzellen angenommen wurde, jedoch ohne dass man den letzteren lebhaftere active Eigenschaften zuschrieb; dass in den zahl-

*) Bulletin de la Société de Biolog. 1883. p. 238.

**) Robinson, Wiener medic. Jahrb. 1873 S. 438; Cecherelli ebenda 1874 S. 343; Unger, Sitzungsber. der k. Acad. der Wiss. Bd. 81, 1880; Stricker, Vorlesungen über allg. Pathol. 1880. S. 588.

reichen Untersuchungen ferner über Regeneration des Gewebes der Centralorgane bei den höheren Thieren eindeutige positive Resultate nicht erreicht werden konnten, so habe ich das über unseren Gegenstand vorliegende Material so ziemlich aufgezählt. Versäumt habe ich es dabei, gewisse Erfahrungen an Geschwülsten mit heran zu ziehen, namentlich den bekannten Fall von Fleischl*), in welchem zahlreiche Theilungen von Ganglienzellen sich dargeboten haben sollen. Ein Urtheil, wie weit die Ganglienzellennatur der wuchernden Zellen in diesem und ähnlichen Fällen nachweisbar war, ist schwer zu gewinnen, und jedenfalls wären in einem künftigen Fall die Structurbilder der Zellen mit zu verwerthen. In mehreren Fällen von Gliomen und Gliosarcomen des Gehirns, die ich untersuchen konnte, habe ich nichts Aehnliches gesehen.

Absichtlich habe ich in die vorangehende historische Darstellung meine eigenen Erfahrungen, soweit sie negativer Art sind, mitverflochten, um mich im Nachfolgenden auf die Mittheilung positiver Ergebnisse beschränken zu können. Wenn wir gesehen haben, aus welchen Gründen vollgültige Beweise für die Proliferation der Ganglienzellen bisher nicht geliefert werden konnten, so hat sich dabei auch gezeigt, welches die Ziele einer künftigen Untersuchung sein mussten: man musste streben, so frühzeitige, aber bereits evident active Veränderungen der Ganglienzellen zu ermitteln, dass zunächst noch wichtige, ihre Erkennung ermögliche Charaktere erhalten bleiben, und in dieser Hinsicht erwies es sich speciell dankbar, die Umwandlungen der feineren Struktur der Zellensubstanz zu verfolgen, während natürlich auch gleichzeitig das Verhalten des Kerns zu beachten war.

II.

Die Ausführung der eben bezeichneten, immerhin difficilen Aufgabe war ermöglicht durch eine neuerdings von Nissl*) mitgetheilte sehr schöne Methode zur Darstellung der feineren Struktur der Ganglienzellen des Gehirns. Leider sind mit derselben einige Missstände verknüpft: die Färbung (Magenta Roth oder Dahlia nach Spiritushärtung) misslingt nicht selten an sämmtlichen Schnitten eines Präparates, öfter wird sie ungleich, dann erblasst gerade die Structurzeichnung oft sehr rasch und drittens stellt sie die Struktur des Kerns

*) Medicin. Jahrbücher. Wien 1872. S. 207.

**) Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Strassburg 1885. S. 506.

ihrerseits nicht genügend dar. Zu letzterem Zweck ist die Behandlung mit dem Chromosmiumessigsäuregemisch kaum zu entbehren, wenn auch namentlich einzelne Karyokinesen an Spirituspräparaten sich erhalten. Leidlich gute Resultate erhält man auch durch vorheriges kurzes Einlegen in Sublimatlösung. Für die Behandlung der Präparate war hiernach die wichtige Folgerung zu ziehen, dass dieselben jeweils in der Mitte des Entzündungsherdes halbiert und der eine Theil in Spiritus, der andere in das obige Säuregemisch (darin 1 Tag, Nachhärtung in Spiritus 2—4 Tage) eingelegt werden musste. Da auch diese Combination noch keine erschöpfende Uebersicht der Entzündungsbilder gestattet, so wurde außerdem in einer Reihe von Fällen die zweite Hälfte des Präparates in Müller'scher Lösung oder Chormäure ($\text{1/}_2 \text{ pCt.}$) gehärtet und nach den üblichen Methoden gefärbt.

Die zu berichtenden Erfahrungen beziehen sich auf Experimente an der Hirnrinde von Kaninchen und Vögeln (Sperlingen), deren ich einschliesslich der früheren Versuche gegen fünfzig, darunter neuerdings für den vorliegenden Zweck ein Dutzend angestellt habe. Unter den verschiedenen traumatischen Entzündungsformen hatte sich herausgestellt, dass bei der Aetzentzündung die entschiedenste Beteiligung des präexistenten Gewebes an der entzündlichen Wucherung stattfindet, demnächst erst bei der Vereiterung und nach einfach mechanischer Verletzung. Wesentlich auf die erstere basiren daher meine Angaben.

Dem Verständniss des folgenden wird es dienlich sein, wenn ich eine kurze Uebersicht des Entwicklungsgangs der entzündlichen Neubildung bei der Aetzencephalitis vorausschicke, wie sich derselbe nach meinen Untersuchungen darstellt. Ich bemerke zugleich, dass für alle feineren Details der Gebrauch von homogener Immersion (mit Abbé'scher Beleuchtung) unentbehrlich ist; benutzt wurde das System Leitz 1/_{16} .

Allgemein ausgedrückt ist die um die centrale Necrose entstehende Wucherung eine grosszellige; gewöhnliche Rundzellen treten dabei zurück und können sehr spärlich sein. Man kann nun etwas schematisch vier Entzündungsperioden unterscheiden: in der ersten, der Latenzperiode, die bis zur Mitte des zweiten Tages nach Applikation des Entzündungsreizes reicht, wird hauptsächlich nur Anschopfung der Gefäße und Bildung kleinerer Blut- und auch Rundzellen-extravasate beobachtet, an den fixen Zellen dagegen nur rückgängige Veränderungen. Von da bis gegen Ende des dritten Tages stellen sich active Zustände der letzteren ein, die sich aber zunächst nur in

ihrem Innern abspielen und mit welchen wir uns bald nachher zu beschäftigen haben. Für geringe Vergrösserungen tritt am Meisten die Schwellung der Bindegewebszellen hervor, daher das Stadium als Schwellungsstadium zu bezeichnen. In der Weiterentwicklung dieser Zustände kommt es bald zu lebhaften karyokinetischen Kern- und Zellentheilungen und Auswachsen der fixen Zellen; dadurch einerseits, durch Untergang des gliösen Zwischengewebes, der Markfasern und eines Theiles der nervösen Zellen andererseits werden sehr rasch die normalen Structurbeziehungen umgewandelt, ein dichter Zellenhaufe geschaffen, der sich wesentlich aus grossen runden Elementen und stern- und spindelförmigen Bindegewebszellen aufbaut: Stadium des Zellenhaufens oder der Proliferation, das bis zum fünften Tag dauert. Die zellige Wucherung nimmt darnach wieder ab und hauptsächlich tritt nur eine Verdichtung der Bindegewebszellen zugleich mit Gefässneubildung ein, viertes oder Organisationsstadium (vergl. Fig. 2), während die grossen runden Zellen zwar ihre Kerne noch vermehren, aber sich selten mehr theilen und dann rückgängige Veränderungen durchmachen. Auf solche Weise wird bereits mit dem zehnten, zwölften Tag ein gewisser Abschluss der entzündlichen Erscheinungen erreicht; in gewissen Partien und in einzelnen Fällen sogar allgemein wandelt sich aber Alles in die grossen und runden Zellen um, so dass ein loser Zellenhaufe, auch wohl eine Erweichung zu Stande kommt und die primäre bindegewebige Organisation ausbleibt. Im Ganzen sind die Veränderungen ziemlich typische und einfache und, wie man sieht, den bekannteren Zuständen bei der acuten Myelitis ziemlich ähnlich.

Bei der specielleren Betrachtung der Beteiligung der Ganglienzellen an diesen Zuständen scheint es passend, von einem weiteren Umwandlungsprodukt auszugehen. Wir kommen damit etwas näher auf die bereits in der Einleitung genannten „grossen runden Zellen“ zurück, welche schon Hayem*) reichlich bei der Aetzencephalitis nachweisen konnte. Sie unterscheiden sich, wiewohl sie vielfach Fett und Mark enthalten, von der gewöhnlichen Körnchenzelle ausser durch ihre ansehnliche Grösse durch ein entschieden actives Verhalten: es etabliren sich in ihnen sehr reichlich Karyokinesen (z. B. Fig. 4), Nissl'sche Färbung lässt in ihrer Zellsubstanz ein sehr schönes, charakteristisch weitmaschiges, chromatisches Gerüst-

*) *Etudes sur les divers. formes d'Encéphalite.* Paris 1868.

werk leicht zur Darstellung bringen (vergl. Fig. 3 u. 4), während die Körnchenzellen der necrobiotischen Erweichung (und der Myelitis) in der Regel nur zusammenhanglose Chromatinkörnchen oder ein im Zerfall begriffenes Gerüstwerk in Kern und Zellsubstanz besitzen. Nun führt zunächst eine Vergleichung der Entzündungsbilder verschiedener Stadien zu dem Wahrscheinlichkeitsschluss, dass ein Theil jener Zellen seine Herkunft den lebenskräftig gebliebenen Ganglienzellen resp. Körnern verdankt. In der Norm befinden sich die nervösen Zellen bekanntlich in den sogenannten pericellulären Räumen; ich glaube zuerst durch meine Entzündungsversuche bündig nachgewiesen zu haben, dass dieselben, worüber ja noch gestritten wird, präformirt sind. Im Schwellungsstadium der Entzündung tritt, besonders deutlich an Müller-Präparaten, eine gerade und genau den Rand des Hohlraums um die Ganglienzelle umsäumende Zelle auf, von der sonst nur der Kern, nun aber auch der anschwellende und sich mit homogener Substanz imprägnirende Zellkörper kenntlich ist. Diese halbmond- oder kragenförmige „Randzelle“, wie ich sie zu nennen vorschlage, ist ganz ähnlich den Capillarendothelien und wohl auch analog als Lymphendothelium aufzufassen. Kennt man sie erst einmal, so findet man sie auch an anders gehärteten Präparaten wieder, z. B. Fig. 1 c und d.

In den pericellulären Räumen nun nehmen schon vom 3., 4. Tag an die grossen runden Zellen allmälig die Stelle der Ganglienzellen und Körner ein und erfüllen jene ganz an den späteren Entzündungstagen, wo sich die umrandeten Räume vielfach (z. B. Fig. 2 bei a) noch erhalten, während die zwischenliegende Gliasubstanz zu Grunde gegangen ist. Da gleichzeitig regressive Umwandlungsformen der nervösen Zellen in vielen pericellulären Räumen dauernd vermisst worden, erscheint der oben gemachte Schluss plausibel. Coen und wohl auch Mondino, die offenbar ähnliche Umwandlungsformen vor sich gehabt haben, haben denselben auch ohne Weiteres adoptirt. Dass aber dabei eine wichtige, aus der Structur des Gehirns sich ergebende Fehlerquelle nicht berücksichtigt wurde, kann ich jetzt noch etwas näher begründen.

Die grossen runden Zellen besitzen nämlich noch andere und wohl viel kräftiger fliessende Quellen als die präexistenten Zellen im Innern der pericellulären Räume. In der weissen Substanz zunächst gehen sie in Massen aus den bindegewebigen Elementen hervor, aber auch innerhalb der pericellulären Räume treten schon sehr früh andere, nicht nervöse Zellen auf, welche ihnen zum Ursprung dienen. Zum Beweis dafür theile ich die Figur 1 mit, in

welcher ein Gesichtsfeld von Hartnack Obj. 7 aus einem Entzündungs-herd vom dritten Tag, nur etwas zusammengedrängt durch Weg-lassung einiger Räume mit unverändertem Inhalt, wiedergegeben ist. Die gewöhnliche Rundzellen (bei e) beträchtlich an Grösse über-treffenden, in Karyokinese begriffenen Elemente (bei a und b) finden sich da neben noch kaum veränderten, ja sogar (bei c) neben dem Untergang entgegengehenden Ganglienzellen und Körnern. Dass die Beobachtung an sich keine neue ist, dafür ist mir ein erwünschter Beleg die Fig. 3 in Unger's Abhandlung*), wo gleichfalls eine jugendliche Zelle neben einer untergehenden Ganglienzelle innerhalb eines pericellulären Raumes abgebildet ist. Die fraglichen, alle Schlüsse aus den Lagerungsbeziehungen der jungen Zellen anfechtbar machenden Elemente gehen vielleicht aus Wanderzellen, wahrscheinlicher aber von der nachweisbar proliferirenden (Fig. 1 c und d) Randzelle hervor.

Ein wirklicher Beweis dafür, dass auch die Ganglienzellen in diese runde Proliferationsform übergehen können, wird aber durch Zuhilfenahme der Beobachtung der ersten activen Veränderungen an denselben geliefert, wozu ich mich jetzt wende.

III.

Allgemein bestehen die ersten activen Veränderungen an den fixen Zellen in Umwandlungen der chromatischen Substanz nicht nur des Kerns, sondern auch des Zellleibs, des Protoplasmas. Am Kern wird, was schon oft beschrieben wurde, ganz ähnlich wie im Laufe der physiologischen Entwicklung, Vermehrung und Complication des chromatischen Gerüsts, sodann Auftreten erst weniger, darauf immer reichlicherer hantel- und schlingenförmiger Figuren beobachtet, bis es am dritten Entzündungstag zum Knäuelstadium der Karyokinese kommt. In der meist weniger beachteten Zell-substanz findet sich entweder zunächst die Imprägnation mit einer homogenen Substanz gleichzeitig mit Anschwellung der Zelle oder und allgemeiner es tritt sogleich ein schönes durch seine Weit-maschigkeit charakteristisches chromatisches Netzwerk hervor, das man in dieser evidenten Weise nicht an den normalen Zellen des Gehirns zu beobachten pflegt. An den Ganglienzellen speciell nimmt es die Stelle der streifigen Zeichnung ein. Der Angel-punkt für die dahin gehende Beweisführung liegt in dem Umstand, dass eine kurze Zeit während des Ablaufs dieser Verän-

*) a. a. O., Taf. I. des Sep.-Abdr.

derung die Ganglienzelle ihre Form und Ausläufer noch bewahren kann, dass sie also als solche noch kenntlich bleibt. Dennoch bestehen einige Schwierigkeiten durch die schon berührten Mängel des Nissl'schen Verfahrens, speciell auch dadurch, dass das Verhalten des Kerns und der Zellsubstanz an verschiedenen gehärteten Präparaten zu untersuchen ist, dann auch, dass schon geringe Grade der Formumwandlung die Erkennung der Ganglienzelle zu einer unsicherer machen. Dagegen ist die Structurveränderung selbst bei Zubilfnahme homogener Immersion und bei guter Färbung leicht zu constatiren.

Im Beginn des dritten Entzündungstages sehen wir zunächst um die Verletzungsstelle einen Haufen mehr zerstreut liegender, meist kleinerer Körnchenzellen liegen, welche die vorbesprochene Structur aufweisen. Etwas weiter davon findet man dann einige ähnlich beschaffene und zwar grössere Zellen von Pyramiden- oder Birnform mit Fortsätzen; in noch grösserer Distanz von dem Bluterguss an der Reizstelle ist man in der Lage, Uebergänge von der gewöhnlichen Structur der Nervenzelle zu der grobnetzförmigen aufzufinden. Die Zeichnung einer grösseren Rindenpyramidenzelle (vergl. Fig. 5), die man erst neuerdings näher kennen gelernt hat, und die nicht genau dem Max Schulze'schen Schema entspricht, besteht im meist differenzierten Zustand aus einer relativ dichten Körnelung aus chromophiler Substanz und es ordnen sich die Körnchen an der Basis der Zelle mehr in Gruppen oder Häufchen, zwischen welchen gewöhnlich eine netzförmige Verbindung nicht kenntlich ist, nach den Fortsätzen in eine auf den Schnitten unterbrochene, zum Theil schlank kolbenförmige Streifung. Gleichzeitig hat die Zelle, namentlich bei etwas starker Tinction, eine diffuse Grundfärbung, die bestehen bleibt, wenn auch alles Zwischengewebe völlig entfärbt ist. Als nächste Veränderung zeigt sich nun ein Lichterwerden der Zelle, dadurch entstehend, dass die Körnchen auseinanderrücken, sich mehr gleichmässig über die Zelle hin verbreiten, und dass die Grundtönung mehr und mehr erlischt. In einem weiteren Stadium erkennt man dann eine deutlich netzförmige Verbindung der Körnchen und in einem letzten rückt das Netzwerk auseinander, es wird sehr grobmaschig, einem grob carrierten Kleiderstoff nicht unähnlich und dadurch wird schliesslich die ganze Zelle sehr licht und hell (vergl. Fig. 6 und 7). Der Zustand erstreckt sich evident auf die Ausläufer, deren Streifung also ebenfalls verschwindet. Leider sind dieselben mit diesen Färbungen nur auf kürzere Strecken kenntlich, und es gelingt namentlich nicht festzustellen, wie sich dabei deren weitere

Verästelung verhält. Mit Chromsäure und ähnlich behandelte Präparate geben darüber keineswegs weiteren Aufschluss, dagegen wäre ein solcher wohl mit der neuen Golgi'schen Methode zu erlangen.

Wir können gleichzeitig damit auch schon Veränderungen des Kerngerüstes constatiren, wenn auch dieselben, wie z. B. die Figur 1 zeigt, entschieden langsamer eintreten als an den nicht nervösen Zellen. Am Auffälligsten ist die Sache noch an Vogelgehirnen, deren Zellkerne allgemein eine sehr gleichmässige und einfache Anordnung der chromatischen Substanz zeigen: ein einziges grosses centrales Kernkörperchen, von dem radspeichenartig einige wenig verzweigte Netzbalkchen abgehen. Das Erscheinen mehrerer, 2—6 oder 8 glänzender Kernkörperchen, die Verdichtung des Gerüstwerks ist eine leicht und sicher festzustellende Veränderung, die sich auch wohl von regressiven Vorgängen unterscheiden lässt.

Sind erst diese Veränderungen vor sich gegangen, so geht auch sehr bald die Pyramidenform der Ganglienzellen verloren, und wir verlieren dann deren Abkömmlinge aus dem Gesicht; schon am vierten Entzündungstag trifft man in dem zellenreicher gewordenen Entzündungsherd meist nur noch Untergangsformen von jener charakteristischen Gestalt. Speciell das Knäuelstadium der Karyokinese habe ich, wie schon früher betont, nur an bereits abgerundeten Zellen wahrgenommen, während ich dasselbe an Bindegewebszellen überaus reichlich gesehen habe, so lange dieselben noch ihre bezeichnenden Stern- und Spindelformen beibehielten. Nachdem wir aber nunmehr die charakteristischen Anfänge der activen Veränderungen kennen gelernt haben, können wir nicht mehr zweifeln, dass die so umgewandelten Ganglienzellen mit in die identisch structurirten runden proliferirenden Zellen übergehen. Wahrscheinlich machen sie vorher ein Stadium durch, wo die vielleicht amöboide Zelle eine mehr unregelmässig zackige Form und zarte Contouren besitzt; wenigstens sieht man gerade solche Zellen auch innerhalb pericellulärer Räume während des 3. und 4. Entzündungstages.

Damit ist das Thatsächliche unserer Beobachtungen, was hier mitzutheilen war, so ziemlich erschöpft. Der Umstand jedoch, dass über active Veränderungen der Zellsubstanz überhaupt noch wenig neuere Erfahrungen vorliegen, nöthigt uns, bei der hier besprochenen etwas zu verweilen. Erwähnen wir zunächst zwei Möglichkeiten der Täuschung oder Verwechslung: einmal, die Form anlangend, können wieder die schon erwähnten parasitisch neben den nervösen Zellen in den Hohlräumen befindlichen Elemente irreführend wirken, indem

sie nicht allein ein sehr schönes chromatisches Gerüst des Zellenleibs entwickeln, sondern auch länglich-ovale, selbst kolbenförmige Gestalt gewinnen können. Muss man daher allen weniger ausgesprochenen Pyramidenformen gegenüber auf der Hut sein, so glaube ich doch nicht, dass von jenen Zellen Formen, wie die hier Figur 6 und 7 abgebildeten, entstammen können. Eine gewisse Aehnlichkeit mit der activen Veränderung kann ferner der Beginn eines regressiven Zustandes, der körnigen Auflösung („molekulären Zerfalls“) erreichen; dabei verschwindet gleichfalls die etwa vorhandene Streifung, und es stellt sich eine mehr gleichmässig vertheilte Körnelung ein. Das grobe Korn der Zeichnung und das Fehlen der Netzfiguren, das meist glänzende Kernkörperchen (vergl. Fig. 8) dienen zu der bei Anwendung starker Systeme hinreichend sicheren Unterscheidung.

Ist aber die Veränderung, das Auf- oder Hervortreten einer grobnetzförmig angeordneten chromatischen Substanz eine zuverlässig active, bedeutet sie nicht vielleicht nur eine Rarefaction des Chromatins oder etwas Aehnliches? Wir können an der Richtigkeit der ersten Deutung nicht zweifeln angesichts der Thatsache, dass diese Structur bestehen bleibt bei den verschiedenen weiteren activen Veränderungen der Zellen, sogar ganz gewöhnlich in Zellen mit ausgebildeten Karyokinesen (wie Fig. 4), dass sie weiterhin in den Bindegewebzellen, welche sich spindelförmig ausziehend, sich zur Organisation anschicken, in den Zellen mit zarten, unregelmässig begrenztem Protoplasma auch bei anderen Entzündungsformen getroffen wird, dass überhaupt, wie wir neuerdings erfahren haben, eine ähnliche, wenn auch engere Netzstructur dem lebensfähigen jugendlichen Protoplasma der Eizelle, der Drüsenzelle u. s. f. eigenthümlich ist. Uebereinstimmend lehrt uns aber auch das Studium der Histogenese, dass im Lauf der physiologischen Entwicklung die Ganglienzellen zunächst eine netzförmige Structur besitzen, welche sich erst später (oft nur theilweise) streifenförmig umwandelt. Schon Vignal*) hatte in neuerer Zeit an den Vorderhornzellen des Rückenmarks bei Schafembryonen gezeigt, dass längere Zeit dem streifigen Stadium ein feingranulirtes vorangeht. Bei eigenen, speciell auf die feinere Structur gerichteten Untersuchungen, welche ich im Hinblick auf die Wichtigkeit des Gegenstandes angestellt habe, konnte ich die Zeichnung am Besten an den Spinalganglien von Batrachier- und Salamander-

*) Sur le développement des éléments de la moelle épinière des mammifères. Archiv. de Physiolog. III. Sér. Tom. IV. p. 177 und 1884 XVI. ann. p. 364.

larven nachweisen. Man sieht an — in Flemming'scher Lösung behandelten — etwas älteren Larven die grösseren Ausläufer gewinnenden Zellen sich in der Peripherie des Ganglions ansammeln und gewahrt, wie dieselben mit dem zunehmenden Alter der Larven dunkler werden und eine in der Peripherie der Zelle sich einstellende concentrische Streifung erhalten, während dieselben Zellen jüngerer oder die mehr nach innen gelegenen gleichaltriger Larven hell erscheinen und eine gleichmässige netzförmige Zeichnung besitzen. Neben der Umwandlung der feineren Structur ergibt sich also auch hier als zweite Zustandsänderung das Auftreten einer sich diffus — speciell auch mit Osmium — färbenden Grundsubstanz oder achromatischen Einlagerung in die Zelle, auf welche ich die Aufmerksamkeit lenken möchte. Die in umgekehrter Ordnung verlaufenden Aenderungen bei der Entzündung können wir daher im Sinne Stricker's als eine „Verjüngung“ bezeichnen.

Vergleichen wir nunmehr diese Umwandlung der Zellsubstanz mit den Befunden früherer Untersuchungen, so ergibt sich an Controlpräparaten, die in Müller'scher Lösung oder Chromsäure gehärtet wurden, dass jene im Allgemeinen der früheren feingranulösen Beschaffenheit entspricht. Deren Zurückführung auf das chromatische Netzwerk schliesst aber einen wesentlichen praktischen Vortheil in sich. Wie von mehreren Autoren (so von Schultze und Kreissig*), sowie Flesch**) auf Unterschiede in dem normalen Verhalten der Ganglienzellen des Rückenmarks und der Spinalganglien unter einander aufmerksam gemacht worden ist, so hat mit Recht die Stricker'sche Schule Werth darauf gelegt, dass solche auch bei den Pyramidenzellen der Hirnrinde bestehen, also dass Zellen mit dichterer Substanz und eckigem Kern und andere zartere, feingranulirte und helle Zellen mit schönem runden Kern sich von einander abheben, und dass von den letzteren dann hinreichende Uebergänge zu den von Henle***) sog. Körnern existiren, welche von Unger daher besser als „Übergangsformen“ betitelt wurden. Nach Anfertigung von Structurbildern kann man analoger Weise Uebergänge zwischen dem Typus grösserer Zellen mit ausgesprochener Streifung und solchen mit mehr gleichmässig vertheilter, selbst bis netzartig verknüpfter Körnelung nachweisen. Man kann Stricker ferner darin beistimmen, dass diese Klasse von Abweichungen auf Unterschieden in dem Alter der Zellen beruhe,

*) Virchow's Archiv Bd. 102. 1885. S. 286.

**) Tagebl. d. 58. Vers. deutsch. Naturf. etc. Strassburg 1885. S. 412.

***) Nervenlehre 2. Aufl. S. 21.

und dass die Körner dabei auf der untersten Stufe der physiologischen Entwicklung stehen. Musste aber die Stricker'sche Schule sich beschränken zu statuiren, dass bei der Entzündung eine grössere Zahl feingranulirter Ganglienzellen und „Uebergangsformen“ als in der Norm, auch relativ ansehnliche Exemplare derselben hervortreten, und waren daher so manchen Zweifeln an der activen Beteiligung wirklicher ausgebildeter Ganglienzellen Thür und Thor geöffnet, so können wir sagen, dass eine solch grobnetzförmige Anordnung der chromatischen Substanz und eine so lichte Beschaffenheit der Zellen wie bei der Entzündung in der Norm überhaupt nicht gefunden wird, dass wir damit von vornherein eine pathologische und zwar active Veränderung vor uns haben. Es musste aber früher entgehen, dass die Beschaffenheit der entzündlich verjüngten und der normalen jugendlichen Zelle nicht völlig identisch ist.

Die Anfangsstadien der entzündlichen Umwandlung der Ganglienzellen decken sich aber wieder mit den niederen Entwicklungsformen der Norm und es wird daher schwer gemacht, die sich aufdrängende Frage zu entscheiden, welche Entwicklungsstufen der Ganglienzellen, speciell ob etwa noch die grossen Zellen mit ausgebildeter Streifung, aktiv werden können.

Aus diesem Grunde habe ich es für nöthig gehalten, noch eine Anzahl Entzündungsversuche am Rückenmark anzustellen. Man war dabei eines doppelten Vortheils sicher: einmal wären die bekanntlich durchweg sehr schön gestreiften multipolaren Zellen des Vorderhorns vermöge ihrer Grösse und ihrer geringeren Anzahl noch leicht in stärker verändertem Zustand wiederzuerkennen gewesen; dann gelingt am Rückenmark die Darstellung einer gleichmässigen und schönen Structurzeichnung der Zellen ohne Vergleich leichter als im Gehirn. Drei wohlgelungene Versuche an Kaninchen — eine ja vielleicht zu geringe Zahl — vom zweiten, vierten und siebenten Entzündungstag und eine grössere Zahl solcher an Fröschen haben aber trotzdem nur reichliche und charakteristische Degenerationsformen, jedoch mit Bezug auf die in Rede stehenden activen Veränderungen an jenen Zellen lediglich negative Resultate zu Tage gefördert. Dies stimmt überein mit dem, was wir durch die übrigen Experimentatoren erfahren haben, von denen keiner zuverlässige Proliferationsvorgänge sehen konnte. Es ist klar, dass dadurch die Zweifel in die Proliferationsfähigkeit der grossen, schön gestreiften Rindenpyramidenzellen lebhaft bestärkt werden.

Weit häufiger als im Gehirn trat übrigens an den Ganglienzellen des Rückenmarks eine homogene Substanzumwandlung ein, wie

sie ja beim Menschen sehr häufig gesehen wird. Ich nehme daher Anlass, an dieser Stelle mit zwei Worten auf die Beurtheilung dieses Zustandes zurückzukommen. Findet man die homogene Schwellung, was recht oft begegnet, an Bindegewebszellen, so kann man zugleich in denselben evidente Karyokinese häufig beobachten, die Zelle ist also dabei activ. An der ähnlich veränderten Ganglienzelle des Vorderhorns wird aber der Kern bald undeutlich, um dann ganz zu verschwinden; wahrscheinlich bedeutet also die Veränderung hier eine rückgängige Metamorphose. Sieht man ferner, dass die homogene Substanz in der Ganglienzelle Anfangs nur das Centrum einnimmt, während ein Rest der streifigen Zeichnung sich noch an einem Saume der Peripherie erhält, dass in anderen Fällen die Substanz vor der homogenen Umwandlung sogar körnigen Zerfall zeigt, während an den Bindegewebszellen gerade an späteren Entzündungstagen ein chromophiles Netzwerk zum Vorschein kommt: so wird man, glaube ich, zu der Annahme gedrängt, dass die homogene Substanz bei der letzteren Zelle nur eine Einlagerung in ein gleichzeitig vorhandenes und nur verdecktes chromatisches Gerüstwerk darstellt, während sie hingegen bei der Ganglienzelle dasselbe direkt verdrängt und auflöst, resp. ersetzt. —

Der vorangehenden Darstellung meiner Untersuchungen habe ich nur Weniges hinzuzufügen. Die Zweifel, ob progressive Veränderungen der Ganglienzellen wirklich vorkommen, Zweifel, welche auch nach den zahlreichen und mühevollen früheren Untersuchungen über unseren Gegenstand zu Recht bestanden, sind, wie ich hoffe, widerlegt worden. Die Verfeinerung unserer Untersuchungsmethoden und andererseits die Thatsache, dass die Formveränderung der Ganglienzellen den Umwandlungen ihrer Substanz erst einige, wenn auch kurze Zeit nachfolgt, setzen uns in den Stand, so frühzeitig active Charaktere an denselben zu finden, dass die Zellen im Uebrigen noch wohl zu erkennen sind. Mit weiteren und wohl zuverlässigeren Gründen war daher Wesentliches von dem zu belegen, was frühere Untersuchungen schon vorausgreifend hingestellt hatten: der Befund mehrfacher Kerne, der Eintritt von Karyokinesen und von activer Umwandlung der Zellsubstanz an direkten Abkömmlingen von Ganglienzellen. Darüber hinaus gehen auch die Resultate dieser Untersuchung nicht; es erscheint im Gegentheil danach die Tragweite der activen Zustände der Ganglienzellen wesentlich eingeschränkter, als man es wiederholt dargestellt hat.

Ich weise zunächst darauf hin, dass diese Veränderungen des Parenchyms nur bei den lebhafteren Reizzuständen erfolgen, welche

eine intensiver und stürmischer verlaufende acute Encephalitis setzt. Weder bei der necrobiotischen Erweichung, noch bei der schleichend interstitiellen Entzündung, welche nach einer leichteren mechanischen Verletzung zu entstehen pflegt, habe ich sie bisher constatiren können; wenn dagegen Coen wahrscheinlich bei seinen Stichwunden analoge Zustände hervorgebracht hat, so dürfte das durch die zugleich bewirkte Anbrennung der Gehirnsubstanz bedingt sein. Selten sind ferner diese activen Zustände bei der Gehirneiterung, wo sich dagegen die Ganglienzellen auffällig lange, anscheinend unverändert erhalten können; endlich fehlen sie auch, meinen Erfahrungen zufolge, bei dem Processe der progressiven Paralyse, wie ich gegenüber älteren positiv lautenden Angaben betone.

Eingeschränkt ist auch an sich die Proliferationsfähigkeit der Ganglienzellen: nur ein vielleicht kleiner Theil, die „jüngeren“ darunter, scheint dieselbe zu besitzen. Dann gehen sie, soweit man nachweisen kann, nur in die runden, körnchenzellenartigen Gebilde über. Die Abkömmlinge der Ganglienzellen sind daraus nicht mehr einzeln herauszufinden; wir wissen aber im Allgemeinen von ihnen, dass sie nach einem vorübergehenden activen Zustand wieder der Rückbildung verfallen, oder aber, wie gewisse jetzt nicht weiter zu verfolgende Erfahrungen am Menschen nahe legen, auch längere Zeit gleich den gewöhnlichen Körnchenzellen inaktiv in wenig verändertem Zustand verharren. Die weitgehenden Behauptungen der Stricker'schen Schule, dass die Ganglienzellen in eine mit den bindegewebigen Elementen identische Proliferation gerathen, habe ich keineswegs bestätigen können: bei einer späteren Gelegenheit werde ich nachzuweisen haben, dass die zelligen Elemente der Bindegewebssubstanz, soweit sie sich nicht in grosse Körnchenzellen umwandeln, aus sich heraus die neue bindegewebige Organisation formiren, wobei sich allenfalls nur noch sesshaft gewordene Wanderzellen betheiligen.

Das Thatsächliche meiner Untersuchungsergebnisse schloss nach Ermittelung der Anfänge des activen Zustandes der Ganglienzellen mit dem Stadium ab, wo die Zellen auch ihre Form veränderten, wo sie dann zu indifferenten Entzündungszellen geworden, in dem sich bildenden Zellenhaufen der entzündlichen Neubildung gleichsam untertauchen. Den zahlreichen sich hier noch aufdrängenden Fragen, die nur auf indirektem Wege zu erledigen wären, bin ich aus dem Wege gegangen, weil mir dazu unsere Methoden noch nicht competent genug erscheinen, weil die Zahl der Fehlerquellen, welche durch den Reichthum der Hirnrinde an verschiedenartigen Form

elementen von ähnlicher Grösse bedingt werden, eine zu grosse ist. Misstrauen und Vorsicht musste, namentlich durch das negative Resultat der Rückenmarksversuche erweckt werden, welche um so mehr in's Gewicht fallen, je weniger sie von solchen Fehlerquellen belastet werden. Doch dürfen wir andererseits zu unseren Gunsten anführen, dass die acute Aetzmyelitis auch sonst nicht ganz identisch mit der entsprechenden Encephalitis ist. Nur das Verhalten der Bindegewebsneubildung ist ein analoges, dagegen sind gerade die entstehenden Körnchenzellen anderer Natur: das meist bald zerfallende chromatische Gerüstwerk des Kerns und der Zellsubstanz lässt sie den gewöhnlichen Formen, wie sie bei der nekrobiotischen Erweichung bestehen, zuweisen.

Ueber das, was in dieser Untersuchung zweifelhaft und unabgeschlossen geblieben ist, erwarte ich Aufschluss durch weitere mit noch mehr verfeinerten Methoden angestellte Forschungen; bezüglich der Fähigkeit an sich zu activen Umwandlungen dürfen wir aber schon jetzt die nervösen Zellen den Drüsen und Epithelzellen an die Seite stellen, wo jene schon früher durch den Nachweis der Karyokinese sicher gestellt werden konnte.

IV.

A n h a n g.

Zur Frage der activen Veränderungen der Axencylinder bei Entzündungen. Soweit ich übersehe, hat allgemeiner als für die Ganglienzellen die Annahme Glauben gefunden, dass an den Axencylindern active Zustände eintreten können. Führe ich nur ganz kurz einige Literaturbelege an, so werden sehr radicale Anschauungen wieder von der Stricker'schen Schule vertreten. Hamilton*) hat schon vor Jahren, jedoch auf Grund recht wenig überzeugender Untersuchungen, lebhafte Production von Eiterzellen aus Axencylindern des Rückenmarks behauptet. Unger will dasselbe sogar an den markhaltigen Fasern des Gehirns (von Thieren) gesehen haben; aber auch Meyer und Beyer**) befürworten in einer gründlichen Arbeit die Neubildung von Kernen in Axencylindern; endlich hat selbst Westphal***) eine Entzündung als parenchymatöse angesprochen,

*) Quarterly Journal of microsc. science 1875. p. 335.

**) Dieses Archiv Bd. XII. S. 392.

***) Dieses Archiv Bd. XI. S. 243 ff.

weil wesentlich dabei nur die Axencylinder geschwellt und hypertrophirt waren.

Ich möchte daher meinen Gegenstand nicht verlassen, ohne geltend zu machen, wie wenig fest gerade die Annahme activer Veränderungen an den Axencylindern begründet ist, viel weniger als bezüglich der Ganglienzellen.

Meine Gründe sind folgende:

1. Ungleich leichter als im Gehirn schwellen im Rückenmark die Axencylinder an; schon bei ganz leichten Verletzungen repräsentirt dieser Zustand die erste und intensivste Veränderung; ich habe das nicht nur an Experimenten bei Thieren, sondern auch in Fällen von frischen, zum Theil sogar geringfügigen Rückenmarksblutungen spontaner Art beim Menschen gesehen. Sie schwellen da an zu einer Zeit und unter Umständen, wo weder Körnchenzellen, noch am Bindegewebsapparat etwas Besonderes zu sehen ist. Der isolirte Befund geschwellter Axencylinder im Rückenmark spricht daher nicht nothwendig für eine besondere — parenchymatöse — Form, sondern wohl zunächst für eine leichtere Art oder auch ein besonders frühes Stadium der Entzündung.

2. Es ist leicht erklärlich, dass die meist colossalen Schwellformen der Axencylinder zur Annahme geführt haben, dass sie unter activer Beteiligung lebenden Protoplasmas erzeugt seien. Nichts spricht aber, glaube ich, so sehr dagegen, als der ausserordentlich frühe Eintritt der Veränderung. Schon nach 12 Stunden hat sie Charcot*) nach einer Schussverletzung des Rückenmarks beim Menschen, in derselben Zeit bei Fröschen, nach 24 Stunden bei Kaninchen habe ich sie deutlich ausgebildet wahrgenommen, ob sie gleich in den nächsten Tagen noch zunehmen. Wenn nun zu dieser Zeit noch keinerlei active morphologische Veränderungen an zelligen Elementen nachweisbar sind, wenn speciell die homogene Schwellung der Bindegewebzellen erst im Laufe des zweiten Tages einsetzt, wäre es da nicht sehr auffällig, vorausgesetzt, dass die Veränderung eine active ist, dass damit gerade die nicht zelligen Axencylinder zuerst paradiren und ist es nicht wahrscheinlicher, dass es sich bei ihnen nur um eine passive Quellung handle?

3. Recht viel ist gegen die wiederholt kundgegebenen Beobachtungen kernhaltiger Axencylinder geltend zu machen. Zunächst sind bei Längsschnitten Täuschungen durch anliegende und invaginirte Rundzellen mindestens ebenso gut wie bei den Ganglienzellen

*) Archiv. de Physiologie 1872. p. 93.

möglich, die letzteren sind an Axencylindern von mir — in Profilansichten — direct beobachtet worden. Sehr bedenklich ist dann natürlich die Verwerthung von Querschnittsbildern, die, wenn sie kernhaltig wären, auch durch den Gebrauch der Schraube kaum von gewöhnlichen runden Zellen zu unterscheiden wären. Eine noch fruchtbarere Quelle der Verwechslung ist weiterhin zweifellos oft durch das Auftreten körniger heller Anhäufungen im Innern der Axencylinder gegeben worden, die als „Anfangsstadien der Kernbildung“ (Unger), ja sogar bei wenig gelungener Färbung, wie sie z. B. offenbar Hamilton zu Gebote stand, als ausgebildete Kerne imponiren können. Hayem^{*)} hat sie schon in einer schönen mit lehrreichen Abbildungen ausgestatteten Untersuchung richtig als central beginnende Verfettungen gedeutet. Thatsächlich zeigen sich bei Spiritushärtung, wobei sich das Fett am vollständigsten auflöst, statt der rundlichen Gebilde gewöhnlich eben solche Vacuolen.

Im Weiteren zerfallen die Axencylinder sehr häufig in mehrere hinter einander auch wohl neben einander liegende runde, zum Theil zellenähnliche Schollen, die, wenn sie körnig werden, auch an das Aussehen von Körnchenzellen erinnern können, aber weder deren chromatische Zellenzeichnung, noch Kerne erhalten. Solche homogene Schollen trifft man auch einzeln zwischen grösseren Haufen von Körnchenzellen, aber leicht von ihnen unterscheidbar, wenn auch in Grösse und Form ähnlich.

Auch im Uebrigen wird die Substanz der homogenen Axencylinder sehr oft und ziemlich früh grobkörnig; dass sie dann bröckelig werden und zerfallen, habe ich oft gesehen. Niemals aber habe ich in den zahllosen geschwellten Exemplaren der Entzündungspräparate, sei es bei mässiger, sei es bei besonders starker Verdickung, das Auftreten einer chromophilen structurirten Substanz wie bei den aktiv werdenden Zellen wahrgenommen oder auch nur eine Andeutung derselben. In den homogenen runden Zellformen, die bei Entzündungen des Gehirns bei Menschen so häufig auftreten, sieht man oft unter dieser Substanz wie durch einen Schleier ein blasses chromatisches Netzwerk; andere lichtere Exemplare zeigen es dann ausgebildet. Davon ist hier nicht die Rede; mit Leitz Oelimmersion $\frac{1}{16}$ zeigte sich jedes Mal (bei Härtung in Spiritus, Chromsäure oder Flemming'scher Lösung und verschiedenfachen Färbungen) eine matt homogene glasige Tinction oder eine ebensolche blasse grobkörnige zerfallende Masse. Es ist darnach ganz unwahrscheinlich, dass das

^{*)} Note sur deux cas de myélite aigie. Archiv. de Phys. 1874. p. 603.

grobkörnige Aussehen einer protoplasmatischen Umwandlung der Substanz der Axencylinder entspricht. Mitten in frischen zelligen Wucherungen, z. B. auch in Abscessmembranen erblicken wir daher auch öfter solche dicke klumpige Balken oder Trümmer vollkommen inaktiv und vom Rande her ausgenagt liegen.

Endlich ist im Gehirn die Möglichkeit einer Verwechslung, gegen die man in jedem Fall auf der Hut sein muss, mit geschwellten Bindegewebs-(Neuroglia-)Zellen in hohem Grade vorhanden. Wenn diese letzteren homogen und langgestreckt wurstartig sind und auf dem Schnitt ohne seitliche Ausläufer erscheinen, so ist die Unterscheidung von Axencylindern (insbesondere an Müller-Präparaten) sehr schwierig und kann nur bewerkstelligt werden, indem man andere evidentere Formen aufsucht oder sich eben auf den Nachweis von Kernen stützt. Ich besitze unter Anderem Präparate von Encephalitis des Menschen, wo beinahe auf jedem Gesichtsfelde solche zweifelhafte Exemplare aufgestossen, und man kann wohl allgemein sagen, überall wo im Gehirn (nicht im Rückenmark) geschwellte Axencylinder vorhanden sind, finden sich auch geschwellte Gliazellen. Bestehen aber solche Zweifel, so spricht doch die Präsumption mehr für die Herkunft der kernhaltigen Gebilde von Zellen als von verdickten Axencylindern.

4. Wie ich schon früher betont habe, ist die behauptete besondere zellige Anlage der Axencylinder der weissen Substanz im Embryonalleben sehr fraglich. Nach dem Vorgange Hensen's glaube ich dieselben aus Ausläufern der Zellenanlage der grauen Substanz, nicht nur bei Batrachierembryonen, sondern auch an Hühnchen ableiten zu können.

Nach alledem glaube ich mich dahin resümiren zu dürfen, dass gültige oder auch nur überzeugende Beweise für die Existenz activer Zustände an den Axencylindern zur Zeit nicht erbracht sind.

Die Ergebnisse der vorangehenden Untersuchung fasse ich schliesslich in folgende Sätze kurz zusammen:

1. Das Vorkommen mehrkerniger Ganglienzellen von schöner Pyramidenform ist durch die älteren Angaben nicht hinreichend erwiesen. Mehrkernige grosse runde Elemente sind aber bei Entzündungen der grauen Substanz des Gehirns häufig.

2. In der Regel kann das Knäuelstadium der Karyokinese ebenso wenig wie mehrfache Kerne an Abkömmlingen von Ganglienzellen mit Sicherheit constatirt werden, so lange dieselben ihre charakteristische Structur und Form bewahrt haben.

3. Eine wichtige Fehlerquelle für die Beurtheilung der Umwandlungen der Ganglienzellen wird geschaffen durch grosse jugendliche Elemente, welche neben den Ganglienzellen innerhalb der pericellulären Räume auftreten.

4. Dagegen lassen sich frühzeitige active Veränderungen in der feineren Structur der Pyramidenzellen der Hirnrinde erweisen: dieselben erhalten statt der streifenförmigen Zeichnung ein schönes grobmaschiges Netzwerk, ausserdem wird die Zellsubstanz durch das Verschwinden der diffusen Grundtönung sehr licht und hell; endlich findet zugleich eine Complication des Gerüstwerks der Kerne statt: Alles, während die Zellen ihre normale Form und Ausläufer noch besitzen, am dritten Tage der Aetzentzündung zu constatiren.

5. Dieser an normalen Zellen der Hirnrinde nicht vorhandene Zustand ist auf Grund histogenetischer Erfahrungen als „Verjüngung“ zu bezeichnen.

6. Sehr bald treten dann auch Formveränderungen ein, und die Ganglienzellen gehen mit in grosse runde körnchenzellenartige Elemente über, in welchen Kerntheilungen reichlich statthaben, welche aber später wieder der Rückbildung verfallen.

7. Nicht alle Ganglienzellen sind nachweisbarer activer Veränderungen fähig, am besten die sogenannten Körner, wahrscheinlich nicht die „ausgebildeten“ grossen Zellen der dritten Rindenschicht, und insbesondere sind die Zustände nicht an den grossen Vorderhornzellen des Rückenmarks bei traumatischer Myelitis zu constatiren.

8. Die homogene Umwandlung der Substanz der Ganglienzellen ist ein regressiver Vorgang, während dieselbe Veränderung bei Bindegewebszellen mit gleichzeitiger Proliferation einhergeht.

9. Das Vorkommen activer Veränderungen an den Axencylindern ist unerwiesen.

Erklärung der Abbildungen. (Taf. III.)

Figur 1. Hartnack Obj. VII., Oc. 3. Vergr. 300. Flemming'sche Lösung, Spiritus, Magentaroth. Entzündete Partie der Hirnrinde des Kaninchens vom dritten Tage. In den pericellulären Räumen bei a. neben einem Korn, bei b. neben einer Pyramidenzelle je eine in Karyokinese befindliche andere Zelle, ausserdem bei e. eine gewöhnliche Rundzelle; bei c. eine kragenförmige Randzelle in Karyokinese mit eben vollendeter Theilung, bei d. eine Randzelle im Beginn der Proliferation mit Vermehrung der chromatischen Substanz des Kerns, daneben eine untergehende, halb sklerotische Pyramiden-

zelle. Bei f. eine Capillare. Man sieht an den Ganglienzellen und Körnern keine deutlichen Spuren activer Veränderung.

Figur 2. Hartnack VII. Oc. 3. Chromsäure von $\frac{1}{2}$ pCt., Boraxcarmin. Aetzentzündung vom 12. Tage, Hirnrinde Kaninchen. Man sieht grosse runde Zellen von welchen zahlreiche mehrere Kerne besitzen, in ein Fachwerk eingelagert, das aus sich verdichtenden stern- und spindelförmigen Bindegewebszellen gebildet wird. Bei a. ein erhaltener pericellulärer Raum, von zwei etwas ausgezogenen, aber noch kenntlichen Randzellen umschlossen. Bei b. junge Capillaren.

Figur 3*). Leitz, Oelimmersion $\frac{1}{16}$, Vergr. 1200. Rundliche Zelle mit weitmaschigem chromatischen Gerüstwerk aus einem Entzündungsherd vom 3. Tage; Rinde Kaninchen. Spiritus, Magentaroth.

Figur 4. Leitz $\frac{1}{16}$, Spiritus, Magentaroth. Rundliche Zelle mit Gerüstwerk und Karyokinese (Knäuelstadium) von demselben Präparat wie Figur 3.

Figur 5. Leitz $\frac{1}{16}$, Spiritus, Magentaroth. Grosse ausgebildete Rindenpyramidenzelle, Mensch, normal.

Figur 6. Vergr. und Behandlung wie Fig. 5; Entzündungsherd vom dritten Tage. Kaninchen. Ganglienzelle (flaschenförmig) in activer Umwandlung; sehr weitmaschiges chromatisches Netzwerk, erblasste Grundfärbung.

Figur 7. Pyramidenförmige Ganglienzelle mit weitmaschigen, doch etwas gedrängterem chromatischen Gerüstwerk. Das Uebrige wie Figur 6.

Figur 8. Ganglienzellen im Beginn der körnigen Degeneration, im Spaltenfortsatz noch Ueberreste der Streifung, glänzendes Kernkörperchen. Aus einem Entzündungsherd vom ersten Tage; das Uebrige wie in den vorigen Figuren.

*) Die mit Hülfe der Abbe'schen Camera lucida bewirkte Herstellung der folgenden Abbildungen verdanke ich der Güte des Herrn Dr. Eyrich von hier.