

(Aus dem interakademischen hirnhistologischen Institut der kön. ung. Universität zu Budapest [Direktor: Prof. Karl Schaffer].)

## Zur Pathobiologie des beschädigten Neurons.

Von

**Dr. Desiderius Miskolczy.**

Assistenten des Instituts.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. November 1924.)

Die Erkenntnisse von der Entwicklungsgeschichte wie der Physiologie des Zentralnervensystems haben den Begriff des Neurons zu hohem Ansehen verholfen, und vollends die pathologische Anatomie wäre ohne die Neuronenlehre heute schon überhaupt nicht mehr denkbar. Betrachtet man nun die Frage der Regeneration des durchtrennten peripherischen Nerven vom neuronalen Standpunkt aus, so folgt es unbestreitbar, daß die Wiederherstellung der unterbrochenen Leitung einzig und allein durch die Funktion der zentralen Nervenzelle bewerkstelligt werden kann. Die autogene Regeneration, wonach der abgetrennte peripherische Abschnitt des Nerven durch die Fähigkeit der hier liegenden Schwannschen Elemente neu hervorgebracht würde, ist notwendigerweise eine schroffe Leugnung der Selbständigkeit des Neurons. Wohl ist hier zu betonen, daß diese letztere Lehre heute immer mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt wurde, und bald wird sie zur Vergangenheit der Regenerationsfrage gehören. Die Geschichte dieser hochwichtigen Frage aber belehrt uns dessen, daß man auch den Vertretern der Lehre von der autogenen Regeneration gebührenden Dank zollen muß. Ohne ihre Opposition hätte man das Verhalten der peripherischen Stütz- und Scheidenelemente gewiß nicht genügend gewürdigt. Unser heutiges Wissen ist also sozusagen das Gesamtergebnis der zwei entgegengesetzten Meinungen, so daß im Laufe der Zeit, hauptsächlich infolge der Verfeinerung der histologischen Technik eine Annäherung zu bemerken ist (*Kappers*), in dem Sinne, daß die Polygenisten, an der Spitze der unermüdliche *Bethe*, die Notwendigkeit des zentralen Einflusses anerkennen.

Der Überblick des Vorganges der Wiedererzeugung bei niederen Tierarten, bei denen verlorene Körperteile bzw. Gliedmaßen im Ganzen ersetzt werden können, lehrt uns folgendes: Es gibt in der Tierreihe

immer nur zentrale Regeneration, das heißt, der Ersatz erfolgt von dem nächstliegendem gesundem Gebiet aus. Der „peripherische Stumpf“ aber stirbt ab, wenn keine genügende Anlage zur Ergänzung des Fehlenden übriggeblieben ist, wie wir es bei der Coelenteratengruppe sehen. Es wird somit der scheinbar peripherische Stumpf zur einer „zentralen“ Anlage für die Hervorbringung eines neuen ganzen Individuums. —

Genau so, wie bei dem einzelligen Wesen das kernlose Protoplasmastück, der peripherische Stumpf, zugrunde geht, so liegen eben die Verhältnisse im höchstorganisierten Lebewesen beim Neuron, wo der abgetrennte Fortsatz des Neurons, da er inmitten eines lebenden, reaktionsfähigen Gewebes eingebettet verläuft, anstatt der Nekrose, einem vitalen *Abräumungsprozeß*, der sekundären Degeneration, anheimfällt. Bei hochentwickelten Tieren wird aber der lange peripherische Fortsatz der Nervenzelle in seinem Verlaufe von einer langen Reihe der Stützelemente und Scheidenzellen begleitet, ernährt und voneinander isoliert, und diese Zellen werden notwendigerweise bei diesem Prozeß auch beteiligt. Sie besorgen den Abbau und Abräumung des zerfallenden Axons und Scheidenmaterials und ordnen sich neuerdings längs der alten Nervenstrecke an. —

Bei dieser Phase der Reparation gehen nun die Meinungen auseinander. Vermögen diese Büngnerschen Zellbänder die unterbrochene Leitung aktiv wiederherzustellen, indem sie die Achsenzylinder ohne jeden zentralen Einfluß hervorbringen, oder verhalten sie sich passiv und geben nur „adäquates Scheidenmaterial“ (Bielschowsky), eine geeignete „Gleitbahn“ (Spielmeyer) für die vom Zentrum her vordringenden Achsenzylinder ab? So kam die *autogene* und *zentrogene* Auffassung zustande.

Es sind aber auch bei den zentrogenen Auffassung noch Fragen, welche der weiteren Klärung bedürfen. Im zentralen Abschnitt der Nerven spielen sich nämlich eine Reihe der Reparationsvorgänge ab, und zwar seitens der Schwannschen und interneurialen Elemente, sowie seitens der Achsenzylinder. Die Schwannschen Elemente und die peri- und interneurialen Bindegewebsszellen vermehren sich und bilden ein saftreiches Gewebe, welches notwendigerweise gegen die Stelle der Unterbrechung vorwächst und somit die Lücke zwischen dem zentralen und peripherischen Stumpf auszufüllen strebt (Bethe, Bielschowsky, Edinger, Spielmeyer). Ein ähnlicher Vorgang wird auch seitens des peripherischen Stumpfes beobachtet.

Andererseits aber setzt eine rege Knospen- und Sprossenbildung an den Achsenzylinderstämmen des verletzten Nerven ein; bei diesem Punkt gehen nun die Meinungen wieder auseinander. Es herrscht nämlich über folgende Fragen die volle Einstimmigkeit noch nicht.

Ordnen sich die zerstreut liegenden Schwannschen Elemente erst unter dem Einflusse des vordringenden Achsenzylinders in regelmäßige Zellreihen, oder erwarten sie die Ankunft der neuen Nervenfaserchen schon in längsgerichteten Zellketten geordnet, um für sie eine geeignete Gleitbahn abzugeben?

Es ist ja klar, daß nach der letzteren Fassung des Problemes den Schwannschen Elementen eine primäre ausschlaggebende Rolle zukäme, und so ergab sich die Notwendigkeit, uns in das Studium des Verhaltens so des Achsenzylinders, wie der Schwannschen Elemente in einigen speziellen Fällen näher einzulassen.

Der große Krieg lieferte doch häufig genug Anlaß und Material zum Studium der durchtrennten Nerven, so daß man zum Vergleich der Daten der Tierexperimente mit den Ergebnissen der menschlichen Pathologie reichlich Gelegenheit fand. Unsere diesbezüglichen Befunde wurden in einer Arbeit, welche in den *Cajalschen „Travaux“*, Madrid 1924, erschien, ausführlich beschrieben<sup>1)</sup>). An dieser Stelle möchten wir diese Ergebnisse nur mit einigen Worten und in den wesentlichsten Zügen berühren.

Im zentralen Stumpf können die Erscheinungen bekanntlich in zwei Gruppen geteilt werden. Es sind nämlich Axonbilder zu beobachten, welche die unverkennbaren Zeichen einer regressiven Metamorphose an sich tragen; neben diesen sind aber die massenhaften Produkte der progressiven Reparationstätigkeit: die neugebildeten Axone verschiedensten Kalibers zu sehen.

Die *regressiven* Veränderungen sind entfernter von der Durchschneidungsstelle, manchmal mehrere Millimeter zentralwärts, an solchen Achsenzylindern aufzufinden, deren Markscheide an umschriebenen Stellen gedunsen erscheint. Der Vorgang spielt sich folgenderweise ab: Anfänglich zeigt der Axon in seinem Verlauf an gewissen Stellen knotige Anschwellungen oder corticale Ausbuchtungen des Axoplasmas, welche auch eine retikulierte Zeichnung der aufgelockerten Fibrillen aufweisen können. Zuerst lockert sich die Rinde nur mäßig auf, es kommen aber größere Vorbuckelungen in reichlicher Zahl auch vor, welche mit der Zeit sich abzuschnüren beginnen, um schließlich nach der Abschnürung einer körnigen Degeneration anheimzufallen. Alle diese Veränderungen zeigen sich an solchen Stellen, wo die Markscheide selbst geblätzt und in Degeneration begriffen ist, wie uns Vergleiche mit Spielmeyers Markscheidenfärbung überzeugt haben.

Neben diesen zu regressiven Zeichen zu zählenden Axonveränderungen treten die progressiven, im Dienste der Wiederherstellung stehenden Erscheinungen in den Vordergrund. Diese sind die zarten neugebildeten

<sup>1)</sup> Vgl.: *Miskolczy, D.*: Contributions à l'histopathologie de la régénérescence du neurone. — *Cajal*: Travaux. Bd. XXII. Madrid 1924.

Fibrillen, welche, wie wir es feststellen konnten, vermöge der Seitenastbildungen während der ganzen Dauer der Durchtrennung erzeugt werden.

Die neugebildeten Fäserchen zeigen, wie bekannt, ein typisches Verhalten: sie laufen der Mutterfaser entlang und in ihrer Begleitung sind immer länglich ovale Schwannsche Kerne zu finden. In ihrem weiteren Verlaufe können diese Sprößlinge von neuem Nebenäste entsenden. Stoßen nun diese frisch entstandenen Zweige in ihrem Vordringen auf Hindernisse, so beginnen sie sich spiralenförmig aufzurollen, wodurch die bekannten *Perroncitoschen* Faserknäuel entstehen. Neben der Kollateralsprossung sehen wir auch noch echte Bifurkationen, mit dem typischen schwimmhautähnlichen plasmatischen Dreieck an der Aufgabungsstelle.

Das genaue Studium der *Perroncitoschen* Apparate belehrte uns, daß in den *frühen* Stadien der spiralen Aufrollungen die Schwannschen Elemente vollkommen fehlen können. Die Knäuel liegen gewöhnlich in einem plasmatischen Tubus. In dem Moment, wo zu den spiralen Windungen sich die Schwannschen Elemente eng anzuschmiegen beginnen, sind auch schon die ersten Anzeichen der beginnenden Markscheidenbildung festzustellen.

Man fand des weiteren inmitten bindegewebiger Lamellen auch frische, sich durch Ramifikation und Bifurkation aufteilende Achsenzylinder, welche überhaupt keinerlei Beziehungen zu den in der Umgebung liegenden Kernen aufzuweisen schienen.

Die Erwägung dieser Tatsachen führte uns zu folgenden Ergebnissen:

1. Jenen Befund, wonach junge Achsenzylinder so in den plasmatischen Bändern der Schwannschen Zellen wie in den bindegewebigen Lamellen des Perineuriums aufgefunden werden, konnten wir uns nur damit erklären, daß die Fasern — vom Zentrum her vorwachsend — aus dem Plasma der Schwannschen Zellen zwischen die bindegewebigen Elemente dringen, denn sonst würde man im Sinne der autogenen Auffassung zur Annahme gezwungen sein, daß die Schwannschen Elemente wie die Bindegewebszellen die Fähigkeit zur Hervorbringung von Nervenfasern besäßen. Hiernach wohnte also den Abkömmlingen so des Ektoderms (Schwannsche Zellen) wie des Mesoderms (Bindegewebszellen) eine gleiche „axoplastische“ Tätigkeit inne. Ein solcher Schluß widerspricht aber unsern Kenntnissen.

Der Mechanismus der spiralen Bildungen ist — gemäß unserer Deutung — von drei Faktoren abhängig: a) vom Vorhandensein eines „*vis a tergo*“ (*Held*), kraft dessen die Nervenfaser zum Fortdringen gezwungen wird, b) vom Vorhandensein eines anhaltenden Hindernisses, wodurch die spiralen Gewinde sich anzulegen beginnen, und c) vom Vorhandensein eines Tubus, welcher die Breite der Windungen bestimmt. Diese drei Bedingungen erklären einerseits das Zustandekommen dieser höchst

interessanten Gebilde hinlänglich, andererseits aber beweisen sie am klarsten die zentrale Genese der neugebildeten Fasern.

2. Es taucht aber sogleich eine andere hochwichtige Frage auf: Wodurch wird nun der vorgewachsene Achsenzylinder zu einer vollwertigen funktionstüchtigen Leitung? Unsere Antwort wird lauten: Erhalten und weitergebaut werden nur solche Nervenfasern, welche im Protопlasma der Schwannschen Zellketten liegen, während jene Fasern, welche ihren Weg zufällig durch die bindegewebigen Elemente nahmen, die sog. „wilde Fasern“ *Bielschowskys*, einer körnigen Degeneration bzw. einer Resorption entgegensteuern, wie wir es aus den Arbeiten *Cajals*, *Bielschowskys* und *Berblingers* wissen. So sind also die Schwannschen Elemente für die Erhaltung des jungen Axons unbedingt notwendig, ihr Protопlasma ist für das Gedeihen der vorprießenden Fasern der am meisten geeignete Nährboden und ist zugleich das „adäquate Scheidematerial“ (*Bielschowsky*).

Nach dieser Darstellung unserer Ergebnisse, welche wir beim Studium mechanisch beschädigter Nerven gewannen, möchten wir zur weiteren Beleuchtung des Problems noch einige andere Beispiele aus der Nervenpathologie heranziehen.

Vorerst verdienen die regressiven Veränderungen der alten Achsenzylinder eine kurze Besprechung.

Alle die knotigen Verdickungen, Aufreibungen, polypösen Anhängsel der alten Axone gehören nicht in den Prozeß des Restitutionsvorganges hinein, sie sind Zeichen des Verfalls, der Degeneration und sind nach längerer Durchtrennung bei erfolglosen Regenerationen zu suchen. Ihre Markscheiden sind auch schwer ergriffen — wie uns die Spielmeyerschen Färbungen unterrichteten — und inmitten der sich abbauenden Markscheidenmasse liegen diese „axones estériles con ramas abortadas“, wie sie treffend von *Cajal* bezeichnet werden. Daß alle diese Vorgänge als der Ausdruck einer schweren Achsenzylindererkrankung aufzufassen sind, möchten wir mit mikroskopischen Befunden belegen, welche wir bei Neuritis sowie bei *multiplen Nerventumoren* erheben konnten, und zwar finden wir die stürmischen Veränderungen, welche wir bei dem Fall von multiplen sarkomatösen Nerventumoren an den Wurzelnerven der Cauda aquina beobachten konnten, höchst bezeichnend<sup>1)</sup>. — In diesem Fall waren die Markscheiden an der Stelle der ungefähr hanfkorngroßen Tumoren schwer ergriffen: geschwollen, fragmentiert, in Ballen und Schollen zerfallen (Spielmeyers Färbung). Die Silberpräparate zeigten nun in den entsprechenden Gebieten, daß auch die Achsenzylinder schwer ergriffen waren. Hier fanden wir die buntesten Bilder, deren bezeichnendste Formen auf den Ab-

<sup>1)</sup> Den Fall verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Univ.-Dozenten Dr. B. Johan, Prosektor des hies. St. Stephan-Spitals.

bildungen 1—3 wiedergegeben wurden. Der Vorgang wird von der fusiformen Schwellung des Axons eingeleitet, wobei die Fibrillen einzeln zum Vorschein kommen (siehe Abb. 1 bei 1). Die Blähungen können sich rosenkranzartig aneinandergliedern und exzessive Grade erreichen (Abb. 1 bei 2). Manchmal sieht man ganz dünne Achsenzyylinder, welche an einer umschriebenen Stelle eine mächtige kolbige Anschwellung erleiden, nach welcher die Faser sich noch mehr verjüngt (Abb. 2, b). Diese Bilder ähneln sehr jenen Befunden *Berblingers*, wo er am unteren Pol der Endanschwellungen den Ausritt einer jungen Faser beobachten konnte. Unser Befund aber kann keinesfalls auf dieser Weise gedeutet werden, schon aus dem Grunde, weil die Tumormasse, welche zwischen die Fasern hineindrang, die völlige Durchtrennung der nervösen Leitung noch nicht erwirkt hatte, es konnten also kolbige Bildungen an den Achsenzyylinderenden gar nicht zustande kommen und tatsächlich fanden wir in den Serienschritten

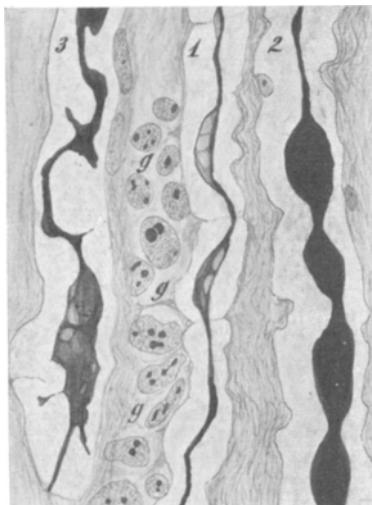


Abb. 1. Sarcoma caudae equinae. Bielschowskys Imprägnation am Wurzelherd. — Die entlang der Nervenfasern vordringenden Geschwulstzellen (*g*) führen die Degeneration des Nerven herbei. Die Markscheiden sind geschwollen und körnig zerfallen. Der Achsenzyinder 1 stellt die Anfänge des Prozesses dar. Bei 2 sind rosenkranzartige mächtige Anschwellungen des Achsenzyinders zu sehen. Bei 3 ist der Axon am schwersten ergriffen.

keine einzige Endkeule; die kolbenartigen Bildungen sind also circumsripte übermäßige Anbäufungen des erkrankten Axoplasma zu betrachten.

— Neben diesen Anschwellungen kommen in großer Menge seitliche Ausbuchtungen und polypöse Excrecenzen vor, von denen die Abb. 1 bei 3 und Abb. 2 bei *a* die bemerkenswerten Exemplare vergegenwärtigen.

Hier muß allem Anschein nach das erkrankte Axoplasma schon einem körnigen Abbau erliegen, wie das die eigenartig retikulierte Struktur der fusiformen Anschwellung des Axons 3 auf der Abb. 1 vermuten läßt. — Alle diese Veränderungen sind zweifelsohne der Ausdruck einer höchstgradigen Nervenfasererkrankung, welche zum völligen Zugrundegehen der Nervenfaser hier, wie bei den ähnlichen Prozessen der traumatischen Nervendurchtrennung führt. Höchst überraschend ist es aber, daß neben diesen offensichtlichen Zeichen des Verfalls die zwar sehr spärlichen, aber doch unverkennbaren Anzeichen einer „Regenerationstendenz“ aufzudecken war. Wir sahen nämlich Seitenastbildungen

inmitten der Tumormasse (s. Abb. 3 bei *c*, sowie spirale Aufrollungen feiner Fäserchen um den alten Axon (Abb. 2, *c*) Für diese seltsame Erscheinung werden wir eine hinreichende Erklärung in den nächstfolgenden Zeilen zu geben versuchen.

Unsere bisherigen Beschreibungen und Erwägungen fußen in erster Reihe auf Untersuchungen, welche wir an traumatisch durchtrennten Nerven anstellen konnten. Hier konnten wir einerseits feststellen, daß die neugebildeten Axone zu einer primären Vorsprössung befähigt sind und andererseits, daß die Schwannschen Zellen unter dem zentralen Einflusse und kraft der engen Korrelation sich zu den Achsenzylindern hinzugesellen und durch Markscheidenbildung eine vollwertige Leitung auszubauen vermögen. Unsere weitere Aufgabe ist es, teils diese letztere Anschauung durch weiteres Tatsachenmaterial zu unterstützen, teils eine allgemein anwendbare Deutung für die bekannten Sprossungsphänomene seitens des angegriffenen Achsenzylinders zu finden. Zur allgemeinen Betrachtung des Problems zwingen nämlich die Tatsachen, welche in anderen Gebieten der Neuropathologie bekannt sind. Wir denken an die lebhaften Achsenzylindersprossungen, welche bei Neuritiden toxischen Ursprungs beobachtet wurden. Hier lösen exogen toxische Bedingungen (wie Alkohol, Blei, Beri-beri usw.)

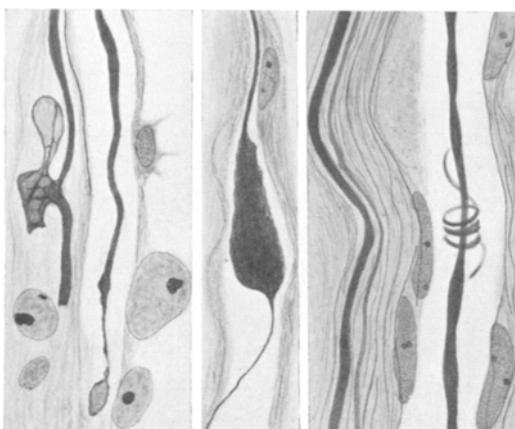


Abb. 2. Caudatumor. — Bei *a* polypöse Axoplasmaausbuchtung von retikulierter Struktur. Bei *b* feine, wahrscheinlich marklose Faser mit mächtiger Anschwellung. Bei *c* zeigt ein verhältnismäßig gesunder Axon einige Gewinde einer Spirale.

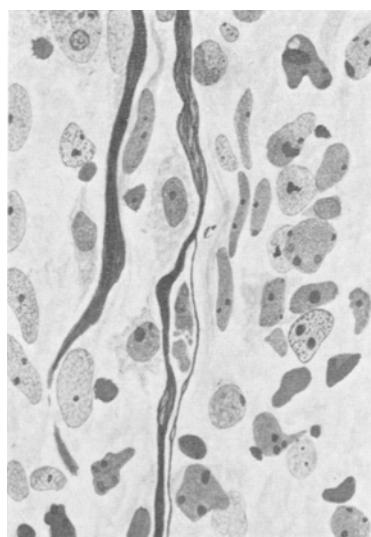


Abb. 3. Caudatumor. Inmitten der Geschwulstzellen liegt ein Axon, welcher bei *c* einen Seitenast entsendet. Dieser Sprößling läuft weiter der Mutterfaser entlang.

einen Vorgang aus, welcher Bilder erzeugen kann, die aus dem Studium der durchtrennten Nerven wohlbekannt sind. Aber nicht nur exogene Ursachen, seien es physikalische (Trauma, Durchfrierung) oder chemische (Alkohol-, Bleivergiftung) Einwirkungen können solche Axonsprossungen hervorrufen, sondern es werden auch bei endogen bedingten Nervenfasererkrankungen ähnliche Phänomene beobachtet. In erster Reihe die *Neuritis familiaris hypertrophica* (*Morbus Boveri*) und die *Neurofibromatosis multiplex* (*Recklinghausensche Krankheit*), sind jene Krankheiten, bei denen exogen einwirkende Ursachen gar keine Rolle spielen, und doch eine Reihe von Regenerationserscheinungen zu beobachten sind. Es sind dies Erkrankungen, deren Entstehen nur durch die Zuhilfenahme endogener Ursachen und von hereditären Momenten erklärt werden kann.

Die auf familiärer Grundlage auftretende *hypertrophische Neuritis* wurde zuerst von *Boveri* genauer untersucht und mit Hilfe der feineren Imprägnationsmethoden in neuerer Zeit von *Bielschowsky* eingehend analysiert. Seine exakten Darstellungen wiesen die Zusammengehörigkeit der feinsten Fasern, welche zwischen den *hypertrophischen* und *hyperplastischen* Schwannschen Elementen verlaufen, mit den Hauptaxonen unzweideutig nach. Es besteht also über die regenerative Natur dieser zarten Fäserchen kein Zweifel: sie sind durch Kollateralprossung entstanden. Vergleichen wir *Bielschowsky* Abbildung 4 mit dem Bilde, welches ich auf Abb. 17 meiner eingangs erwähnten Arbeit bei 1 wiederzugeben versuchte, so muß uns die auffallende Ähnlichkeit der beiden überraschen. Während aber hier das Phänomen durch eine traumatische Durchtrennung des Nerven hervorgerufen wurde, beim *Morbus Boveri* müssen wir nach anderen auslösenden Momenten suchen. *Dieses Moment erblicken wir im Verhalten der Schwannschen Zellen.* Sie sind nämlich primär erkrankt, ihre blastomatöse Proliferation ist die Ursache der progressiven Achsenzyllinderalteration, welche sich in regen Sprossenbildungen kundgibt. Die neuen Sprossen werden aber nicht mehr mit Markscheiden bekleidet, es erliegen sogar die Markumhüllungen der alten Axone einer Erkrankung, welche sich in diskontinuierlichem Zerfall äußert. Wie könnten denn diese blastomatös sich vermehrenden Schwannchen Zellen die zugehörigen Markscheiden erhalten, geschweige denn neue Markscheiden erzeugen, wo sie selbst als Produkt eines krankhaften Prozesses zur Degeneration neigen. Ihre Differenzierung erreicht zwar noch den Grad, wo ihre länglichen Kerne sich den neuen Achsenzyllindern innig anschmiegt, ihr Protoplasma ist aber nicht mehr intakt, was durch ihr pathologisches Verhalten gegenüber sauren Farbstoffen sich bekundet.

Auf die Rolle und Bedeutung der Schwannschen Zellen wirft des weiteren noch das Studium der Hauttumoren bei der *Recklinghausenschen Krankheit* ein interessantes Licht. Hier sind es wieder die Schwann-

schen Zellen, welche sich geschwulstmäßig vermehren. Ihre primäre Rolle wird durch die sehr charakteristische Lagerung der Kerne besonders sinnfällig bewiesen. Die bekannte palisadenförmige Anordnung der Schwannschen Zellen, wie man dies an Nervenlängsschnitten beobachten kann (siehe Abb. 4), sowie die zwiebelschalenähnliche konzentrische Lagerung an den Querschnittsbildern (vergleiche Abb. 5) wiesen darauf hin, daß die Vermehrung der zelligen Elemente entlang der Achsenzyylinder beginnt. Anfänglich mögen die länglichen Kerne der proliferierenden Elemente noch die Richtung des Axons

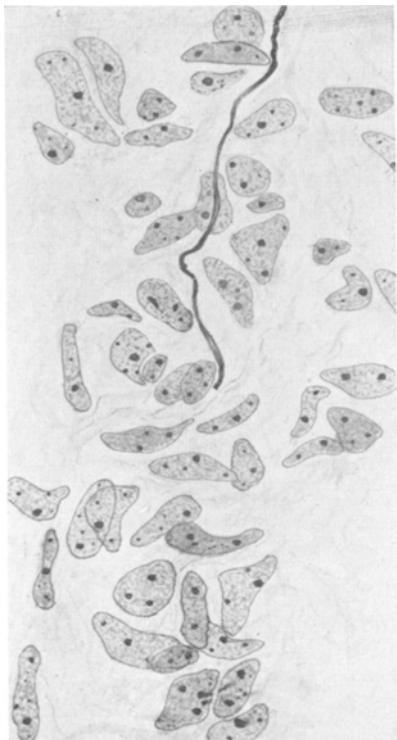


Abb. 4. Hauttumor aus einem Fall von Recklinghausenscher Krankheit.—Palisadenartige Anordnung der Schwannschen Kerne entlang des Achsenzyinders, welcher in der Mitte des Bildes jäh abgeschnitten aufhört. Seine Richtung wird aber von der eigentümlichen Anordnung der Kerne weiter vorgezeichnet. *Bielschowskys* Silberimprägnation im Block.

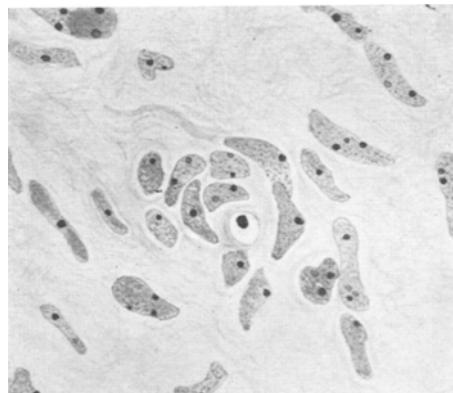


Abb. 5. Recklinghausensche Krankheit. — In der Mitte ist der Querschnitt eines Achsenzyinders zu sehen. Der helle Hof um ihn bedeutet die Markscheide. Bezeichnet ist die zwiebelschalenartige Anordnung der Schwannschen Zellen um die zentral liegende Nervenfaser.

einhalten, bei zunehmender Vervielfachung müssen sie aber teils wegen Raummanget und teils unter dem Druck des umgebenden Geschwulstgewebes eine konzentrische Lagerung einnehmen, wobei die länglichen Kerne quer auf die Längsachse der Nervenfasern zu liegen kommen, welche Tatsache an Nervenlängsschnitten in der palisadenförmigen Anordnung der länglichen Kerne zum Ausdruck gelangt. Die Nervenfasern

aber, welche durch die geschwulstmäßige Proliferation dieser Zellen um ihre zugeordneten Stütz- und Scheidenelemente kommen, bleiben auch nicht untätig, sie antworten in einer Weise, welche ihnen eigentümlich ist, und zwar mit Schwellungs- und Sprossungserscheinungen, wobei die Schwellung sehr oft als regressives Zeichen zu bewerten ist, und in einen endgültigen Zerfall des Achsenzylinders übergeht. Es hängt verständlicherweise vom Tempo, Grad und Qualität der pathologischen Zellvermehrung ab, welche Erscheinungen seitens der Achsenzylinder überwiegen. Wir sahen oben bei Beschreibung des Falles von multiplen Tumoren der Caudanerven, daß dort die regressiven Veränderungen des angegriffenen Axons überwogen, was durch die stürmische Proliferation der Sarkomzellen hinlänglich erklärt wird, und doch konnten wir neben den schwer erkrankten Fasern Seitenastbildungen und Perron-citosche Spiralen beobachten, welche unbedingt als regenerative Produkte betrachtet werden müssen.

Auf Grund dieser Beobachtungen können wir also sagen, daß die primäre Erkrankung der Schwannschen Zellen solche Erscheinungen der Achsenzylinder hervorzurufen vermag, welche je nach dem Grad und Tempo der Erkrankung in der Produktion neuer Nervenfasern oder in der endgültigen Degeneration der alten sich äußern kann.

Diese sonderbare Verquickung beider Prozesse an den peripherischen Nervenstämmen, sowie das morphologisch übereinstimmende Verhalten der Achsenzylinder auf exogene und endogene Ursachen, erwecken aber die Notwendigkeit einer zusammenfassenden Erklärung der Tatsachen.

Schauen wir uns nach weiteren ähnlichen Erscheinungen des angegriffenen Neurons um, so sind es in erster Linie die Zellen der intervertebralen Ganglien, welche unsere besondere Aufmerksamkeit verdienen. *Nageotte* war der erste, der sich mit den regenerativen Phänomenen der Spinalganglienzellen nach Transplantation befaßte, und er betrachtete jene tatsächlich als kollaterale Regeneration. *O. Rossi* äußerte aber im Jahre 1908 gewisse Zweifel betreffs dieser letzteren Bezeichnung. Er erinnerte damals daran, daß diese Regenerationsphänomene auch bei Tabes und progressiver Paralyse aufzufinden sind, und deswegen darf man sie nicht allein im Hinblick auf das übereinstimmende morphologische Verhalten einfach als Resultate eines regenerativen Prozesses betrachten, sonst wären wir gezwungen, solche Erscheinungen als regenerative aufzufassen, welche letzten Endes als Produkte eines degenerativen Prozesses hervorgehen.

Im Jahre 1923, also 15 Jahre später, kam *Schaffer* ohne Kenntnis *Rossis* Arbeit und unabhängig von ihm beim Studium der Spinalganglienzellen einer in erster Linie heredofamiliären Erkrankungsform, der *Tay-Sachschen* familiär-amaurotischen Idiotie zu ähnlichem Bedenken. Er sah nämlich solche kollaterale Sprossungen aus den Achsenzylindern

der Ganglienzellen entspringen, welche mit der kollateralen Regeneration von *Nageotte* bei der Spinalganglientransplantation vollkommen übereinstimmten; es waren dies Seitenästchen, welche entweder um die ursprüngliche Nervenzelle eine reiche Aufrollung zeigten, oder nach Perforation der endothelialen Kapsel eine andere Zelle mit ihren schraubenartigen Gängen umwickelten. Ihm fiel nun die große Ähnlichkeit dieser Gebilde zu den *Perroncitoschen* Spiralen auf, und so suchte er eine befriedigende Erklärung für die identischen Erscheinungen, welche einmal bei degenerativen Prozessen (siehe *(Tay-Sachs)*) ein anderesmal bei regenerativen Vorgängen (siehe Nervendurchtrennung) aufzufinden sind. *Schaffer* führt die Untersuchungsergebnisse *Cajals* an, welche zeigten, daß das Neuron im Falle einer traumatischen Läsion seitens des zentralen, ganglionären Abschnittes mit einer Schwellung des Zellkörpers und seitens des Achsenzylinderfortsatzes mit der Erzeugung von kollateralen Sprossen reagiert. Wenn diese Seitenästchen in ihrem Verlauf die ursprüngliche Bahn zu verlassen gezwungen sind, werden sie rückläufig und rollen sich auf, wie bei der Tay-Sachschen Krankheit zwischen Kapsel und Ganglienzelle oder auf der Peripherie in der Schwannschen Scheide um die Ursprungsfasern. Auf Grund dieses übereinstimmenden Verhaltens ist *Schaffer* der Ansicht, daß so die *endogen* familiäre Erkrankung, wie das *exogene* Trauma eine Irritation, einen *Reizzustand* des Neurons hervorzurufen vermögen, welcher sich dann in Schwellung und Kollateralsprossung kundgibt. Diese Äußerungen sind also nichts anderes als Reaktionen auf eine Schädigung des Neurons, sei es auf endogener, sei es auf exogener Grundlage. Diese Reaktion ruft also vitale Erscheinungen hervor, welche sich in Wiederherstellung, genannt Regeneration, in jenem Falle verwandelt, wenn diese Kollateralen die Büngnerschen Bänder erreichen und sich die nackten Achsenzylinder somit in eine bemerkte Leitung auszubauen beginnen, wodurch sie für die Ausübung ihrer physiologischen Bestimmung reif werden. Aus alledem folgt es also, daß die *Regeneration der peripherischen Nerven nach Schaffer nur einen speziellen Fall von der Reaktion des Neurons bedeutet*.

Die Erscheinungen der Schwellung und Sprossenbildung sind also keineswegs die Resultate einer regenerativen Tendenz: sie zeigen nur an, daß das Neuron angegriffen ist; daher handelt es sich um reine *vitale Erscheinungen* der Reaktion.

Überblicken wir also im Besitze dieses allgemein biologischen Gesichtspunktes nochmals unsere histologischen Erwägungen, so müssen wir folgendes sagen:

Der Achsenzylinderfortsatz und seine Scheiden- und Stützelemente befinden sich in einem Korrelationsverhältnis, in einer wechselseitigen Zuordnung, deren Bedingung die anatomisch-physiologische Intaktheit

und der ungestörte zentrale trophische Einfluß der Nervenzelle ist. Wird eine dieser Bedingungen durch irgendwelche Einwirkung gestört, seien diese auf exogener oder endogener Grundlage entstanden, so wird in erster Linie die Korrelation zwischen diesen zweierlei Elementen aufgehoben. Auf diese Störung des Gleichgewichtes reagiert nun jede der Elemente auf der *ihm eigentümlichen* Weise: Die Schwannsche Zelle mit Proliferation, der Neurit mit Sprossenbildung. Ist das Protoplasma der Schwannschen Zellen sonst intakt, wie bei den physikalischen Einwirkungen (Durchschneidung, Quetschung, Abkühlung usw.), so wird die unterbrochene Leitung in kurzer Zeit wiederhergestellt, das anatomisch-physiologische Gleichgewicht von neuem erlangt: wir sprechen dann von einer Regeneration. — Es ist nun wohl begreiflich, daß auch dieser Regenerationsprozeß gewisse Störungen erleiden kann; diese sind aber in geradem Verhältnis mit dem Grade des traumatischen Eingriffes. Glatte Durchschneidung des Nerven, die ultramikroskopische Kontinuitätsunterbrechung bei Durchfrierung ermöglichen eine rasche Wiederherstellung, während eine Zerreißung des Nerven die anatomischen Verhältnisse in so hohem Grade aufzuwühlen, die ektodermalen Abkömmlinge so durcheinander zu werfen vermag, daß durch die so erwachsenen Hindernisse die Restitution erheblich verzögert, ja auch vereitelt werden kann. —

Wird aber anderseits das Protoplasma der Schwannschen Zellen durch irgendwelche toxische Einflüsse tiefer geschädigt, so können alle diese Erscheinungen im Dienste der Reparation nicht mehr verwendet werden, es bleibt einfach bei der Produktion reaktiver Erscheinungen ohne jede Aussicht auf eine Wiederherstellung. Das wechselseitige Verhältnis zwischen Schwannschen Zellen und Achsenzyylinder kommt am sinnfälligsten bei der *Boverischen* Krankheit und bei der *Neurofibromatose Recklinghausens* zum Ausdruck, wo die primäre Erkrankung undblastomatöse Proliferation der Schwannschen Zellen den Reiz für die progressive Äußerungen des Achsenzyinders bilden. —

Wir sehen also, daß mit Hilfe der *Schafferschen* Betrachtungsweise die *vitalen Erscheinungen* des, durch verschiedenste Ursachen alterierten Neurons nach einem höheren Gesichtspunkt gesichtet werden können, wodurch dann die einheitliche Einordnung der scheinbar widersprechenden Tatsachen befriedigend gelingt.

#### Literaturverzeichnis.

*Cajal*: Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. I. II. Madrid. 1913. — Erschöpfende Darstellung der Forschungsergebnisse des großen Gelehrten. — *Berblinger*: Über die Regeneration der Achsenzyylinder usw. Zieglers Beitr. 64. 1918. — *Bethe*: Allg. Anat. u. Physiol. d. Nervensystems. Leipzig 1903.

— *Bethe*: Zur Frage von der autogenen Nervendegeneration. *Neurol. Zentralbl.* **22**. 1903. — *Bethe*: Zwei neue Methoden der Überbrückung größerer Nervenlücken. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1916. Nr. 42. — *Bethe*: Zur Theorie und Praxis der Verheilung durchtrennter Nerven. *Libro en honor de Cajal*. Bd. II. Madrid 1922. — *Bielschowsky* und *Unger*: Die Überbrückung größerer Nervenlücken. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **22**, Erg.-H. 2. 1917. — *Bielschowsky* und *Valentin*: Die histologischen Veränderungen in durchtrennten Nervenstrecken. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **29**. 1922. — *Bielschowsky* und *Valentin*: Familiäre hypertroph. Neuritis u. Neurofibromatose. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **29**. 1922. — *Boeke*: Studien zur Nervenregeneration. Amsterdam 1916. — *Bünzner*: Über Degenerations- u. Regenerationsvorgänge an Nerven nach Verletzungen. *Zieglers Beitr.* **10**. 1891. — *Castro*: Estudio sobre los ganglios sensitivos, del hombre etc. Cajal, *Trabajos XIX*. 1922. — *Doinikow*: Zur Histopath. der Neuritis usw. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* **64**. 1912. — *Dürken*: *Experimentalzoologie*. Berlin 1919. — *Edinger*: Untersuchungen über Neubildung der durchschnittenen Nerven. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* **58**. 1918. — *Forsmann*: Zur Kenntnis des Neurotropismus. *Zieglers Beitr.* **27**. 1900. — *Held*: Die Entwicklung des Nervengewebes. Leipzig 1900. — *Hohmann* und *Spielmeyer*: Zur Kritik des Edingerschen Verfahrens usw. *Münch. med. Wochenschr.* 1917. H. 3. — *Lugaro*: Osservazioni dei „gomitoli“ nerviosi nella rigenerazione dei nervi. *Riv. di patol. nerv. e ment.* **XI**. f. 4. Firenze 1906. — *Michailow*: Die Regeneration des Neurons usw. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **18**. 1911. — *Nageotte*: Régénération collatérale de fibres nerveuses. *Nouv. Icon. d. la Salp.* 1906. — *Perroncito*: Die Regeneration der Nerven. *Zieglers Beitr.* **42**. 1907. — *Przibram*: *Experimentelle Zoologie*. II. Regeneration. Leipzig 1909. — *Rossi, O.*: Über einige morph. Besonderheiten der Spinalganglien usw. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **11**. 1908. — *Schaffer*: Contrib. à l'histopath. des ganglions rachid. dans l'idiotie amaurotique. Cajal, *Trabajos XX*. 1923. — *Schaffer*: Bemerkungen zu zwei Fragen der Nervenhistologie. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie.* **XIII**. Festschr. v. Monakow 1923. — *Spielmeyer*: Zur Klinik u. Anat. der Nervenschußverletzungen. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **29**. 1915. — *Spielmeyer*: Über Regeneration periph. Nerven. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **36**. 1917. — *Spielmeyer*: *Histopathologie des Nervensystems*. I. Berlin 1922. — *Tello*: Idea actuales sobre el neurotropismo. Madrid 1923. — *Tello*: Das argentophile Netz der Bindegewebszellen. *Zeitschr. f. d. ges. Anat.*, Abt. 1: *Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **65**. 1922.