

VI.

Ueber Faserschwund in der grauen Substanz und über Kernheilungsvorgänge im Rückenmark unter pathologischen Verhältnissen.

Von

Prof. **Fürstner** und Dr. **Knoblauch**

in Heidelberg.

(Hierzu Taf. III.)



Vor einiger Zeit hat der eine von uns in einer kurzen Mittheilung*) die Aufmerksamkeit auf eine Veränderung zu lenken gesucht, die sich bei Erkrankungen der Seitenstränge in den Abschnitten der grauen Substanz häufig findet, die man als Seitenhorn zu bezeichnen pflegt. Entsprechend der Stärke der Seitenstrangdegeneration erschien besonders im oberen Theil des Brust- und unteren Theil des Halsmarkes die Gestalt des Seitenhorns insofern verändert, als einmal der Querdurchmesser desselben reducirt, als andererseits eine zugespitztere, speerförmige Configuration an demselben zu constatiren war, während auf der intacten Seite eine nach hinten convexe Linie das Seitenhorn begrenzte und in die Contouren des Hinterhernes überging (Fig. 1a. und 1b.). Diese Verkleinerung schien bedingt zu sein durch Schwund von Nervenfaserbündeln, welche von den Seitensträngen her in diesen Abschnitt der grauen Substanz einstrahlen resp. denselben durchziehen. Bei Anwendung der Weigert'schen Färbung zeigte das afficirte Seitenhorn im oberen Brustmark durchweg eine gleich-

*) Fürstner, Ueber Veränderungen in der grauen Substanz des Rückenmarkes bei Erkrankung der Seitenstränge. Mendel, Neurolog. Centralblatt No. 23. 1889.

mässig gelbe Färbung, die eingelagerten Ganglienzen waren in Folge Fehlens der sie verdeckenden Nervenfasern besonders deutlich erkennbar; an Glycerinpräparaten erschien im Gegensatz zu der normalen Seite der betreffende Abschnitt heller und durchscheinender, ebenso sprachen Carmin- und Nigrosinpräparate dafür, dass die Nervenfasern zu Grunde gegangen. Im unteren Halsmark erstreckte sich der Schwund auf das untere Drittel der seitlichen Ausbuchtung der grauen Substanz, in den tieferen Abschnitten des Brustmarkes erwies sich eine sichere Localisation als unmöglich.

Wir haben nun von Neuem eine grosse Anzahl von Präparaten untersucht, die eine beiderseitige Erkrankung der Seitenstränge aufwiesen, fast regelmässig allerdings bei stärkerer Beteiligung der einen Seite, wie es bei Paralytikern, die ausschliesslich das Material lieferten, so oft der Fall zu sein pflegt. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass die Lage der Schnittebene einen gewissen Einfluss auf die Zahl der sichtbar werdenden Fasern übt, dass ferner Differenzen in der Configuration der Seitenhörner auch unter normalen Verhältnissen vorkommen, fanden wir doch unsere früheren Beobachtungen durchaus bestätigt. Bei einiger Uebung gelang es uns lediglich nach dem Aussehen des Seitenhorns die Seite zu bestimmen, die Sitz der stärkeren Degeneration war; es fehlten durchweg die einstrahlenden Bündel und in Folge dieses Ausfalles traten in dem Seitenstrange auch die Septa besonders deutlich hervor, in denen die Nerven und Gefässe in senkrechter oder schräger Richtung zur grauen Substanz zu verlaufen pflegen. Da sich erwarten liess, dass die Differenz bezüglich der Seitenhörner besonders deutlich hervortreten würde bei einseitigen Erkrankungen im Bereich der Seitenstränge, so untersuchten wir eine Reihe von Fällen secundärer absteigender Degeneration bei cerebralen Herden (Fig. 2). Es stellte sich hierbei heraus, dass trotz ausschliesslicher Beteiligung einer Hemisphäre, dass trotzdem auch makroskopisch am gehärteten Rückenmark nur der gekreuzte Seitenstrang degenerirt zu sein schien, bei mikroskopischer Untersuchung — besonders bei Anwendung verschiedener Färbemethoden — auch eine Beteiligung des anderen Seitenstranges unzweifelhaft festzustellen war; es ist uns thatsächlich nicht gelungen, einen Fall ausfindig zu machen, in dem eine rein einseitige Degeneration bestand. Wir müssen deshalb annehmen, dass diese doppelseitige Degeneration, auf deren gelegentliches Vorkommen bei einseitigen Hirnherden schon von früheren Beobachtern hingewiesen worden ist, nicht ausnahmsweise, sondern in der Majorität der einschlägigen Fälle vorhanden ist.

Wir suchten nun weiter auf experimentellem Wege möglichst augenfällige Präparate zu erhalten und nahmen zunächst eine Reihe von halbseitigen Rückenmarksdurchschneidungen vor. Es wurde bei einem halbwüchsigen Kaninchen nach Eröffnung des Wirbelcanales und Blosslegung der Dura in einer Ausdehnung von $\frac{1}{2}$ Ctm. mit einer Lancette genau die eine Rückenmarkshälfte von der Medianlinie an durchschnitten. Um zunächst ein Urtheil darüber zu gewinnen, ob durch die Operation die für unsere Zwecke wünschenswerthen Bedingungen gesetzt werden könnten, wurde das Thier schon nach vier Tagen getötet. Bei mikroskopischer Untersuchung der Schnitte (nach Fixirung in Chromessigsäure) zeigte sich nun, dass es unmittelbar oberhalb und unterhalb der Schnittstelle zu einer über den ganzen Querschnitt ausgedehnten hochgradigen Myelomalacie (Verzerrung der grauen Substanz (Fig. 3), colossale Quellung, beginnende körnige Umwandlung, Vacuolenbildung in den Axencylindern der weissen Substanz) gekommen war.

Da Wiederholungen des Versuches dasselbe Resultat gaben, mussten wir überzeugt sein, dass auf diesem Wege das Zustandekommen einer einseitigen absteigenden Degeneration mit einiger Sicherheit nicht zu erreichen sei. Wir versuchten deshalb nunmehr einseitige secundäre Degeneration durch Exstirpation des Gyrus sigmoideus bei Hunden hervorzurufen. Bei diesen operativen Eingriffen erwies sich die Verwendung mit heisser Carbollösung getränkter Schwämme, wie sie neuerdings von Horsley empfohlen, insofern vortheilhaft, als die Blutung aus dem trepanirten Schädelknochen und aus der Hirnsubstanz besonders leicht zu stillen war und das Operationsfeld an Uebersichtlichkeit gewann. Um möglichst sicher auf absteigende Degeneration rechnen zu können, wurden die Grenzen des Gyrus sigmoideus schon bei der Operation nicht zu eng bemessen, zum Theil gingen benachbarte Partien der grauen Substanz und des Stabkranzes, soweit er der motorischen Region entsprach, nachträglich beim Heilungsprocess zu Grunde, die grossen Ganglien blieben aber immer vollkommen intact.

Die Thiere wurden 6 oder 7 Monate nach der Operation getötet und es fand sich ganz regelmässig secundäre Degeneration im Pyramidenseitenstrang der gekreuzten Seite. Die beim Menschen constatirte, wenn auch schwächere Beteiligung der gleichen Seite liess sich beim Hunde nicht nachweisen, es erschienen vielmehr, von dem degenerirten Pyramidenseitenstrang abgesehen, alle Rückenmarksabschnitte unverändert; auch wir können demgemäß nur bestätigen, dass eine Pyramidenvorderstrangbahn beim Hunde nicht existirt. Die

Degeneration hob sich in der typischen Configuratton durch die hellgelbe Färbung am gehärteten Rückenmark sehr deutlich ab, im verlängerten Mark fiel auch makroskopisch ohne Weiteres die beträchtliche Reduction der einen Pyamide auf, dagegen sind wir nicht davon überzeugt, dass, wie frühere Beobachter, darunter aus den letzten Jahren auch Löwenthal*) in seiner ausführlichen Arbeit behaupten, auch am frischen Rückenmark die Veränderung makroskopisch erkennbar sei. Löwenthal will sie in einem Falle schon 15 Tage, regelmässig aber 3—12 Wochen nach der Operation wahrgenommen haben, und zwar an einer milchig weisslichen Verfärbung der Substanz. Trotz der viel längeren Lebensdauer unserer Thiere nach dem operativen Eingriff fehlte jedwede deutliche oder constante Farbendifferenz am ungehärteten Präparat; es wird deshalb auch zweifellos in der Verwerthung derartiger Farbennuancen beim Thiere, wie beim Menschen die grösste Vorsicht in der Beurtheilung geboten sein. Die Frage, ob die Degeneration in späteren Stadien sich durch graue Verfärbung und gelatinöses Aussehen kund geben kann, muss auch Löwenthal unbeantwortet lassen; in dem einzigen seiner Fälle, wo 11 Monate nach der Operation verstrichen waren, wurde die Prüfung des Rückenmarks mit blossem Auge versäumt. Bei unseren Thieren war jedenfalls von grauer Verfärbung am frischen Präparate keine Rede.

Bevor wir die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung darlegen, möchten wir nicht unterlassen auf einen Umstand hinzuweisen, der leicht zu irrthümlicher Annahme einer bestehenden Degeneration im Rückenmark von Hunden Anlass geben kann. Es ist nämlich nicht nur in der der grauen Substanz anliegenden Zone, sondern auch in entfernter Partien der weissen Substanz und besonders ausgeprägt wiederum im inneren Theile der Pyramidenseitenstrangbahn, das Stützgewebe auffällig kräftig entwickelt. Wird nur Carmin zur Färbung verwendet, so wird durch die tingirte, reichlichere Gliasubstanz, sodann durch den Umstand, dass in dieser Gegend der weissen Substanz viele kleinkalibrige Nerven liegen, und das gliöse Maschenwerk also besonders eng ist, leicht der Eindruck einer circumscripten stärkeren Verfärbung der weissen Substanz hervorgerufen, und es kann auf dem Schnitte eine Vermehrung der Stützsubstanz vorgetäuscht werden. Ueber geringe Grade der Degeneration wird deshalb unserer Ansicht nach mit Carminfärbung allein überhaupt kein sicheres Urtheil zu

*) Löwenthal, Des dégénérations secondaires de la moelle épinière. Dissertation. Genf. 1885.

gewinnen sein, wenigstens soweit es sich um eine Zunahme der Stützsubstanz handelt. Was nun zunächst das Verhalten des Seitenhorns angeht, finden wir mit Ausnahme ganz vereinzelter Schnitte, auch hier regelmässig folgende Veränderungen (Fig. 4a): Zunächst war im unteren Hals- und oberen Brustmark das Gesamtvolumen reducirt, namentlich im Querdurchmesser. Bei Anwendung der Weigert'schen Methode zeigte die betreffende Partie eine fast ausschliesslich gelbe Färbung, ebenso die vom Seitenstrang her einstrahlenden Septa, in denen die Gefässe besonders deutlich zu erkennen waren; während auf der gesunden Seite einmal zahlreiche blau gefärbte Nervenfasern die Ganglienzellen verdeckten, andererseits aber besonders markant zwei beim Hunde wie es scheint constante Züge von Nervenfasern (Fig. 4b) sichtbar waren, welche in geringer Distanz von einander gelagert, vom Seitenstrang her in das Seitenhorn einstrahlten und dasselbe durchzogen, und zwar der eine in schräger Richtung etwa in der Mitte zwischen Spalte des Seitenhorns und dem Hinterhorn, der andere in zur grauen Substanz senkrechtem Verlauf, der grössten Prominenz des Seitenhorns entsprechend. Es gelang wiederum nur in den namhaft gemachten Abschnitten des Rückenmarkes, in denen ja auch das Seitenhorn am meisten ausgeprägt, den Faserschwund zu constatiren. Wir erwähnten vorhin schon, dass in einigen ganz vereinzelten Schnitten die Veränderung weniger ausgeprägt war oder ganz fehlte, angesichts der ungemein zahlreichen positiven Befunde schien uns aber diese wenigen Ausnahmen, deren Zustandekommen wir uns zunächst nicht erklären können, um so weniger gegen die Richtigkeit unserer Beobachtung zu sprechen, als wir niemals ein Seitenhorn mit Faserschwund auf einer Rückenmarkshälfte angetroffen haben, deren Seitenstrang intact war.

Wir versuchten nun weiter an der Hand unserer Präparate die histologischen Veränderungen zu studiren, in denen die secundäre Degeneration 6—7 Monate nach der Hirnläsion zum Ausdruck gelangt. An den nach der Weigert'schen Methode gefärbten Schnitten hob sich meist central in der Pyramidenseitenstrangformation gelegen eine am stärksten veränderte Partie ab, von der aus sich der Process allmälig in der Weise verbreitete, dass zwischen bereits erkrankten Stellen oft noch ganz intakte Gewebsinseln zu constatiren waren. An Carminpräparaten erschien die ganze Pyramidenseitenstrangbahn fast gleichmässig stärker geröthet, die verschiedene Stärke der Erkrankung machte sich also nicht in besonderen Farbennuancen kenntlich. Es lag uns natürlich vor Allem daran, einen Einblick zu gewinnen in die Veränderungen, die den frühesten Stadien der Degeneration ent-

sprechen, und die unserer Ansicht nach noch keineswegs genügend geklärt sind. Auf Schwierigkeiten stösst trotz aller Tinctionsmittel besonders die Beurtheilung des Verhaltens der Stützsubstanz. An Schnitten, die dem mittleren Dorsalmark entsprechen, machen sich zunächst in den centralen Partien des Pyramidenseitenstranges bemerkbar Veränderungen der Markscheide an mehr oder weniger Nerven. Statt der concentrischen Schichtung zeigen die Scheiden ein durchaus homogenes, dabei matt glänzendes Aussehen, eine schwache Rosafärbung bei Carmintinction. An einem Theil derartiger Fasern war ein Axencylinder überhaupt nicht sichtbar, oder er erschien auffällig klein, oft nur punktförmig und dann stark gefärbt. Die Zahl kleinkalibriger Fasern, die sich ja auch normaler Weise hier finden, erschien noch beträchtlich vermehrt, dabei die die einzelnen Querschnitte umgrenzende Stützsubstanz eher verbreitert. An einzelnen Stellen erhielten wir den Eindruck, dass zwischen diesen beiden Befunden ein enger Zusammenhang bestände, dass durch die Verbreiterung resp. Quellung der Stützsubstanz eine Compression der eingeschlossenen Nerven stattfinde. In einem unserer Ueberzeugung nach späteren Stadium erschienen die Markscheiden voluminöser, bald gekörnt, bald in einzelne Schollen zerfallen, dabei fehlte der Axencylinder, oder er zeigte die bekannten Veränderungen einer regressiven Metamorphose, Quellung, Vacuolenbildung, Zerfall. Gerade an derartigen Partien liessen sich vereinzelt in den von der Stützsubstanz gebildeten Septis Kerne mit grobkörnigem Inhalt nachweisen, die vergrösserten Gliazellen angehörten. Wiederum an anderen Schnitten zeigten sich Lücken, in denen früher veränderte Nerven gelegen hatten, und gerade an solchen Stellen waren dann die vorhin erwähnten Kerne auch zahlreicher, was besonders schön an Hämatoxylinpräparaten zu erkennen war. Dagegen fanden wir in keinem Schnitte Kernvermehrungen in grösserer Masse, wie sie von einzelnen Beobachtern an Präparaten beschrieben worden sind, welche von viel früher nach der Hirnläsion getöteten Thieren herrührten; wir konnten ebensowenig Veränderungen an den Elementen der Gefässwände, Ansammlung von Zellen um die Gefäße herum nachweisen; wir konnten uns vor Allem nirgends davon überzeugen, dass eine Vermehrung resp. Neubildung von Stützsubstanz stattgefunden habe. Wir kamen demgemäß zu der Ueberzeugung, dass die stärkere, gelbe Verfärbung, durch die sich bei Anwendung der Weigert'schen Methode die Degeneration zunächst kund gab, dadurch veranlasst war, dass die präexistirende Stützsubstanz nach mehr oder weniger starkem Schwund der Nerven deutlicher und ausgedehnter hervortrat; dass sie aber nicht bedingt war durch neuge-

bildetes Gewebe. Jedenfalls sprechen unsere Präparate — im Gegen satze zu den Befunden mancher früherer Beobachter, die von Stütz gewebswucherungen wenige Wochen nach der cerebralen Verletzung berichten — dafür, dass bei der secundären Degeneration der pathologische Process sich Monate hindurch auf die nervöse Substanz beschränken kann, dass erst in einer relativ späten Periode das Stütz gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird.

Ganz anders gestalteten sich, wie schon oben erwähnt, die Veränderungen in den Fällen, wo nach halbseitigen Durchschneidungen des Rückenmarkes totale transversale Myelomalacie sich einstellte; hier liessen sich schon nach Tagen Kerntheilungsfiguren in den Zellen der weissen und grauen Substanz nachweisen, Befunde, die uns veranlassten, über das Vorkommen von Kerntheilungsfiguren in den Zellen des pathologisch veränderten Rückenmarkes überhaupt Versuche anzustellen.

Die Zell- und Kerntheilung hat seit den ersten Veröffentlichungen Schneider's, Bütschli's, Fol's u. A. das Interesse zahlreicher Beobachter in Anspruch genommen, und in der Erforschung der Fortpflanzungsverhältnisse der Zelle haben Botanik, Zoologie, Anatomie und Physiologie die mannigfachsten Berührungspunkte gefunden und gleich grosse Erfolge errungen. Auch das normale Centralnervensystem ist von vielen Seiten auf die Vorgänge der Kerntheilung hin untersucht worden, und zur Zeit liegt schon eine stattliche Literatur über das Vorkommen von Karyomitosen im Centralnervensystem, namentlich bei Wirbeltierembryonen und neugeborenen und jungen Wirbeltieren vor*).

Erst relativ spät hat sich nach dem Vorgang Eberth's und Mayzel's, namentlich nach Arnold's erster, grundlegender Arbeit „Ueber die Kerntheilungen in den Zellen der Geschwülste“ auch die pathologische Anatomie der Erforschung der Kern- und Zelltheilung im pathologischen Gewebe zugewandt, und bei der Entzündung, in den Geschwulstzellen, in den Drüsen etc., das Vorkommen der Karyomito se nachgewiesen. Auch in dem pathologisch veränderten Centralnervensystem sind Mitosen gefunden worden; von Mondino, Coën, deren Beobachtungen sich jedoch auf das Gehirn allein beziehen, während experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Mitosen im pathologisch veränderten Rückenmark, soweit unsere

*) Zusammengestellt von Buchholz: „das Vorkommen von Karyomitosen in Zellen des Centralnervensystems von neugeborenen und jungen Hunden und Kaninchen“. Mendel's Neurol. Centralbl. 1890. 5.

Kenntnisse der einschlägigen Literatur reichen, nicht veröffentlicht worden sind*).

Um einen Beitrag zur Kenntniss von den Kerntheilungsvorgängen im Rückenmark unter pathologischen Verhältnissen zu liefern, wurde nun eine Reihe von Versuchen an halbwüchsigen und erwachsenen Kaninchen und Hunden gemacht, und bei den einzelnen Thieren die Stelle der Läsion zu verschiedenen Zeiten nach der Operation auf Kerntheilungsfiguren untersucht. Wir können die Mitosen, von deren Vorkommen an allen Tagen der Versuchsreihe (2., 4., 6., 8., 10., 12. Tag nach der Verletzung) wir uns überzeugt haben, ohne weiteres als durch die traumatische Erkrankung des Rückenmarks bedingt bezeichnen, nachdem von allen Beobachtern betont wird, dass bei Embryonen zahlreiche, nach der Geburt aber immer spärlicher werdende Mitosen im Rückenmark gefunden werden, dass schon bei mehrere Wochen alten Thieren karyokinetische Figuren im Centralnervensystem, und namentlich im Rückenmark, mit Ausnahme der Ependymzellen des Centralcanals, zu den Seltenheiten gehören.

Es sei uns zunächst gestattet, der Schilderung unserer Befunde kurze Angaben über die Technik der Operation und das Fixirungs- und Färbungsverfahren vorauszuschicken. Bei dem ersten Versuche

*) Zu erwähnen ist jedoch, dass Friedmann in seiner letzten Arbeit „über die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei acuter Myelitis“, Mendel's Neurolog. Centralblatt 1891. 1. eine „Neurogliazelle mit homogener Imprägnirung, der Kern in Karyokinese begriffen“ abbildet (Fig. 9) und dazu in einer Anmerkung des Textes bemerkt: „Uebrigens zeigt diese homogene Substanz überhaupt ein complicites Verhalten. Bei den Neurogliazellen associrt sie sich mit evidenter activer Metamorphose (Kerntheilung)“.

Eine Bemerkung von Schmaus in seinen „Beiträgen zur pathologischen Anatomie der Rückenmarkserschütterung“, Virchow's Archiv Bd. CXXII. S. 326: „um so mehr als gut erhaltene Mitosen sich an anderen Zellen hier und da vorfanden“, glauben wir übergehen zu dürfen, weil Schmaus diese Mitosen unter Verhältnissen beobachtet haben will, unter denen sie nach unserer Meinung gar nicht vorkommen können. Es handelt sich um einen Fall von Caries der Wirbelsäule, Pyämie und Erweichung des Lendenmarks etc. Wieviel Zeit nach dem Tode die Obdunction gemacht worden, ist nicht angegeben. Da wir jedoch zu der Annahme berechtigt sind, dass die mitotischen Theilungen des Kerns im Centralnervensystem der höheren Wirbeltiere — und offenbar auch des Menschen — sich in Minuten abspielen, können wir in dem, immerhin erst einige Zeit nach dem Tode herausgenommenen, menschlichen Rückenmark keine Mitosen mehr erwarten.

hatten wir uns davon überzeugt, dass eine halbseitige Durchschneidung des Rückenmarks zu so ausgedehnter Myelomalacie des ganzen Querschnitts führt, dass eine Uebersicht über die Lage der Mitosen zur Verletzungsstelle, namentlich auf einem Präparat nicht zu erlangen war. Und doch schien uns gerade dieses Ziel erstrebenswerth und nothwendig, um festzustellen, in welchem Umkreis von der Läsion die zelligen Elemente des Centralnervensystems auf den traumatischen Reiz durch Kerntheilungsvorgänge reagiren. War nun die Verletzung bei unseren ersten Versuchen zu ausgedehnt, um diesen Ueberblick zu gewähren, so fiel sie bei einem zweiten Versuch zu klein aus. Diese zweite Versuchsanordnung bestand darin, dass nach Eröffnung des Wirbelcanals und Bloslegung der Dura, aber ohne Eröffnung derselben, das Rückenmark mit einer feinen Nadel durchgestochen wurde, bis die Nadelspitze die vordere Wand des Wirbelcanals fühlte. Indessen ergab sich bei der späteren Eröffnung der Haut- und Muskelwunde, dass die Verletzungsstelle des Rückenmarks, welche bei der halbseitigen Durchschneidung durch Retraction der Dura und Hervorquellen des Marks deutlich erkennbar war, jetzt, nach der Durchstechung, makroskopisch und mit der Lupe nur noch schwierig, bezw. in späteren Tagen gar nicht mehr aufzufinden war. Auch fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung eines auf diese Operationsweise gewonnenen Präparates die interessante Thatsache, dass, trotzdem der Einstich genau in der Mittellinie der Dura gemacht, und die Nadel bis zur Berühring mit der vorderen Wand des Wirbelcanals durchgestochen worden war, das Rückenmark selbst nicht verletzt war. Offenbar hatte es sich während des Durchstechens seitlich verschoben, so dass nur die vordere und hintere Wand des Durasackes von der Nadel getroffen worden war, welcher auch bei der Exstirpation des betreffenden Rückenmarkstückes den Stichcanal aufwies.

Die weiteren Experimente wurden nun in der Weise ausgeführt, dass nach Eröffnung des Wirbelcanals und Bloslegung der Dura, letztere in der Ausdehnung von etwa 2—3 Mm. geschlitzt und dann mit einer glühenden Nadel das Rückenmark direct durchgestochen wurde. Diese Methode bot zwei Vortheile, einmal wurde durch die Eröffnung des Durasackes dem event. Ausweichen des Rückenmarks vor der Nadel vorgebeugt, und zweitens machte der Brandschorf auch noch am 12. Tage nach der Operation die Verletzungsstelle für das blosse Auge deutlich erkennbar. Ein grosser Nachtheil haftet aber freilich auch dieser Methode an, nämlich der, dass Kohlen- und Metallpartikelchen, von der glühenden Nadel herrührend, in der Um-

gebung des Stichcanals die Uebersichtlichkeit des Präparats nicht unerheblich stören und das Aufsuchen von Kerntheilungsfiguren erschweren.

Sämmtliche Rückenmarksstücke wurden verschieden lange Zeit nach der Operation dem lebenden Thiere in tiefer Chloroformnarkose exstirpirt, und theils in Flemming's Chromosmiumessigsäure, theils in Chromessigsäure fixirt, dann für kurze Zeit in fliessendem Wasser ausgewaschen, darauf in rasch steigendem Alkohol gehärtet, und nach vorheriger Durchtränkung in Chloroform, im Brutofen bei 50° in Paraffin eingebettet. Serienweise wurden die Längs- bzw. Querschnitte (von durchschnittlich 7,5—10 μ Dicke) auf dem Objectträger gefärbt.

Wir haben anfänglich die beiden genannten Fixirungsflüssigkeiten angewandt, welche uns bei früheren Untersuchungen über Mitosen die brauchbarsten Resultate lieferten; indessen ist speciell für das Studium des Rückenmarks die Chromessigsäure*) dem Chromosmiumessigsäuregemisch Flemming's vorzuziehen, weil das letztere weniger rasch und weniger tief in das Gewebe eindringt, und, soweit es eindringt, durch die Osmiumsäure das Myelin intensiv geschwärzt wird, wodurch, namentlich auf Querschnitten, die Aufsuchung der Kerntheilungsfiguren nicht unwesentlich erschwert wird. Wir wandten deshalb in der Folge nur noch die Chromessigsäure zur Fixation an. In dieser Flüssigkeit blieben die Rückenmarksstücke, je nach ihrer Grösse, 5—8 Stunden. Zur Färbung wurde ammoniakalisches Carmin, Safranin nach der Angabe von Zwaardemaker, hauptsächlich aber Delafield'sches Hämatoxylin benutzt, nach Rabl's Angabe so stark mit destillirtem Wasser verdünnt, dass die Schnitte 8 bis 12 Stunden in der Färbeflüssigkeit bleiben konnten, ohne überfärbt zu werden. Nachheriges Auswaschen in kalkhaltigem Wasser lieferte die schönsten Bilder. Nur bei wenigen Präparaten, bei denen eine Ueberfärbung eingetreten war, wurde zur theilweisen Entfärbung salzsaurer Alkohol für zweckmässig und nothwendig befunden, doch wird durch dieses Verfahren offenbar eine unkontrollirbare, ungleichmässige Entfärbung der chromatisehen Substanz bewirkt. Zum Studium des Zellprotoplasmas empfiehlt sich eine Nachfärbung des Hämatoxylinpräparates mit Eosin, welches tropfenweise dem bei der Entwässerung

*) Von uns in der Zusammensetzung angewandt:

Acid. chromic. 0,25

Acid. acet. glaciale 1,0

Aqua destill. 100,0

verwandten Alkohol zugesetzt wird. Die Pole der achromatischen Spindel heben sich bei dieser Doppelfärbung, wenn sie gut gelingt, besonders schön ab.

Auf diesen Schnitten fanden sich nun in allen Präparaten von vom 2.—12. Tage Karyomitosen, und zwar an den Präparaten der einzelnen Tage in verschiedener Häufigkeit. Während am 2. Tage nach der Stichverletzung nur sehr spärliche Mitosen anzutreffen sind, finden sie sich mit jedem Tage etwas reichlicher, am 6. Tage schon ziemlich zahlreich; am 8. Tage erreicht die Durchschnittszahl auf einem Präparat ihr Maximum, um am 10. Tage wieder geringer und am 12. Tage recht spärlich zu werden. Auf die feineren Structurverhältnisse der karyokinetischen Figuren näher einzugehen, kann nicht der Zweck einer Arbeit sein, welche in erster Linie das Vorkommen von Mitosen im Rückenmark unter pathologischen Verhältnissen feststellen will, um so weniger, als eine sehr grosse Zahl vor trefflicher Arbeiten unsere Kenntnisse über die Structur und Architectur der Mitosen in pflanzlichen, und thierischen Zellen nahezu abgeschlossen hat. Die Form der von uns beobachteten Mitosen stimmt selbstverständlich mit den in anderen Organen unter normalen und pathologischen Verhältnissen gefundenen überein. Platten-, Knäuel-, Stern- und Tonnenform etc., auch sogenannte atypische Mitosen kamen zu unserer Beobachtung; die von Mayzel, Arnold, Schottländer u. A. beschriebenen drei- und mehrpoligen Figuren sahen wir nicht.

Die Karyomitoze Flemming's, von Arnold indirecte Segmentirung genannt, ist indessen nicht die einzige Form der Kerntheilung, welche wir im Rückenmarke von Kaninchen und Hunden unter pathologischen Verhältnissen zu beobachten Gelegenheit hatten. Vielmehr sahen wir auch zahlreiche Kerntheilungsvorgänge, welche Arnold mit dem Namen indirecte Fragmentirung bezeichnet hat. Arnold versteht bekanntlich unter Segmentirung „Spaltung der Kerne in der Aequatorialebene oder den Segmentalebenen in zwei oder mehrere, nahezu gleiche Theile“ und unter Fragmentirung „Abschnürung der Kerne an beliebigen Stellen in zwei oder mehrere gleiche, häufiger ungleiche Kernabschnitte, welche nicht durch regelmässige Theilungsfächen sich abgrenzen“^{*)}). Zur Charakterisirung der indirecten Segmentirung, bzw. Fragmentirung fügt Arnold

^{*)} Arnold, „Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarks“. Virchow's Archiv LXXXIII. S. 32, 33.

hinzu: „mit Zunahme und veränderter Anordnung der chromatischen Substanz“.

Die indirecten Fragmentirungen im Sinne Arnold's, welche Hess*) vortrefflich abgebildet hat, unterscheiden sich meist auf den ersten Blick von den indirecten Segmentirungen, den Karyomitosen. Während wir diese mit einem zierlichen, architectonischen Gebäude vergleichen möchten, erscheinen uns jene, um in dem Bilde zu bleiben, wie ohne Kunstsinn an einander gereihte und auf einander geschichtete, unbekauene Bausteine. Für eine geringe Zahl von Kerntheilungsfiguren konnten wir indessen bei der uns zu Gebote stehenden Oelimmersion $\frac{1}{12}$ (Leitz) nicht mit Sicherheit unterscheiden, ob sie dem Typus der indirecten Fragmentirung oder Segmentirung angehörten. Indessen geben schon Arnold und alle Forscher, welche sich nach ihm von dem Vorkommen der Fragmentirung überzeugt haben, übereinstimmend an, dass Uebergangsformen zwischen beiden Typen vorkommen, „dass die Vorgänge der Fragmentirung und Segmentirung doch nicht so heterogener Art seien, wie man bei der Berücksichtigung nur der typischen Ansichten anzunehmen geneigt sein dürfte“**).

Die Fragmentirungen fanden wir in grösster Zahl in den Rückenmarkspräparaten vom zweiten Tage; sie nehmen an Zahl in annähernd gleichem Verhältnisse ab, wie die Häufigkeit der Mitosen zunimmt, um vom achten Tage an fast gänzlich zu verschwinden.

Wir haben zunächst die Frage aufzuwerfen, in welchen Zellen des Rückenmarks fanden sich die Kerntheilungen; speciell in welchen die Karyomitosen, bezw. die Fragmentirungen. Die Mehrzahl der mitotischen Figuren wurden in den Zellen des Stützgewebes beobachtet, und zwar in der grauen und weissen Substanz des Rückenmarks; zahlreiche Mitosen auch in den Endothelien der kleinen Blutgefässer, namentlich in den späteren Tagen. Bei unserer Untersuchung sahen wir in den Kernen der Ganglienzellen die Mitose niemals, ebenso wenig andere Veränderungen des Kerns, welche wir auf eine Proliferation der Ganglienzellen hätten beziehen können. Alle Veränderungen, die an den Kernen der Ganglienzellen zur Beobachtung kamen, trugen zweifellos den Charakter der regressiven Metamorphose und waren stets mit gleichzeitigen Degenerationsvorgängen am Zell-

*) Hess, „Ueber Vermehrungs- und Zerfallsorgänge an den grossen Zellen in der acut hyperplastischen Milz der weissen Maus“. Ziegler, Beiträge z. path. Anatomie und allg. Pathologie Bd. VIII.

**) Arnold, Virchow's Archiv Bd. LXXXIII. S. 35.

protoplasma, wie sie Friedmann beschrieben und abgebildet hat, verbunden.

Andere Befunde in Bezug auf die Ganglienzellen erwähnen Mondino und Coën. Der erstere hat 3—4 Tage nach der Verletzung indirekte Kerntheilungsfiguren in den Ganglienzellen und den Purkinje'schen Zellen des Meerschweinchenhirns beobachtet. Coën berichtet von Mitosen in den Ganglienzellen der Hirnrinde bei Kaninchen und Meerschweinchen, und zwar von 4 bis ca. 15 Tage, während sie später verschwinden; auch hat er in der fertigen Narbe keine Ganglienzellen nachweisen können. Brown-Séquard dagegen will in der Rückenmarksnarbe bei einer Taube Ganglienzellen beobachtet haben. In unserer Versuchsreihe fand eine Reaction der Ganglienzellen auf den traumatischen Eingriff auch nicht vorübergehend statt*).

Fragmentirungen wurden besonders häufig einmal in Wanderzellen beobachtet, welche das Gewebe in unmittelbarer Nähe des Stichcanals in den ersten Tagen nach der Verletzung durchsetzen; zweifellos aber auch in zahlreichen Gliazellen der grauen und weissen Substanz. An den Gefässendothelen konnten wir keine Fragmentirungen nachweisen; doch sei hervorgehoben, dass in unseren Präparaten sich in den Zellen der Gefässe überhaupt erst vom 6. Tage an Mitosen fanden, also zu einer Zeit, in der die Fragmentirungen an Häufigkeit schon sehr beträchtlich abgenommen hatten. Sämtliche Kerntheilungsfiguren fanden sich innerhalb der durch das Trauma hervorgerufenen Reactionszone.

Bei den bis jetzt noch relativ spärlichen Angaben über das Vor-

*) Auch bei der Untersuchung des normalen Centralnervensystems (junger Hunde, Kaninchen, Ratten, Mäuse) fand der eine von uns (Knoblauch) in vollentwickelten Ganglienzellen niemals Mitosen, wohl aber außer in den Zellen des Ependyms des Ventrikels bzw. des Centralcanals und in der weissen Hirnsubstanz, was auch Buchholz in seiner Arbeit hervorhebt, in den Zellen der Hirnrinde und der grossen Ganglien, also in Zellen, welche als specifische Nervenzellen bezeichnet werden müssen. Auch wurde durch diese Untersuchungen die Beobachtung vollauf bestätigt, dass mit zunehmendem Alter der jungen Thiere die Mitosen an Zahl sehr rasch abnehmen, und bei erwachsenen Thieren nicht mehr vorzukommen scheinen. Damit soll jedoch das Vorkommen von Mitosen im normalen Centralnervensystem erwachsener Thiere keineswegs in Abrede gestellt werden. Im Gegentheil glauben wir a priori die gleichen Verhältnisse für das Centralnervensystem annehmen zu dürfen, wie für alle anderen Organsysteme, in denen unter normalen Verhältnissen Mitosen nachgewiesen worden sind, wenn auch dieser Nachweis für das Gehirn und Rückenmark bis jetzt allerdings noch nicht erbracht ist.

kommen von Fragmentirungen, die wir im normalen Centralnervensystem von Embryonen und neugeborenen bzw. jungen Thieren niemals gesehen haben, ist es sehr schwierig, sich eine Vorstellung zu machen, unter welchen Verhältnissen die Kerntheilung nach dem Typus der indirekten Fragmentirung bzw. Segmentirung verläuft. Die Fragmentirungen für Kunstprodukte („misshandelte Mitosen“), Zerfallserscheinungen des lebenden, bzw. absterbenden Kerns oder Leichenerscheinungen zu halten, erscheint uns bei dem heutigen Stande der Frage ausgeschlossen. Vielmehr sind Fragmentirung und Segmentirung physiologisch gleichwerthige Processe der Kerntheilung und als progressive Metamorphose aufzufassen.

In der Literatur finden sich nur vereinzelte Angaben über die Häufigkeit der Fragmentirungen im Verhältniss zur Häufigkeit der Mitosen verzeichnet; meist beschränken sich die Angaben darauf, dass neben mitotischen Figuren auch Fragmentirungen zur Beobachtung gekommen seien. Arnold hat bei seinen Untersuchungen „über Theilungsvorgänge an den Wanderzellen“ in weit überwiegender Mehrzahl Fragmentirungen gefunden, doch berichtet er auch über das Vorkommen mitotischer Kerntheilungsfiguren, und zwar namentlich in der Zeit vom 4.—12. Tage. Hess hat in den grossen Zellen der acut hyperplastischen Milz bei weissen Mäuse ausschliesslich Fragmentirungen beobachtet. Schottländer*) berichtet in seiner experimentellen Arbeit über die „Kern- und Zelltheilungsvorgänge in dem Endothel der entzündeten Hornhaut“, dass er bei einer Serie von Versuchstieren überhaupt keine Mitosen nachweisen konnte, namentlich bei schwächlichen Fröschen, und giebt eine Erklärung für diesen auffallenden Befund durch die Annahme, „dass der angewandte Entzündungsreiz absolut oder relativ zu stark gewirkt hatte, letzteres in dem Sinne, dass der gleiche Reiz für den unkräftigen Organismus eine ganz andere Bedeutung hat, wie für den kräftigen“. Aus einer anderen Serie von Präparaten, in denen die Eigenart des Aetzbezirkes auf eine progressive Metamorphose hinwies, beschreibt Schottländer das Vorkommen von Mitosen vom 7. Tage an und schildert aus den früheren Tagen eigenthümliche Kernveränderungen, die er mit der Regeneration in Verbindung bringt. Obwohl sich Schottländer nicht bestimmt darüber ausspricht, ob er diese vor dem Auftreten der karyokinetischen Figuren beobachteten Kernveränderungen als Fragmentirungen auffasst, glauben wir doch, wie es auch Hess gethan hat, nach seiner Beschreibung derselben zu der Annahme be-

*) Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. XXXI.

rechtfertigt zu sein, dass es sich um Fragmentirungen gehandelt hat. Schottländer kommt zu dem Schlusse: „Der auf die Hornhaut ausgeübte, mässige Reiz ist für die Endothelzellen von verschiedener Wirkung. Während die einen von vornherein einem allmäligen, stetigen Untergang anheimfallen, so werden die anderen zu amöboider Wanderung resp. Proliferation angeregt. Von diesen geht wieder ein Theil, nachdem er in die ersten Stadien progressiver Metamorphose eingetreten, nachträglich zu Grunde. Der andere Theil entwickelt sich weiter; die Regeneration hat unabhängig von mitotischen Theilungen begonnen. Nach einer gewissen, von mehr oder weniger unbekannten Umständen beeinflussten Zeit (bei mir vom 7. Tage an) setzen letztere ein und führen die angefangene Regeneration zu Ende“.

Eine Vergleichung dieser spärlichen Angaben über das Vorkommen von Fragmentirungen allein oder neben Mitosen mit unseren Beobachtungen und mit den jeweils angewandten Operationsmethoden ergiebt: Schottländer hat durch Betupfung der Cornea mit einem in Chlorzinklösung getauchten Seidenfaden einen Reiz gesetzt, der den Allgemeinzustand kräftiger Thiere sehr wenig in Mitleidenschaft gezogen hat. Er fand in den Zellen, die durch Theilung auf den angewandten Reiz reagirten, anfangs Fragmentirungen, vom 7. Tage an Mitosen; bei ganz schwäichlichen Thieren konnte er keine Mitosen nachweisen.

In unserer Versuchsanordnung, bei der das Thier einer schweren und den ganzen Organismus in allen Functionen erheblich schädigenden Operation, wie der Durchstechung des Rückenmarks, ausgesetzt wurde, fiel der Beginn der Reaction und des Heilungsverlaufs unter Bedingungen, welche recht ungünstig auf den Gesamtorganismus einwirken und die Vitalität der einzelnen, auf das erlittene Trauma durch Kerntheilung reagirende Zellen herabsetzen mussten. Es überwogen bei unseren Versuchen die Fragmentirungen in den ersten Tagen nach der Operation, sie wurden allmälig spärlicher, annähernd in dem gleichen Verhältniss, in dem die Mitosen an Zahl zunahmen und verschwanden vom 8. Tage an fast gänzlich.

Hess hat, um experimentell eine acute Hyperplasie der Milz zu erzielen, den Mäusen Reinculturen pathogener Mikroorganismen, vorzugsweise Milzbrand, inoculirt, so dass bei der Mehrzahl der Versuchsthiere der Tod nach längstens 24—36 Stunden eintrat. Durch diese Ueberschwemmung des Organismus mit rasch tödgenden Mikroben wurden die Versuchsthiere offenbar in noch weit erheblicherem Grade in allen Functionen geschädigt, wie bei unserer Versuchsanordnung.

Hess fand nur Fragmentirungen und keine einzige Mitose in den untersuchten grossen Milzzellen.

Dieser Vergleich legt uns die Frage nahe, ob nicht in unserer Versuchsanordnung die Vitalität der in Theilung begriffenen Zellen an den verschiedenen Tagen nach der Operation eine verschiedene sei; ob nicht die Fragmentirung der Typus der Kerntheilung von Zellen ist, deren Lebensenergie eine herabgesetzte ist, während Zellen mit höherer oder voller Vitalität bei eintretender Theilung den karyokinetischen Typus zeigen. Diese Hypothese dürfte vielleicht darin eine Stütze finden, dass im normalen Centralnervensystem von Embryonen und jungen Thieren, von Anderen, und uns stets nur Mitosen, niemals Fragmentirungen beobachtet worden sind.

Einen Entscheid zu treffen, vermögen wir bei der Einseitigkeit unseres Materials und den spärlichen Literaturangaben natürlich nicht. Diese Annahme würde uns auch die Auffassung einer ganzen Reihe von Kerntheilungsfiguren erleichtern, welche wir weder dem Typus der Segmentirung, noch dem der Fragmentirung mit Sicherheit zurechnen konnten; sie bestärkt uns ferner in der Ueberzeugung, dass beide Typen physiologisch gleichwerthige Kerntheilungsvorgänge darstellen.

Wir kommen also zu dem Schlusse, für das Rückenmark von Hunden und Kaninchen anzunehmen, dass die Fragmentirung die Proliferationsvorgänge der Zellen einleitet, und allmälig durch die mitotische Kerntheilung ersetzt wird. Eine Beteiligung der Ganglienzellen an dieser Proliferation fand bei unseren Versuchsthieren nicht statt*).

Erklärung der Abbildungen (Taf. III.).

Fig. 1 a und 1 b. Vorder- und Seitenhörner aus dem oberen Brustmark bei progr. Paralyse mit doppelseitiger Erkrankung der Seitenstränge. Der stärkeren Degeneration des linken Seitenstranges entspricht der deutliche Faserschwund im Seitenhorn und in den Septis Fig. 1 a. Weigert'sche Markscheidenfärbung. Zeiss obj. c. ocul. 1.

Fig. 2. Tabes, einseitiger Hirnherd, Halsmark, Degeneration beider

*) Die einschlägige Literatur ist nahezu vollständig in dem soeben erschienenen Werke von Lukjanow „Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle“, Leipzig, 1891 zusammengestellt.

Pyramiden-Vorder- und Seitenstränge in verschiedener Stärke. Weigert'sche Markscheidenfärbung. Zeiss obj. a. ocul. 1.

Fig. 2 a und 2 b. Die beiden Vorder- und Seitenhörner desselben Präparates bei stärkerer Vergrösserung. Zeiss obj. c. ocul. 1. Dem stärker degenerirten, linken Seitenstrang entspricht der Faserschwund im Seitenhorn Fig. 2a.

Fig. 3. Kaninchen, oberes Brustmark, halbseitige Durchschneidung. † 4 Tage nach der Operation, transversale Myelomalacie. Ammoniakcarmin. Zeiss obj. a. ocul. 1.

Fig. 4 a und 4 b. Hund. Sec. absteig. Degeneration nach Exstirpation der rechten mot. Rindenregion, † 7 Monate nach der Operation. Vorder- und Seitenhörner des oberen Brustmarkes. Der einseitigen Degeneration des Pyramidenseitenstrangs entspricht der starke Faserschwund im Seitenhorn Fig. 4a. Auf der normalen Seite, Fig. 4 b. bei \times und \times' die zwei einstrahlenden Faserzüge. Weigert'sche Markscheidenfärbung. Zeiss obj. c. ocul. 1.

Fig. 5. Kaninchen. 2 Tage nach der Verletzung; Längsschnitt, weisse Substanz, Axencylinder theils stark geschwollen, theils im Zerfall. Zahlreiche Fragmentirungen (f); ein Kern in mitotischer Theilung (m). Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 6. Hund, 6 Tage nach der Verletzung; Querschnitt, weisse Substanz. Markscheiden im Zerfall; Axencylinder theils gequollen, theils im Zerfall. Mitose in einer Gliazelle. Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 7. Hund, 6 Tage nach der Verletzung; graue Substanz. Mitose in einer Gliazelle; Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 8. Hund, 6 Tage nach der Verletzung. Querschnitt. Mitose (m) in der Gefäßwand an der Grenze zwischen weisser und grauer Substanz; die letztere ganz im Zerfall, einzelne Kerne erhalten, Fragmentirungen (f). In der weissen Substanz die gleichen Veränderungen wie in Fig. 6. Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 9. Kaninchen, 8 Tage nach der Verletzung, graue Substanz, Fragmentirungen (f) und Mitosen (m). Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 10. Hund; 10 Tage nach der Verletzung; graue Substanz. Mitose in einer Gefässendothelzelle. Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. f. ocul. 1.

Fig. 11. Hund, 12 Tage nach der Verletzung, mittleres Brustmark; Bindegewebs-, Glia- und Gefässwucherung in einer Ausbuchtung des Stichcanals, die in einem Theil der weissen Substanz, im Seiten- und Hinterhorn der einen, und in einem Theil des Hinterhorns der anderen Seite liegt. Hämatoxylinfärbung. Zeiss obj. c. ocul. 1.

Fig. 12. Ein Theil des vorigen Präparates bei stärkerer Vergrösserung. Zeiss obj. f. ocul. 1. In den Lücken zwischen neugebildeten Binde- und Gliagewebszapfen*) und jungen Gefässen liegen Reste der zerfallenen Nerven-

*) Nachdem die Arbeit bereits abgeschlossen war, wurde uns die van

substanz. An den Gefässen Knospen- und Sprossenbildung (s); bei m Kerne in mitotischer Theilung.

Sämmtliche Zeichnungen sind mit dem Abbé'schen Apparat entworfen.

Gieson'sche Gliafärbungsmethode bekannt. (New York Medical Journal. 1889. July 20).

Es schien wünschenswerth, mit Hilfe derselben festzustellen, welchen Anteil das Binde- bzw. Gliagewebe an dieser Gewebsneubildung nahm. Es wurden desshalb einige der Hämatoxylinpräparate, welche zum Theil schon seit August vorigen Jahres fertig gestellt waren, wieder aufgelöst und nach der neuen Methode gefärbt. Doch konnten keine brauchbaren Präparate erlangt werden; wohl haben sich Pia und grössere Bindegewebszüge und Gefässe durch die rothe Färbung von dem braungefärbten, praeexistirenden Gliagewebe deutlich ab, doch war gerade in dem neugebildeten, durch zahlreiche Gefäßsprossen durchsetzten Gewebe die Tinction nicht charakteristisch genug. Ob dies am Alter unserer Schnitte, an ungenügender Beherrschung der Methode, oder an dieser selbst lag, vermögen wir nicht zu entscheiden. Für die absteigende Degeneration lieferte uns die neue Färbung brauchbare und schöne Präparate.