

(Aus der Klinik für Pädologie und Neuropathologie des Säuglingsalters [Volkskommissariat für Gesundheitswesen] in Leningrad [Vorstand der Neurologischen Abteilung: Dr. *Eugen Wenderowicz*. Vorstand der Klinik: Prof. *Stschelowanow*].)

## Über die Entwicklung der peripheren markhaltigen Nervenfasern beim Menschen.

Von

Dr. G. Sokolansky.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Juli 1931.)

Einer der ersten, die sich für die Fragen der Entwicklung der peripheren Nervenfasern interessierten, war *Remak*, welcher schon vor ungefähr 100 Jahren Untersuchungen an frischen Nerven von Kaninchen, Fischen, Fröschen, Vögeln, Kälbern und auch von Menschen vorgenommen hat.

Die Arbeit an frischem Material, welche keiner vorhergehenden oder nachfolgenden Bearbeitung durch irgendein chemisches Reagenz unterworfen wurde, schloß jede Möglichkeit einer Entstehung von Artefakten aus und damit auch den Aufbau falscher Folgerungen und Schlüsse.

Vielleicht kann dadurch auch der Umstand erklärt werden, daß der größte Teil der von *Remak* erhaltenen Ergebnisse und der auf dieser Grundlage aufgebauten Sätze bis auf den heutigen Tag ihre aktuelle Bedeutung behalten haben und durch Untersuchungen der neuesten Zeit bestätigt worden sind.

So findet z. B. die These von *Remak*, daß „bei Verschiedenheit der Funktion auch Verschiedenheit der Form existiere“ und dementsprechend auch seine konkrete Schlußfolgerung über den morphologischen Unterschied der motorischen und sensiblen Fasern ihre Bestätigung in einer ganzen Reihe von Arbeiten späterer und auch zeitgenössischer Autoren (*Reißner*, *Siemerling*, *Brandt*, *Kiß* und *v. Michalik*).

Nur der *Remaksche* Satz, daß die Fasern der Spinalnerven während ihres Entwicklungsganges eine Reihe morphologischer Stufen durchlaufen, fand schon seinerzeit nicht die verdiente Beachtung und auch die neuesten Handbücher übergehen diese Frage mit Stillschweigen; dieser Satz erscheint vergessen und verloren im Urwald des histogenetischen Schrifttums.

Das Problem der Morphogenese der markhaltigen Fasern, welches wir nach einer fast hundertjährigen Pause seit den Untersuchungen *Remaks* wieder aufgenommen haben, verdient auch insofern unser Interesse, als diese Frage nicht nur eine rein anatomische, sondern auch eine physiologische Bedeutung hat. Wie es uns zu beweisen gelungen ist<sup>1</sup>, bieten nämlich die morphologischen Besonderheiten der peripheren markhaltigen Fasern in bestimmten Entwicklungsphasen verschiedener Tierarten die Möglichkeit, auch auf den Grad der jeweiligen funktionellen Bereitschaft einen Schluß zu ziehen.

Wir werden uns hier nicht in die Details dieser Frage vertiefen und verweisen die Interessenten an die obenerwähnte Arbeit. Die gegenwärtige Untersuchung, die gleichsam eine Ergänzung der vorhergegangenen Arbeit darstellt, wird vorzugsweise die Reihenfolge und Besonderheiten der Entwicklung der peripheren, markhaltigen Fasern *beim Menschen* behandeln. Gleichzeitig behalten wir uns vor, auch einige allgemeine Fragen über die Morphogenese der markhaltigen Fasern zu berühren, da eine detailliertere Beleuchtung dieses Problems auch noch deswegen notwendig ist, weil die letzte Untersuchung in dieser Richtung von *Kiß* und *v. Michalik*<sup>2</sup> zu etwas anderen Schlüssen geführt hat als die unsrigen.

Die Literatur über die Entwicklung der Markscheiden im peripheren Nervensystem ist nicht besonders reichhaltig. Außer den Arbeiten von *Remak* (1836—37) muß noch der folgenden Untersuchungen gedacht werden: *Vignal* (1883): Entwicklung der Markscheide bei den Huftieren (Kühe, Schafe); *A. Westphal* (1894—97): Periphere Nerven beim Menschen, angefangen vom 7 Monate alten Fetus bis zum 2 Jahre alten Kinde (mittels 1% Osmium und nach der *Weigert-Pal*-Methode); *Ambrohn* und *Held*: Markhaltige Nerven im polarisierten Licht; *Sokolow* (Osmium): Periphere Nerven bei Kindern im Alter von 1 Tage bis zu 4 Jahren und *Bakitjko* (Osmium) beim Embryo von 3 Monaten bis zum 11jährigen Kinde.

*Kiß* und *v. Michalik* untersuchten die peripheren Nerven — bearbeitet mit 1% Osmium, die *Palsche* Methode wurde nur in wenigen Fällen angewandt — beim Menschen (Fetus 16, 26, 32—35, 40—42 cm lang, Kinder von 3—6 Monaten), Schaf (Fetus 9½, 29, 34—38 und 41—44 cm lang) und Schwein (Fetus 14, 17, 20 und 28 cm lang). Unter anderem ziehen *Kiß* und *v. Michalik* folgende Schlüsse:

„1. Die Entwicklung der Markscheiden erfolgt bei den einzelnen Fasergattungen nicht zu gleicher Zeit. So tritt z. B. die Markbildung in den Vorderwurzeln zuerst an den kleinkalibrigen (präganglionären) Fasern auf, während die motorischen später an die Reihe kommen.

2. Bezüglich der klein- und großkalibrigen Fasern der spinalen Hinterwurzeln kann kein zeitlicher Unterschied in der Markentwicklung festgestellt werden, doch

<sup>1</sup> Anat. Anz. 69, Nr 7/12 (1930).

<sup>2</sup> Anat. Anz. 69, Nr 18/19 (1930).

bleiben sie im ganzen zeitlich im Rückstand gegenüber den Vorderwurzeln und den motorischen Nerven.

3. Die Markscheidenbildung einer Nervenfaser erfolgt stets ihrer ganzen Länge nach zu gleicher Zeit, man findet in dieser Hinsicht keine Bevorzugung des zentralen oder des peripheren Abschnittes.

4. Den ersten Ansatz einer Markscheide gewahrt man an den dünnen Fasern motorischer Nerven. Es scheint, daß es die spinalen Wurzeln des oberen Halssegmentes sind, die zunächst markhaltig werden; diesen folgen die Wurzeln der unteren (caudalen) Rückenmarksegmente und die Hirnnerven, zeitlich gleichgestellt. Beim Menschen erscheinen die ersten markhaltigen Nervenfasern beim 12—15 cm langen Fetus (im 4. Monat der Schwangerschaft), zur Zeit der 1. Fruchtbewegungen, was auf die Koinzidenz des Erscheinens der Markscheiden mit dem Beginn der Funktion der Nerven hinweist. Ein solches Zusammentreffen haben auch schon andere Autoren beim N. opticus (*Ambrohn* und *Held*) und beim N. depressor cordis (*Soltmann*, *Westphal*) angegeben.

5. Beim Menschen gelangt die Markbildung in den peripheren Nerven erst später zum Abschluß als beim Tier. Ist die menschliche Frucht bereits geburtsreif, so sind sämtliche Hirn- und Rückenmarksnerven schon restlos markhaltig, so daß wir von einer völligen Markreife reden können, natürlich abgesehen davon, daß die Nervenfasern noch immer dünner sind als beim Erwachsenen.“

*Kiß* und *v. Michalik* kamen auf Grund ihrer Befunde zu der Feststellung: „Die Nervenfasern derselben physiologischen Bedeutung (motorische, sensorische, vielleicht auch präganglionäre) erhalten *auch innerhalb verschiedener Nerven*, zur gleichen Zeit ihre Markscheiden; daher werden peripherische Nerven, die aus Fasern verschiedener Bedeutung bestehen, nicht in allen ihren Komponenten zur gleichen Zeit markhaltig, sondern zu verschiedenen Zeitabschnitten, wie das ihrer Zusammensetzung entspricht“. „Jene Gesetzmäßigkeit, die *Flechsig* in bezug auf die Markreifung der verschiedenen Fasersysteme im zentralen Nervensystem festgestellt hat, besteht auch im peripherischen zu Recht.“ Ferner: „Es ist zweifellos, daß die perlschnurartigen Anschwellungen und Risse in den im Entwicklungsstadium sich befindenden Fasern ein Kunstprodukt sind, da die letzteren in dieser Periode den verschiedenen Reagenzien gegenüber sehr empfindlich sind“.

Einige der oben angeführten Schlußfolgerungen von *Kiß* und *v. Michalik* stimmen vollkommen mit den Forschungsergebnissen der älteren Autoren und auch mit den unsrigen überein, andere nur teilweise und einige stehen mit ihnen in direktem Widerspruch.

Der Satz, daß die Vorderwurzeln überhaupt früher als die hinteren myelinisiert werden, wird fast von allen Forschern anerkannt (*A. Westphal*, *Ambrohn* und *Held*, *Siemerling*, *Flechsig*, *Bakitjko* u. a.) Obgleich dieser Satz eine Zeitlang von *W. M. Bechterew* bestritten wurde, muß man denselben, jedoch, auf Grund eines großen Materials der früheren und zeitgenössischen Autoren, darunter auch unserer eigenen Untersuchungen, als positiv feststehend ansehen. Die Behauptung aber von *Kiß* und *v. Michalik*, daß in den Vorderwurzeln zuerst die feinkalibrigen (präganglionären) und später die motorischen Fasern das Myelin erhalten, ist wenig überzeugend und bedarf noch einer weiteren Prüfung, da, unserer Meinung nach, es sehr schwer ist, während der Anfangsperiode der markhaltigen Fasern über „das Kaliber“ derselben etwas auszusagen, weil die Primitivfasern gewöhnlich sehr fein und varikös sind. Auch

ist es unklar, weshalb die Verfasser diese Fasern zu den präganglionären rechnen. Außerdem widerspricht diese Behauptung einem der folgenden Schlüsse der Verfasser, laut welchem „die ersten Anzeichen der Myelinisation in den dünnen Fasern der *motorischen Nerven* erscheinen“. Auf die übrigen Schlußfolgerungen der Verfasser wollen wir etwas später, nach Darlegung des faktischen Materials unserer eigenen Untersuchungen, zurückkommen.

Da wir in der vorhandenen Literatur nur einen recht widersprechenden Tatsachenbestand hinsichtlich der Entwicklung der peripheren markhaltigen Fasern besitzen, so stellten wir uns die Aufgabe, die folgenden Fragen aufzuklären: Welche Etappen müssen diese Fasern beim Menschen während ihrer Entwicklung durchlaufen? Welches sind die morphologischen Besonderheiten einer jeden dieser Etappen? Wie ist die zeitliche Reihenfolge dieser Etappen? Wann und wo kann man das Myelin in den peripheren Nerven des Menschen zum erstenmal beobachten? Entwickelt sich die Markscheide gleichzeitig längs des ganzen Nerven oder verläuft dieser Prozeß in einer bestimmten Richtung und in welcher? Dieses waren die Hauptfragen, welche uns interessierten. Wir waren gezwungen, dabei beiläufig einige Fragen der vergleichenden Myelogenese des peripheren Nervensystems zu berühren, Fragen, die ebenfalls noch keine genügende Beachtung in der modernen Literatur gefunden haben.

Zu diesem Zweck untersuchten wir die peripheren Nerven beim Menschen, von einem 13 cm langen Embryo angefangen bis zum Erwachsenen.

### Methodik.

Nach der Formalinfixation wurden mit einem Gefriermikrotom 5–10  $\mu$  dicke Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin nach der von mir beschriebenen Methode<sup>1</sup> gefärbt; wie von uns schon früher vermerkt, bietet dieselbe außer der Exaktheit des erhaltenen Bildes noch den Vorteil vor der Methode von *Weigert-Pal* u. a., daß die Nerven keiner vorhergehenden Bearbeitung mit Spiritus oder Äther unterworfen werden. Teilweise wurden einige Fasern auch mit 1%igem Osmium behandelt.

### Mikroskopische Befunde.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind folgende:

*Fetus, 13 cm lang* (ungefähr  $3\frac{1}{2}$  Monate alt) (Abb. 1). In den peripheren Nerven gänzlich Fehlen von Fasern, welche eine, wenn auch nur im Anfangsstadium ihrer Entwicklung sich befindende Markscheide aufweisen würde. Viele blau-lila gefärbte Kerne. Der größte Teil der Kerne hat eine längliche, einige größere<sup>2</sup>, eine runde Form. Sie sind größtenteils in Gruppen gelagert; manchmal kann man Kerne auch um die Blutgefäße herum oder im Inneren derselben liegen sehen. Eine Menge

<sup>1</sup> Z. Mikrosk. B. 47 (1930).

<sup>2</sup> *Ranvier, A. Key, Retzius, Mayer, Kuhnt* beweisen, daß bei jungen Tieren die Kerne und protoplasmatischen Fortsätze größer sind als bei den alten.

von blau-violett gefärbten staubartigen Körnchen, welche bald diffus, bald in kurzen punktierten Linien angeordnet<sup>1</sup> sind.

Während in diesem Alter also in den peripheren Nerven keine markhaltigen Fasern vorhanden sind, konnte man feststellen, daß in den vorderen Wurzelfasern der Lenden- und Halsanschwellungen innerhalb der Substanz des Rückenmarks die Markscheiden ganz vereinzelt zu sehen sind. Hier muß noch hinzugefügt werden, daß in der Halsanschwellung die Anzahl dieser Fäserchen 3—4mal so groß war als in der Lendengegend und daß hier auch vereinzelte Myelin enthaltende Hinterwurzelfasern vorkamen.

*Fetus, 18 cm lang* (ungefähr 4 Monate alt). In den distalen Teilen der großen peripheren Gliedernerven (N. ischiadicus und Plexus brachialis) ist keine Spur von

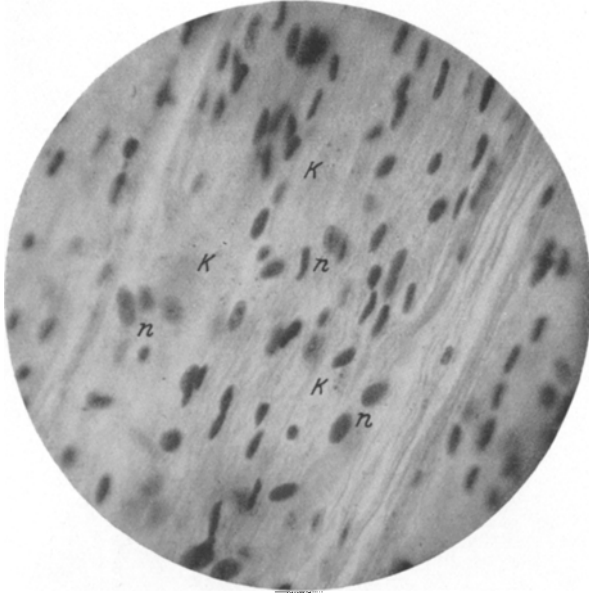


Abb. 1. Fetus, 13 cm lang. N. ischiadicus. Längsschnitt. Viele spindelförmige und etwas größere runde Kerne (n). Auf diesem Schnitte ist die myelinoide Körnigkeit (K) nicht deutlich genug ausgeprägt. Von markhaltigen Fasern keine Spur. Mikrophotographie. Immersion Reichert. (Eigene Methode.)

markhaltigen Fasern zu sehen; fast dasselbe Bild wie beim 13 cm langen Fetus (Abb. 2). In den proximalen Teilen dagegen (Plexus brachialis) lassen sich deutliche Fäserchen in moniliformem (perlschnurartigem) Zustande entdecken, die ungefähr bis zu 5% der ganzen Fasernzahl des Nerven bilden. Diese Fäserchen sind sehr kurz, ziehen sich längs einer kleinen Strecke hin und enden, wie abgerissen (Abb. 3).

Im Gebiet der Hals- und Lendenanschwellungen (im Bereiche des Rückenmarks) ist eine etwas größere Anzahl von Vorderwurzelfasern als beim 13 cm langen Fetus vorhanden und auch eine größere Anzahl als in den peripheren Nerven (Abb. 4). Von den Hinterwurzelfäserchen sind nur einige markhaltig.

<sup>1</sup> Hierbei ist noch zu bemerken, daß man bei der Differenzierung mit größter Vorsicht zu Werke gehen muß, da die myelinoiden Körnchen bei dieser Gelegenheit sehr leicht das Hämatoxylin abgeben und dann im Mikroskop nicht wahrzunehmen sind.

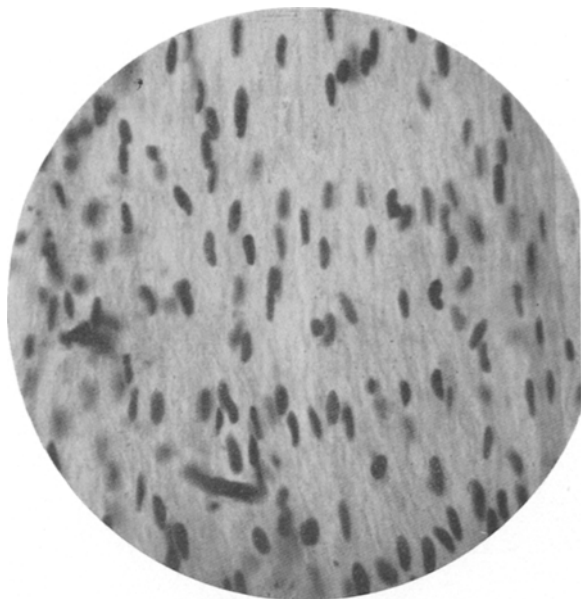


Abb. 2. Fetus, 18 cm lang. Querschnitt durch den distalen Teil des Plexus brachialis (N. radialis). Eine große Menge Kerne. Von markhaltigen Fasern keine Spur.  
Immersion *Reichert*. (Eigene Methode.)

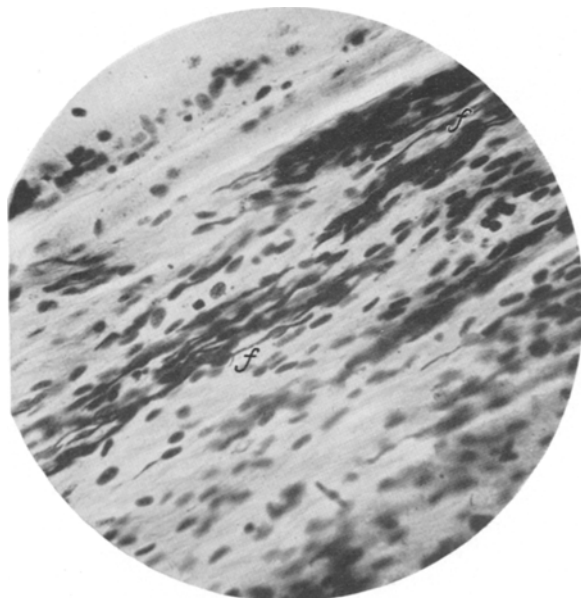


Abb. 3. Fetus, 18 cm lang. Längsschnitt durch den proximalsten Teil des Plexus brachialis. Viele Kerne. Einzelne kurze perlschnurartige markhaltige Fäserchen (f). Mikrophotographie. Obj. 7a. *Reichert*. (Eigene Methode.)

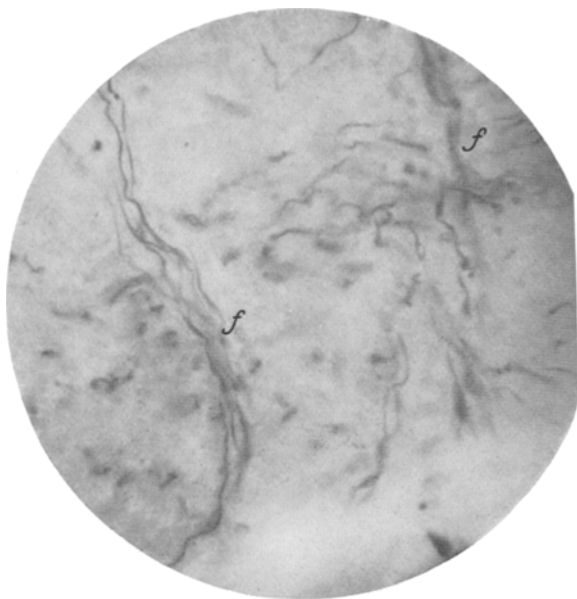


Abb. 4. Fetus, 18 cm lang. Vorderwurzelfasern (f) im Gebiet der Halsschwellung.  
Obj. 7a. *Reichert*. (Eigene Methode.)

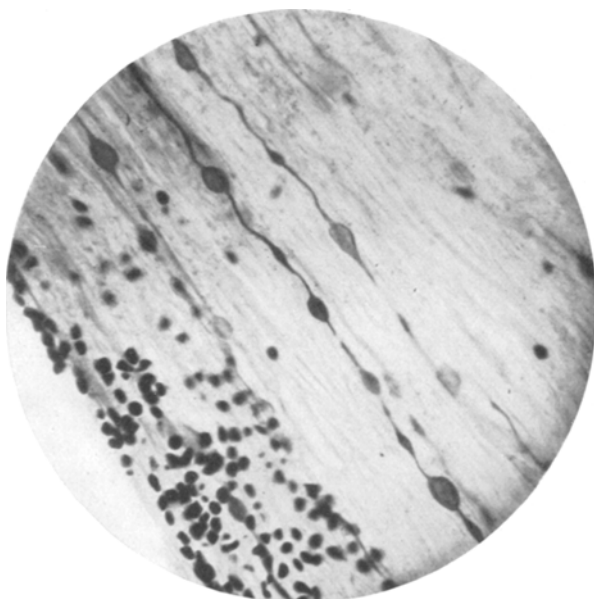


Abb. 5. Fetus, 25 cm lang. N. ischiadicus. Längsschnitt. Einzelne gut ausgeprägte perlschnurartige Fäserchen. (2. Myelinisationsstadium.) (Eigene Methode.)

*Fetus, 20 cm lang* (N. ischiadicus). In seinem proximalsten Teile moniliforme (perlschnurartige) größtenteils in kleinen Bündeln angeordnete Fasern. In jedem Schnitt findet man 5–8% solcher Fasern. Im distalen Ende (unteren Teile des N. tibialis) sind auf jedem Schnitt 1–2 perlschnurartige kurze Fäserchen sichtbar. Einige Schnitte weisen überhaupt keine markhaltigen Fasern auf.

*Fetus, 24–25 cm lang* (ungefähr 5 Monate alt) (Abb. 5). In den peripheren Nerven: Fasern in geringer Anzahl (ungefähr 10% der Gesamtzahl), ausschließlich in moniliformem (perlschnurartigem) Myelinisationsstadium (laut unserer Klassifikation, das 2. Stadium<sup>1</sup>; die Anschwellungen sind in einem recht beträchtlichen

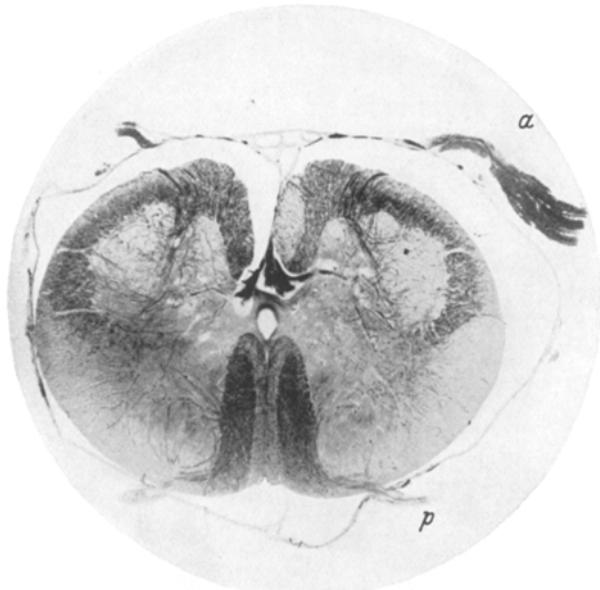


Abb. 6. Fetus, 25 cm lang. Rückenmark auf dem Niveau C 4. Die Vorderwurzelfasern (a) sind bedeutend besser myelinisiert als die Hinterwurzelfasern (p) und als die peripheren Nerven. (Siehe Abb. 5.) Obj. 90. Reichert. (Eigene Methode.)

Abstände voneinander gelagert und durch lange, dünne Myelinverbindungsstücke (Brücken) miteinander verbunden. In vielen Bläschen kann man dunkler gefärbte Körnchen und Myelinschollen sehen, welche sich wahrscheinlich noch nicht der ganzen blaßgefärbten myelinoiden Bläschenmasse assimilieren konnten. Eine recht bedeutende Anzahl von Kernen, doch weniger als bei den obenbeschriebenen Embryonen. Ein Teil der Kerne ist mit derselben Farbe wie das Myelin, ein anderer hellbraun gefärbt.

Überall diffus zerstreute staubartige myelinoide Körner. Im Gegensatz zur schwachen Myelinisation der peripheren Nerven sind die vorderen Wurzeln recht gleichmäßig und intensiv myelinisiert, besonders in der Halsanschwellung (Abb. 6). Die hinteren Wurzeln sind schwach myelinisiert und bestehen aus moniliformen Fasern. In einigen hinteren Wurzeln ist in prozentualer Hinsicht die Anzahl der markhaltigen Fasern bedeutend größer als in den peripheren Nerven. Wenn man jedoch in Betracht zieht, daß der spinale Nerv aus einer Zusammensetzung von

<sup>1</sup> l. c.



vorderen und hinteren Wurzeln besteht, so müßte in demselben die Anzahl der markhaltigen Fasern etwas kleiner als in den vorderen Wurzeln, aber bedeutend größer als in den hinteren sein. Tatsächlich ist ihre Anzahl aber hier kleiner als in den hinteren Wurzeln. Auch dieses Faktum weist zweifellos darauf hin, daß die Myelinisierung vom Zentrum zur Peripherie, zellulofugal, vor sich geht.

*Fetus, 26—28 cm lang* (ungefähr 5½ Monate alt) (Abb. 7). Die Anzahl der markhaltigen Fasern ist bedeutend größer als beim 25 cm langen Fetus (ungefähr 30%). Während sie sich beim 25 cm langen Embryo fast ausschließlich im moniliformen Myelinisationsstadium befinden, gibt es beim 28 cm langen Fetus schon Fasern im Übergangsstadium. Die Anschwellungen sind etwas länger und breiter.

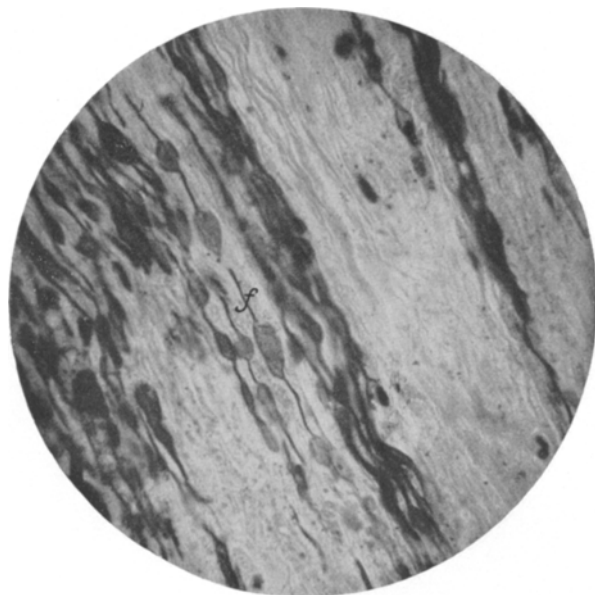


Abb. 7. Fetus, 28 cm lang. N. ischiadicus. Längsschnitt. Die Anzahl der markhaltigen Fasern ist größer als beim 25 cm langen Fetus. Die Fasern sind noch perlschnurartig (f), die Anschwellungen jedoch sind breiter und länger. Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

In diesem Alter sind sie besonders breit und erreichen manchmal im Querschnitt den Durchmesser der peripheren Fasern beim erwachsenen Menschen.

An den Stellen, wo noch keine markhaltigen Fasern vorhanden sind, begegnet man diffusen myelinoiden Körnern. Die Kerne sind hier noch weniger als beim 25 cm langen Embryo. Im Innern der Gefäße gewahrt man manchmal recht große ovale Kerne mit myelinoiden Körnern.

*Fetus, 30—32 cm lang* (ungefähr 6 Monate alt) (Abb. 8). Eine noch größere Anzahl markhaltiger Fasern (ungefähr 60%); dieselben befinden sich im varikösen Übergangsstadium (das 3. Stadium). Zylindrisch konturierte Fasern trifft man fast gar nicht an, moniliforme selten. Viele Kerne. Auf den Querschnitten des N. ischiadicus sind die markhaltigen Fasern in Bündeln gelagert. Einige dieser Bündel sind sowohl der Quantität als auch der Qualität nach gleichmäßig gut myelinisiert, andere nur teilweise und schwach, dabei werden in einzelnen Bündeln zuerst die an der Peripherie des Bündels gelegenen Fasern myelinisiert, so daß in

dieser Periode einige der Bündel ihrem Aussehen nach an Drüsenlappen erinnern (Fetus, 32 cm lang).

*Fetus, 34 cm lang* (ungefähr 6½ Monate alt). Die Zahl der markhaltigen Fasern ist größer; auf den Querschnitten lagern sie sich schon in gleichmäßigeren Bündeln, doch unterscheiden sich die einzelnen Bündel durch ihre Färbung (intensivere und schwächere Tinktion). Morphogenetisch dasselbe Myelinisationsstadium.

*Fetus, 38 cm lang* (ungefähr 7 Monate alt). Die Zahl der Fasern ist etwas größer (an 75%). In geringer Anzahl finden sich auch zylindrisch gezeichnete Fasern.

*Fetus, 41–42 cm lang* (ungefähr 8 Monate alt). (Abb. 9.) In diesem Alter hat die größte Anzahl der Fasern schon eine Markscheide. Doch ist die Zahl der

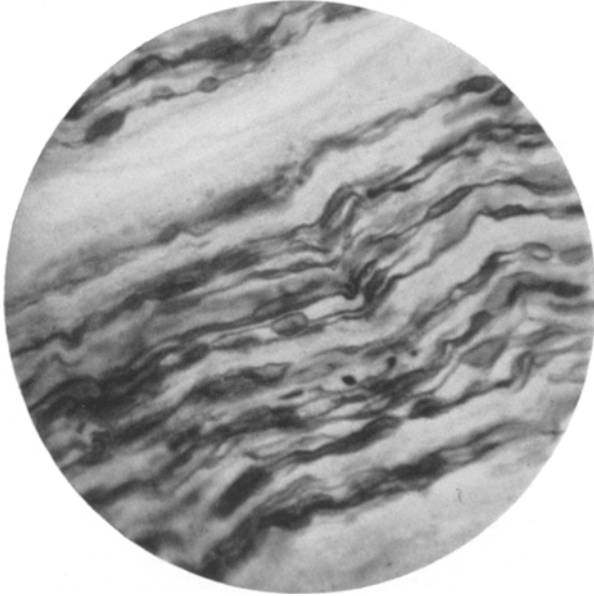


Abb. 8. Fetus, 32 cm lang. N. ischiadicus. Variköse und Übergangsfasern. Viele marklose Fasern. Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

zylindrisch konturierten Fasern noch sehr unbedeutend, der größte Teil derselben befindet sich im Übergangsstadium (laut unserer Klassifikation das 3. Stadium). Die varikösen Anschwellungen sind noch mehr in die Länge gezogen und im Querschnitte auf Kosten ihrer Verengerung plattgedrückt; die Verbindungsstücke zwischen ihnen sind dafür breiter. Diese beiden Erscheinungen laufen einander parallel und ergeben als Resultat eine zylindrisch geformte Faser. Die Fasern sind intensiver gefärbt. Nur wenige Kerne.

*Fetus, 45 cm lang.* Fast alle Fasern haben eine Markscheide. Morphogenetisch herrschen die im 3. Myelinisationsstadium sich befindenden Fasern vor, die Zahl der Kerne ist noch geringer. Die Färbung der Fasern ist recht intensiv.

*Reifes Neugeborenes, lebte fast 24 Stunden* (Abb. 10). Die überwiegende Fasermenge hat mehr oder weniger parallelaufende Konturen (zylindrisch konturierte Fasern). Hin und wieder variköse Übergangsfasern. Ein leicht gewellter Faserverlauf. Auf einzelnen Fasern kann man *Schmidt-Lantermanns*che Einkerbungen und *Ranviers*che Schnürringe sehen (laut unserer Klassifikation das 4. Myelinisationsstadium). Erst von dem Augenblick an, wo die Fasern zylindrisch konturiert

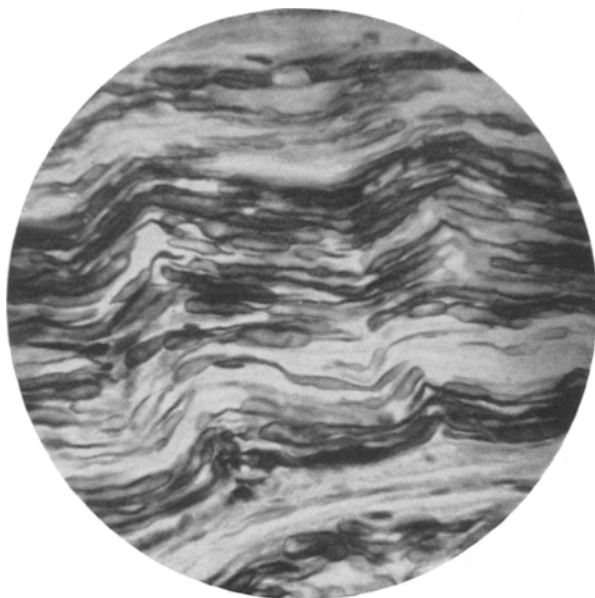


Abb. 9. Fetus, 41 cm lang. N. ischiadicus. Übergangsfasern. Ihr Verlauf wird wellenförmig. Ein Teil der Fasern ist noch marklos. Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

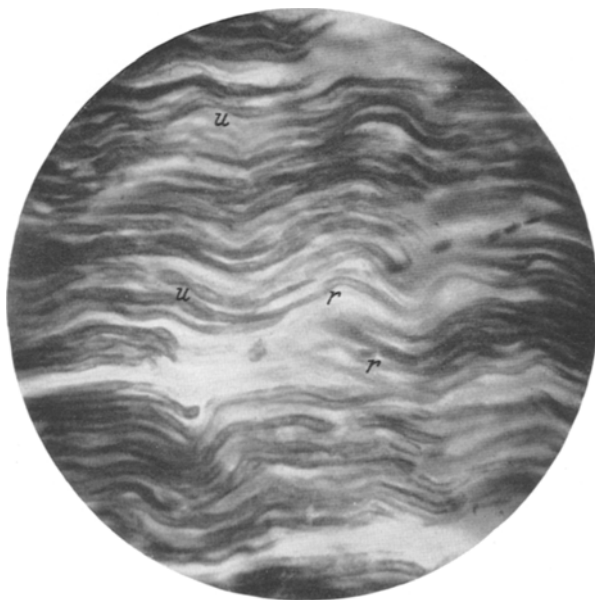


Abb. 10. Neugeborenes, lebte 1 Tag. N. ischiadicus. Die Fasern haben fast alle zylindrische Konturen. In geringer Anzahl *Schmidt-Lantermannsche* Einkerbungen und *Ranviersehe* Schnürringe (r). Es finden sich noch Übergangsformen (n). Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

sind, kann man von ihrem „Kaliber“ sprechen, da, dank dem Vorhandensein von Anschwellungen und Verdickungen, die varikösen Übergangsfasern der früheren Perioden dem Kaliber nach größer zu sein scheinen als die zylindrischen Fasern. Sowohl in diesem als auch im späteren Alter treten die Kerne bei dieser Färbung (wie auch bei einer jeden anderen Methode von Myelinfärbung) gar nicht hervor. Auf den Querschnitten (N. ischiadicus) enthält der größte Teil der Bündel große, dem Kaliber nach recht gleichmäßige, gut gefärbte Fasern. Ein anderer Teil der Bündel hat schwach gefärbte, feinkalibrige Fasern, sowie auch vereinzelt marklose. In den Vorderwurzeln jedoch befinden sie sich auf einer höheren Myelinisationsstufe: alle Fasern sind zylindrisch, weisen viele *Schmidt-Lantermannsche* Einkerbungen auf und scheiden recht deutlich ausgeprägte zylindrokonische Segmente aus.

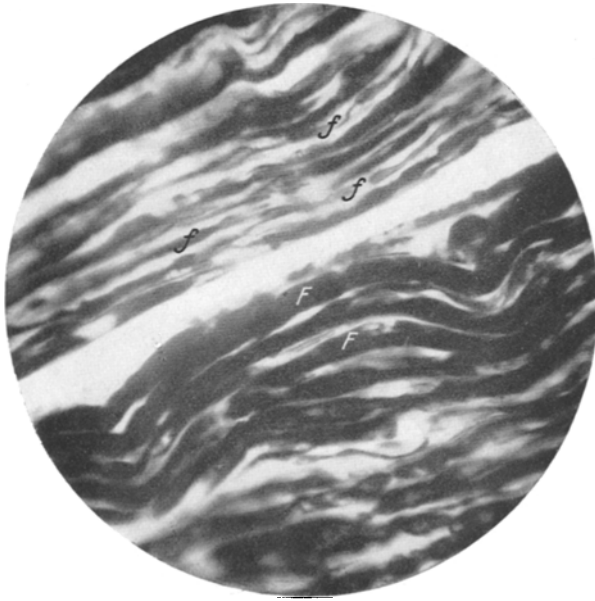


Abb. 11. Kind, 1 Jahr 7 Monate alt. N. ischiadicus. Zugleich mit gut konturierten zylindrischen Fasern (F) sind einzelne Fasern zu sehen, die ihre morphologische Differenzierung noch nicht beendet haben (f). Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

*Neugeborenes* (Pseudencephalus), lebte 3 Tage. *Schmidt-Lantermannsche* Einkerbungen und Schnürringe treten etwas häufiger auf. Im übrigen das gleiche Bild wie im vorherbeschriebenen Falle (4. Stadium).

*Kind, 1 Jahr 7 Monate alt* (Abb. 11). Gewellter Verlauf der Fasern (Längsschnitt). Die Färbung der Fasern ist noch intensiver (blau-schwarz). Der größte Teil der Fasern ist zylindrisch und hat parallele Konturen. Es gelang uns nicht, marklose Fasern zu entdecken. Das Kaliber der Fasern ist bedeutend größer als bei den Neugeborenen. Schnürringe und Einkerbungen finden sich in verhältnismäßig geringer Anzahl. In einigen Fasern Spongiosität. Jedoch trifft man in diesem Alter auch noch einzelne variköse Fasern an. Die Kerne treten nicht hervor.

*Kind, 2 Jahre 3 Monate alt.* Dasselbe Bild. Im Vergleich zum früheren Alter hat sich das Kaliber der Fasern vergrößert.

*Kind, 2 Jahre 6 Monate alt* (Abb. 12). Die Fasern sind zylindrisch mit parallelen Konturen und sind auch parallel gelagert. Schnürringe und Einkerbungen sind oft

zu sehen, doch seltener als beim Erwachsenen. Der größte Teil der Fasern weist Spongiosität auf.

*Erwachsener Mensch.* Scharf ausgeprägter, zickzackartiger und gewellter Verlauf der Fasern (Längsschnitt). *Ranviersche* Schnürringe und *Schmidt-Lantermannsche* Einkerbungen, welche sich in einem mehr oder weniger bestimmten Abstände voneinander lagern und deutliche interannuläre und zylindrokönische Segmente aufweisen. Auf den Querschnitten ist eine radiäre Streifung der Markscheide sichtbar, welche wir nie bei jungen Fasern, die ihre Entwicklung noch nicht vollendet haben, beobachten konnten.

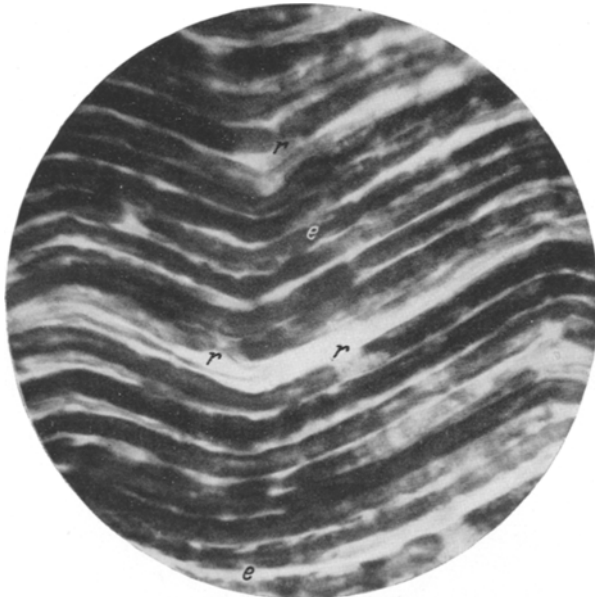


Abb. 12. Kind, 2½ Jahre alt. N. ischiadicus. Zylindrische, gut konturierte, morphologisch völlig reife Fasern (5. Stadium). *Schmidt-Lantermannsche* Einkerbungen (e), *Ranviersche* Schnürringe (r). Wellenförmiger Verlauf der Fasern. Obj. 7a. Reichert. (Eigene Methode.)

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen *zusammenfassend*, erhalten wir das folgende Bild von der Entwicklung der peripheren Nervenfasern beim Menschen.

Die peripheren Fasern müssen während ihrer Entwicklung beim Menschen dieselben 5 von uns bezeichneten, morphogenetischen Stadien durchlaufen wie die peripheren Fasern anderer Säugetiere, wobei sich die chronologische Reihenfolge dieser Stadien beim Menschen von derselben bei anderen Tieren unterscheidet, wie sie etwa überhaupt bei den verschiedenen Tierspezies verschieden ist.

*Beim Embryo von 3—4 Monaten* (13—18 cm Länge) durchlaufen die peripheren Nerven des Menschen die erste Myelinisationsetappe, „diffuse, myelinoide Körner“, die sich manchmal in Form von kurzen punktierten Linien lagern; eine große Anzahl von Kernen. Das ist dem Erscheinen des

Myelins in den Fasern *vorausgehende* Stadium. Dagegen ist in einzelnen Vorderwurzelfasern (im Bereich des Rückenmarks) schon in diesem Alter Myelin vorhanden.

*Der 5. Monat* (Embryonen von 20—25 cm Länge) ist der entscheidende. In diesem Alter kann man immer mit völliger Gewißheit die Existenz von einer geringen Anzahl, im 2. Entwicklungsstadium („moniliformes, perlschnurartiges Stadium“) sich befindender Fasern feststellen, während in den vorderen Hals- und Lendenanschwellungen (den Zentren der oberen und unteren Extremitäten) eine intensivere Myelinisierung vorhanden ist.

*Vom 6. Monate* an treten die Fasern in das 3. Myelinisationsstadium (das „Übergangsstadium“) ein, welches mit geringen Variationen bis zur Geburt dauert.

*Zum Geburtsaugenblick* erreichen die peripheren Fasern das 4. Myelinisationsstadium, das Stadium einer „verhältnismäßigen Reife“, wo der größte Teil der Fasern schon eine zylindrische Markscheide mit parallelen Konturen aufweist und auf einigen Fasern schon *Schmidt-Lantermann*-sche Einkerbungen und *Ranviersche* Schnürringe sich abzuzeichnen beginnen. In diesem Alter findet man eine noch geringere Anzahl variköser und Übergangsfasern<sup>1</sup>. Im Stadium einer verhältnismäßigen Reife verbleiben die Fasern recht lange. Beim Kinde von 1—1½ Jahren kann man noch vereinzelte Fasern im Übergangsstadium sehen.

Ihre mehr oder weniger vollständige morphologische Differenzierung erhalten die peripheren Fasern beim Menschen ungefähr in *seinem 3. Lebensjahr*. Vor diesem Zeitpunkt können wir die peripheren Fasern nicht als völlig reif betrachten (das 5. Stadium laut unserer Klassifikation).

Dieses ist das Bild der morphogenetischen Entwicklung der peripheren markhaltigen Fasern beim Menschen.

Hinsichtlich einiger anderer charakteristischer Besonderheiten ihrer Entwicklung können wir noch Folgendes anführen:

1. Tatsächlich geht die Entwicklung der Markscheide in den verschiedenen Faserarten nicht gleichzeitig vor sich, und zwar erscheint das Myelin bedeutend früher in den vorderen Wurzeln und den motorischen Fasern als in den Fasern der hinteren (sensiblen) Wurzeln.

Obwohl, wie es *Kiß* und *v. Michalik* behaupten, in den Vorderwurzeln in erster Reihe die präganglionären Fasern myelinisiert werden? Unserer Meinung nach gibt es noch keine genügende Begründung für diese Behauptung. Obgleich *Gaskell*, *Mott*, *Bechterew* finden, daß wahrscheinlich

<sup>1</sup> Diese morphogenetische Minderwertigkeit der peripheren Nervenfasern bei Neugeborenen wird durch die elektro-physiologischen Untersuchungen von *C.* und *A. Westphal*, *Soltmann*, *Woizechowsky*, *Narbut* u. a. bestätigt, laut denen die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven der Neugeborenen bedeutend schwächer ist als im späteren Kindesalter.

die dünnen Fasern aus den Zellen des Seitenhorns entstehen und in das sympathische Nervensystem, welches die inneren Organe mit motorischen Nerven versieht, übergehen, so entwickeln sich doch, laut *Bechterew*, die dünnen Fasern später als die dicken.

2. Die Markumhüllung verläuft nicht gleichzeitig und gleichmäßig längs der ganzen Faserlänge, sondern allmählich in der Richtung von der Zelle zur Peripherie zellulofugal. Wie schon von früheren Autoren (*A. Westphal*, *Bakitzko*, *Bernheimer*) hinsichtlich der Hirnnerven vermerkt wurde, ist diese Besonderheit sowohl den motorischen, als auch den sensitiven Nerven eigen. Es ist uns in Hinsicht der rein sensiblen Neuronen der cerebros spinalen Nerven (welche in der Norm gemischt sind), in dem von uns beschriebenen Falle von Amyelie<sup>1</sup> mit absoluter Exaktheit gelungen, einen Unterschied der Myelinisationsstufe der peripheren und der zentralen Teile der sensiblen Fasern zu beobachten; die peripheren Nerven bestanden hier nur aus sensiblen Fasern der Spinalganglien.

3. Die aus den Hals- und Lendenanschwellungen entstehenden Wurzeln und peripheren Nerven erhalten früher als die übrigen das Myelin und dabei augenscheinlich wiederum die cervicalen etwas vor den lumbalen. Dieser Befund findet auch seine Bestätigung in den physiologischen Beobachtungen der Entwicklung des Verhaltens der Tiere; in der Regel entwickeln sich in funktioneller Beziehung die vorderen Extremitäten früher als die hinteren.

Die ersten Anzeichen der Markumhüllung in den peripheren Nerven der vorderen Gliedmaßen, und auch nur in ihren proximalsten Teilen, erscheinen bei 18 cm langen Embryonen (zu Beginn des 5. Monats). In den peripheren Nerven der vorderen und hinteren Extremitäten erscheinen deutlich ausgeprägte Fäserchen im perlschnurartigen Entwicklungsstadium erst beim Fetus von 20—25 cm Länge (5. Monat); in diesem Alter spürt die Mutter die ersten spontanen Bewegungen des Kindes. Augenscheinlich scheint das Vorhandensein einer kleinen Anzahl markhaltiger, wenn auch nur im Anfangsstadium der Myelinisation begriffener Fäserchen eine notwendige Vorbedingung für das Zustandekommen dieser primären spontanen (zweifelloso reflektorischen) Bewegungen des Fetus zu sein<sup>2</sup>. Zweifellos verfrüht ist der von *Kiß* und *v. Michalik* angegebene Termin (Fetus 12—15 cm lang) für das erste Auftreten der markhaltigen Fasern in den peripheren Nerven und für die

<sup>1</sup> Arch. f. Psychiatr. 92.

<sup>2</sup> Daraufhin ließe sich die Frage über die Wechselbeziehung zwischen Myelinisation und Funktion wie folgt formulieren: 1. Es besteht ohne Zweifel ein Zusammenhang zwischen Markumhüllung und Funktion. 2. Dieser Zusammenhang ist um so enger, je höher das Tier seiner Organisation nach steht und deshalb muß man voraussetzen, daß es nirgends eine so große Abhängigkeit zwischen diesen beiden gibt, als beim Menschen.

ersten Bewegungen des Fetus (obgleich die Verfasser selbst sagen, daß das allerjüngste von ihnen untersuchte Alter ein 16 cm langer Fetus war).

4. Fasern von ein und derselben physiologischen Bestimmung (motorische, sensible) werden auf verschiedenem Niveau auch zu verschiedenen Zeiten myelinisiert (vor allem in den Nerven der Rückenmarksanschwellungen).

Das Heranreifen der Fasern von verschiedener funktioneller Bedeutung geschieht im Bereich eines jeden einzelnen gemischten Nerven nicht zu gleicher Zeit, sondern es werden wahrscheinlich zuerst die motorischen Fasern reif.

5. Morphogenetisch geht die Myelogenese des peripherischen Nervensystems (gleichwie auch des zentralen) bei verschiedenen Tieren nach ein und demselben Typus vor sich, doch ist sie, abhängig von den biologischen Eigentümlichkeiten jeder Tierart, was ihre Chronogenese anbetrifft, bei diversen Tieren verschieden. Bis jetzt ist dieser recht wichtige Umstand von niemand besonders hervorgehoben worden. *Remak*, einer der ersten Forscher auf diesem Gebiet, der die Entwicklung der peripheren Nerven beim Menschen und bei den verschiedenen Tieren (Kalb, Kaninchen, Fische, Frösche) studierte, hat seine Aufmerksamkeit hierauf nicht konzentriert, obwohl er einen Unterschied der Myelinisationsstufen bei den verschiedenen Tieren bemerkt hat. Er erwähnt ihn jedoch nur beiläufig und behandelt diese Frage wie ein noch zu lösendes Problem. Auf Grund unserer eigenen, schon früher veröffentlichten Untersuchungen können wir Folgendes feststellen: Je reifer das Tier, sowohl morphologisch als auch funktionell, bei seiner Geburt ist, auf einer um so höheren Myelinisationsstufe steht sein peripheres (und wohl auch das zentrale) Nervensystem. Bei allen Huftieren (Pferd, Schwein, Schaf, Kalb u. a.), welche mit Fell bedeckt, sehend, laufend usw. geboren werden, steht das periphere (ebenso wie das zentrale) Nervensystem auf einer höheren Entwicklungsstufe als z. B. bei einigen Nagern (Mäusen, Ratten, Kaninchen), die nackt, ohne Fell, blind, taub und motorisch hilflos — sozusagen mit allen Anzeichen einer Frühgeburt — zur Welt kommen<sup>1</sup>. Im 1. Falle befindet sich gewöhnlich das periphere Nervensystem zur Zeit der Geburt schon im Stadium einer verhältnismäßigen Reife (4. Stadium) und enthält fast gar keine marklosen Fasern. Im 2. Falle befindet sich das periphere Nervensystem erst im Anfangsstadium der Myelinisierung und zeigt auf dem allgemeinen Hintergrund noch markloser Fasern eine geringe Anzahl perlschnurartiger moniliformer Fasern. In der langen Reihe verschiedener Tiere nimmt der Mensch sozusagen die Mitte ein. Morphologisch und funktionell ungleich

<sup>1</sup> Einen Gegensatz dazu bildet das auch zur Kategorie der Nager gehörende Meerschweinchen, welches morphologisch und funktionell gut entwickelt geboren wird und dem Bilde der Myelinisation nach fast auf derselben Stufe mit den Huftieren steht.



besser entwickelt als die obenerwähnten Nager bleibt er doch, z. B. bedeutend hinter den Huftieren und dem Meerschweinchen zurück. Das periphere Nervensystem des Menschen steht im Moment der Geburt auf einer niedrigeren Myelinisationsstufe als das periphere Nervensystem der Huftiere und des Meerschweinchens und auf einer bedeutend höheren als das Nervensystem des Kaninchens, der Maus usw.

Etwas gewagt, zu allgemein und ungenau ist die Behauptung von *Kiß* und *v. Michalik*, „daß die Myelinisation der peripheren Nerven beim Menschen später als beim Tiere vor sich geht“ (zur Untersuchung waren nur 2 Tiergattungen — Schwein und Schaf — beides Huftiere, genommen worden). Diese Behauptung ist nur hinsichtlich *einiger Tiere* richtig. Dagegen ist bei Kaninchen, Mäusen u. a. die Myelinisierung des peripheren Nervensystems weniger weit vorgeschritten als beim Menschen. Dank der Unvollständigkeit ihrer eigenen Untersuchungen in dieser Hinsicht irregeleitet, bezweifeln wahrscheinlich die obenerwähnten Verfasser auf Grund ihres Irrtums die Behauptung von *Remak*, daß bei einem 3 Wochen alten Kaninchenembryo die Nervenfasern marklos seien. Wir können, unsererseits im Einverständnis mit *Remak*, den Autoren versichern (auf Grund von Untersuchungen der Nerven von Kaninchen nach unserer eigenen Hämatoxylinmethode), daß es sich gerade so verhält und daß beim Kaninchen die ersten Myelinisationsspuren erst ungefähr in der 4. Woche des embryonalen Lebens erscheinen. Ebenso müssen wir mit voller Überzeugung behaupten, daß die „perlschnurartigen Varicositäten“, welche die Verfasser so kategorisch den Artefakten zuzählen, nichts anderes sind als eine den im ersten Myelinisationsstadium sich befindenden peripheren Fasern eigene, sehr charakteristische morphologische Besonderheit; dieselbe tritt in dieser Periode bei allen Tieren mit steter Deutlichkeit und Klarheit auf. Die Verfasser gehen in dieser Beziehung einen großen Schritt bis zu der *Remakschen* Zeit vor 100 Jahren zurück; die alten Forscher jener Zeit, die die obenerwähnte Besonderheit außer acht ließen, behaupten, daß Varicosität und Perlschnurartigkeit künstliche, durch Präparieren und Bearbeiten der Nerven mit Wasser gewonnene Produkte seien. Daß diese Ansicht bei Anwendung der *Remakschen* und unserer eigenen Methodik unbegründet ist, hatten wir schon früher betont (l. c.)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Natürlich verneinen wir nicht die Entstehungsmöglichkeit eines Zustandes der Fasern, welcher dem ähnlich ist, den wir bei den normalen perlschnurartigen Fasern unter dem Einfluß irgendwelcher energischer äußerer Einwirkungen oder in pathologischen Fällen, als eine Erscheinung der umgekehrten Entwicklung (Degeneration) beobachtet haben; doch ist augenscheinlich dieser Umstand nur oberflächlich ähnlich, nicht identisch. *C. Westphal*, *Oppenheim* und *Siemerling* weisen darauf hin, daß zwischen den pathologischen, experimentell hervorgerufenen Prozessen und denen, die in der Entwicklungsperiode auftreten, verschiedene Berührungspunkte vorhanden sind.

Wodurch lassen sich diese Art Differenzen erklären? Einerseits kann ein gewisser Unterschied in den Ergebnissen durch die Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden erklärt werden. Die obengenannten Autoren haben das Material hauptsächlich mit 1% Osmium und nur teilweise nach der *Palschen* Methode bearbeitet. Wir jedoch arbeiteten nach der Methode der Hämatoxylinfärbung mit 5—10 Mikron dicken Gefrierschnitten. Hier stoßen wir von neuem auf die Frage der Kompliziertheit der chemischen Zusammenstellung des Myelins überhaupt und die Frage des chemischen Unterschiedes zwischen reifem Myelin und dem im Anfangsstadium seiner Entwicklung sich befindenden sog. „Prämyelin“. Ohne uns in die Einzelheiten dieser Frage zu vertiefen — Interessenten seien an die Arbeiten von *Wlassak*, *Lorrain-Smith*, *Aschhoff*, *Jacob*, *Sokolansky* u. a. verwiesen — wollen wir hier nur bemerken, daß es uns nicht gelungen ist, mit 1% Osmium eine schwarze Färbung<sup>1</sup> der perlschnurartigen und auch der Übergangsfasern (*Remak* zählte sie zu den marklosen), zu erzielen, während sie mit Hämatoxylin gefärbt sich ausgezeichnet abhoben. Dieser Umstand bewog uns damals von „Prämyelin“ zu sprechen (l. c.). Es bleibt uns unverständlich, wodurch es den Verfassern gelungen sein mag, die Färbung der markhaltigen Fasern beim Menschen in einem so frühen Alter mit Osmium zu erreichen (bei einem Embryo von 16 cm Länge fanden die Verfasser gegen 10% markhaltiger Fasern nicht nur der Wurzeln, sondern auch der peripheren Nerven). Keinem der früheren Autoren wollte dies bei Bearbeitung mit Osmium gelingen. Bei der Untersuchung von Querschnitten der Vorderwurzeln der Hals- und Lendenanschwellungen bei 5 Monate alten Feten (ungefähr von 25 cm Länge) fand *Siemerling* (1887), daß der größte Teil der Nervenfasern nur aus Achsenzylindern, ohne jede Spur von Markscheiden, bestand. *Bakitjko* jedoch, welcher auch nur mit 1% Osmium arbeitete, fand sogar bei 30 cm langen (ungefähr 6 Monate alten) Feten in den peripheren Nerven keine markhaltigen Fasern und „nur bei einzelnen Fasern zeigten sich hellgrau gefärbte Gebiete“. Vielleicht läßt sich diese große Verschiedenheit der Ergebnisse dadurch erklären, daß die verschiedenen Verfasser mit ebenso verschiedenen Kriterien an die Bezeichnungen „Myelin“ und „Myelinisation“ herantraten. Möglicherweise hätten wir gar nicht solch eine Meinungsverschiedenheit, wenn sie alle (gleich *Stöhr* u. a.) von der Voraussetzung ausgehen würden, daß „das Myelin ein Stoff ist, welcher mittels Osmium schwarz gefärbt wird“. Schon *Flechsig* macht auf die Schwierigkeiten aufmerksam, welche bei der mikroskopischen Untersuchung von dicken Osmiumschnitten mit schwacher Vergrößerung entstehen, weil die marklosen Teile des Nervensystems hierbei durch-

<sup>1</sup> Insofern das Myelin, wie *Ph. Stöhr* u. a. es bezeichnen, ein Stoff ist, welcher sich mit Osmium schwarz färben läßt.

weg geschwärzt erscheinen. Auch unsere eigenen Untersuchungen widersprechen der Möglichkeit schwarze Osmiumfärbung, wenn auch nur einzelner Fasern, der peripheren Nerven beim 16—18 cm langen Fetus zu erhalten (in welchem Alter es *Kiß* und *v. Michalik* gelungen war). Den früheren Autoren beistimmend würden wir uns nicht unterfangen, die dabei erhaltene grünlich-graue Färbung der Fäserchen von recht unbestimmter, verwischter Struktur, als Färbung *markhaltiger* Fasern zu qualifizieren. Markhaltige Fasern im primären Entwicklungsstadium, und auch nur in sehr geringer Anzahl, konnten wir sogar bei der das Myelin schärfer notierenden Hämatoxylinfärbung nur beim 18 cm langen Fetus in den Vorderwurzeln und den proximalsten Abschnitten der peripheren Nerven der oberen Extremitäten feststellen. Es kann sein, daß hierbei auch die Dicke der Schnitte eine Rolle spielt, wodurch manchmal die feine Struktur des Fasergebildes verwischt wird. (Leider führen die Verfasser nicht die Dicke ihrer Schnitte an, und sagen ebensowenig, ob sie gespaltene Präparate benutzt haben.) Die Annahme, daß individuelle oder Rassenbesonderheiten der untersuchten Feten hierbei von Bedeutung sind, ist wohl kaum begründet. Wahrscheinlich äußern sich diese Eigentümlichkeiten in sehr geringem Maße und können wohl kaum einen so großen Unterschied im Myelinisationsbilde ergeben. Der letzte Grund für die Abweichungen liegt endlich, wie wir es schon teilweise vermerkt haben, in dem ungenügenden Umfange der Untersuchungen (nur 2 Tierarten), wodurch die Verfasser zu einigen falschen Schlüssen gelangten.

Bei Durchführung dieser Untersuchung befreiligten wir uns mit technischer Genauigkeit zu Werke zu gehen, recht objektiv zu urteilen und unsere Ergebnisse durch die notwendigsten Mikrophotographien zu illustrieren, um durch diese „objektive Methode“ das, was wir durchs Mikroskop beobachteten, zu fixieren. Da jedoch auch wir in unserer Arbeit mit möglichen Fehlern rechnen müssen, so beanspruchen wir auch nicht, daß dieselbe als endgültig abgeschlossene und vollständige Untersuchung angesehen werde und überlassen es gern den noch folgenden Autoren, eine weitere Detailisierung und Präzisierung der Frage der Morpho- und Myelogenese der markhaltigen Fasern bei den verschiedenen Tieren und beim Menschen vorzunehmen.

#### Literaturverzeichnis.

- Ambrohn* u. *Held*: Arch. f. Anat. 1896. — *Held*: Arch. f. Anat. 1896. — *Kiß* u. *v. Michalik*: Anat. Anz. 69, Nr 18/19 (1930). — *Remak*: Arch. f. Anat. 1836. — Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur- und Heilkunde, Bd. 3, 1837. — *Siemerling*: Anatomische Untersuchungen über die menschlichen Rückenmarkswurzeln. 1887. *Sokolansky*: Anat. Anz. 69, Nr 7/12 (1930). — Arch. f. Psychiatr. 92, H. 2/3 (1930). *Sokolow*: Russ. Wratsch Nr 17, 20 (1890). — *Stöhr*, Ph.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 4, Teil 1. 1928. Berlin. — *Vignat*: Arch. Physiol. norm. et Path. III. s., 1883. — *Westphal*, A.: Arch. f. Psychiatr. 26 (1894). Ibid. 29 (1897).