

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

Über Nervenzellfortsätze in Hirngewebsnarben* **

Von

OTTO STOCHDORPH

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. August 1964)

Voraussetzung für eine Regeneration ist die Teilungsfähigkeit der funktionstragenden Zellelemente oder solcher Zellen, die sich vollends zu funktionstragenden Zellen differenzieren können. Da das zentrale Nervengewebe in den Nervenzellen Elemente in irreversibler postmitotischer Phase enthält, kann ein Gewebsdefekt mit Verlust von Nervenzellen trotz der Teilungsfähigkeit der Gliazellen und des mesenchymalen Anteils des Hirngewebes nicht bis zur *Restitutio ad integrum* ausgeglichen werden. Nun ist auf der anderen Seite die Nervenzelle ein Gebilde, dessen Formkonstanz wie die eines Springbrunnens auf dem unaufhörlichen Austausch seines Materials beruht. Steigerung des fortlaufenden Materialnachschubes in die kernfernen Zellanteile, die nicht um den Kern vereinigt, sondern weitestgehend zu Zellfortsätzen aufgefaser sind, macht — auch bei fixierter Zahl der Nervenzellen — immerhin die Regeneration von Zellfortsätzen möglich.

Bei erfolgreicher Naht eines durchtrennten Nerven ist die Regenerationskapazität der betroffenen Nervenzellen augenscheinlich. Sowohl die Motilität als auch die Sensibilität des betroffenen Gliedabschnittes können restituiert werden. Ein sogenanntes Amputationsneurom ist dagegen eine frustran gebliebene Regeneration, bei der zwar die mit den distalen Axonstümpfen verlorengegangene Cytoplasma menge durch Regeneration in etwa ersetzt wurde, aber die anatomischen Beziehungen nicht wiederhergestellt werden konnten, weil die aus dem proximalen Stumpf auswachsenden Sprossen sich im Filz der Fibrinfäden und Kollagenfasern an der Durchtrennungsstelle hoffnungslos verirrten.

Da bei Gewebläsionen des Hirngewebes der Schaden erfahrungs gemäß auf keinen Fall durch Restitution behoben, sondern höchstens durch Umgruppierung von Funktionszuständen in größerem oder geringerem Umfang ausgeglichen wird, werden beim Hirngewebe die

* Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. W. SCHOLZ in dankbarer Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Friedrich Baur-Stiftung.

Phänomene abortiver oder auch überschießender Regeneration von Nervenzellanteilen im Schrifttum meist nur am Rande erwähnt. Es mag dabei mitgewirkt haben, daß die Nervenzellfortsätze sich im Bereich der Lichtmikroskopie nur durch Inkrustierung ihrer Oberfläche mit Metallsalzen sichtbar machen lassen und daß diese Inkrustierung nicht mehr stattfinden kann, wenn die Gewebsstrukturen schon von Celloidin umschlossen sind. Um Nervenzellfortsätze in Schnitten von eingebettetem Material optisch hervorgehoben zu sehen, muß man entweder Paraffineinbettung und eine der von BODIAN, PALMGREN und anderen angegebenen Methoden verwenden oder auf die Möglichkeit der unterschiedlichen Färbung benachbarter Schnitte verzichten und auf die Blockversilberung mit nachträglicher Einbettung zurückgreifen.

Über Aussprossen von Nervenzellfortsätzen im Hirn- und Rückenmarksgewebe hat in der älteren Literatur vor allem CAJAL berichtet; zusammenfassende Ausführungen in der neueren verdanken wir SCHOLZ. Nach seinen Ausführungen wurden solche Phänomene beobachtet bei Erweichungen, in Herden multipler Sklerose, in Hirnpunktnarben. Auch im Bereich seniler Drusen können sie auftauchen. Unter experimentellen Bedingungen wurden sie von BORST und CAJAL gesehen, während SALTYKOW sich zur Frage der Regeneration nur zurückhaltend äußert.

Bei rein gliösen Narben ist als ein der abortiven Regeneration von Nervenzellfortsätzen nahestehender Befund die überschießende Bemarkung feiner und feinsten Fäserchen des Nisslschen Graues in der Form der von SCHOLZ, WAKE u. PETERS in ihrer — kreislaufabhängigen — Pathogenese geklärten Marmorierung und Bildung von Markfaserfilzen („*Plaques fibromyeliniques*“) zu beobachten. Die morphologischen Einzelheiten dieser gesteigerten Tendenz der Glia zur Bildung von Zellmembranwickeln (= Markscheiden) könnten durch elektronenmikroskopische Bearbeitung geklärt werden, wenn sich das Problem der Gewinnung von geeignetem Untersuchungsgut lösen läßt.

LINK u. SCHLEUSSING erwähnen kurz das auffällige Gepräge, das dem histologischen Bild einer Hirnnarbe durch die in bizarren Linien kreuz und quer durcheinanderlaufenden neugebildeten Nervenfasern verliehen werden kann. Befunde dieser Art bei einem mit FROWEINT beobachteten, noch nicht veröffentlichten Fall, bei dem sich nach umschriebener offener Hirnverletzung, die keine cerebralen Anfälle nach sich zog, extrapyramidal-motorische Phänomene und paranoide Einstellungen, zuletzt ein Stupor, entwickelten, legten weitere Untersuchungen nahe, für die eine excidierte Hirnduranaarbe das geeignete Objekt zu sein schien.

Das Präparat¹ stammt von einem 21 Jahre alten Mann, von Beruf Kfz.-Meister, der vor 7 Jahren einen Bergunfall mit mehrfachem Schädelbruch, einem Ober-

¹ Für die freundliche Überlassung des histologischen Untersuchungsgutes und der klinischen Angaben bin ich Herrn Prof. Dr. K. KOLLE, Direktor der Nervenklinik der Universität München, zu großem Dank verpflichtet. St.

kiefer- und Unterkieferbruch und einem Schlüsselbein- und Unterschenkelbruch erlitt. Er war 19 Tage bewußtlos, der re. Arm war etwa $\frac{3}{4}$ Jahre lang gelähmt. Nach stationärer Behandlung von 10 Wochen entlassen, beging der Pat. 2 Monate später einen Suicidversuch. 3 Jahre nach dem Unfall setzte starker Alkoholkonsum ein, der bis vor etwa $\frac{1}{2}$ Jahr betrieben wurde. Seit etwa $1\frac{1}{2}$ Jahren wirkt der Pat. auf seine Angehörigen vergeßlich oder nachlässig. Vor reichlich $1\frac{1}{2}$ Jahren (Oktober 1962) trat ein anfallsartiger Bewußtseinsverlust, aber angeblich ohne Krampferscheinungen, auf, Mitte Januar 1964 der erste sicher generalisierte Krampfanfall. Weitere folgten Mitte und Ende Februar 1964, sowie — nach einer Krankenhausbehandlung — Ende März und Anfang April 1964.

Bei der Untersuchung Anfang April 1964 fand sich ein etwa 1 cm breiter Knochendefekt im Bereich des li. Augenbrauenbogens und des Stirnbeins darüber.

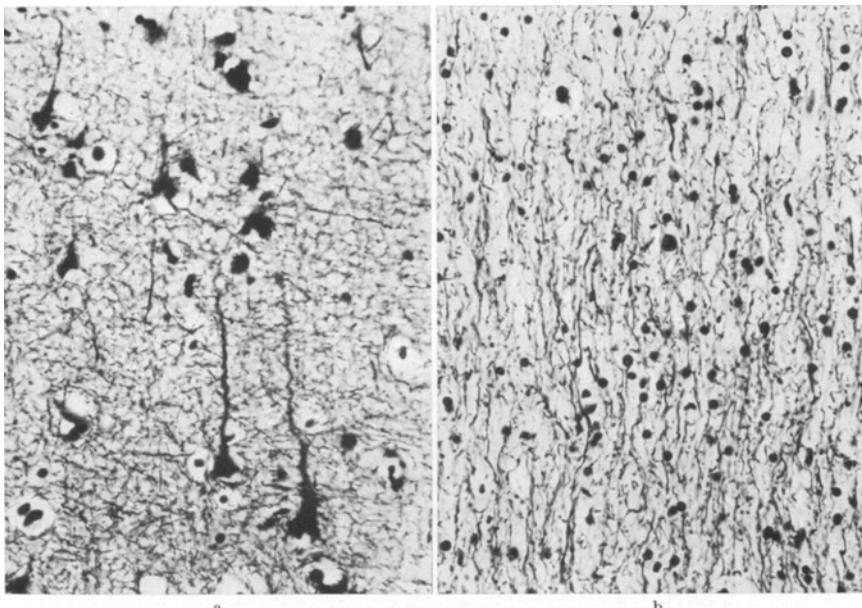


Abb. 1a und b. Nervenzellfortsätze in normaler Rinden- (a) und Marksubstanz (b). Imprägnierung nach BODIAN. 320×

Außer einer Abschwächung des re. Radiusperiostreflexes waren keine Störungen der Motilität, Reflextätigkeit, Sensibilität oder Koordination zu eruieren. Der Pat. war bewußtseinskla, zeitlich, örtlich und zur Person voll orientiert, ließ aber schon eine deutliche Wesensänderung erkennen. Das Pneumencephalogramm wies eine lokalisierte Ausweitung des li. Vorderhorns aus. Die EEG-Untersuchung ergab: Abnormes Ruhe-EEG mit Anfallsmustern li. frontal, bei i.v.-Pentothalnarkose in den Induktionsstadien keine wesentliche Änderung der Herdtätigkeit, in den tiefen Narkosestadien Abnahme der Herdtätigkeit, beim Ausklingen der Narkose rasches Wiedereinsetzen der örtlichen Anfallsmuster.

In dem 6wöchigen Intervall zwischen erster klinischer Untersuchung Anfang April 1964 und neuerlicher Klinikaufnahme im Mai 1964 traten noch drei Krampfanfälle auf. Bei der Operation Anfang Juni 1964 konnte nach Freilegung der Verletzungsstelle der epileptogene Herd in ihrem Bereich durch mehrfache Cortico-

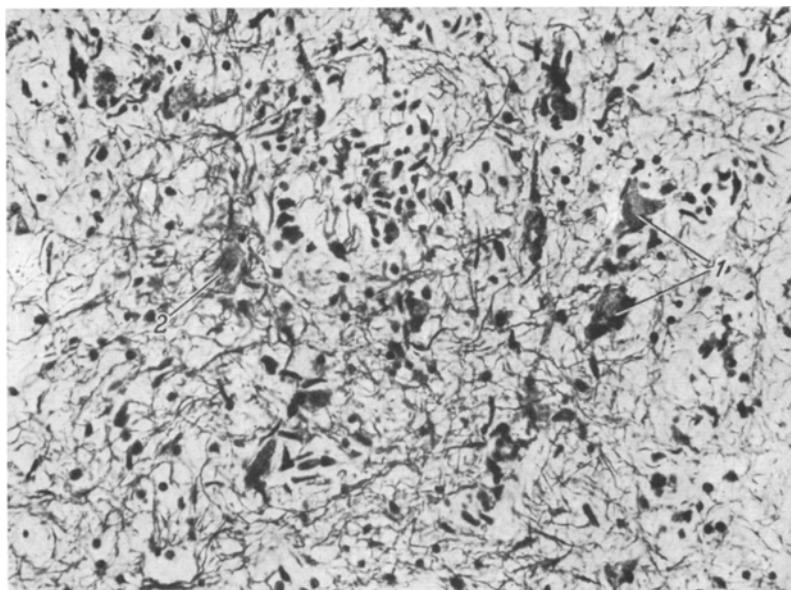


Abb. 2. Nervenzellfortsätze im Bereich einer elektiven Parenchymnekrose mit verkalkten (1) und noch gut erhaltenen (2) Nervenzelleibern. Imprägnierung nach BODIAN. 320×

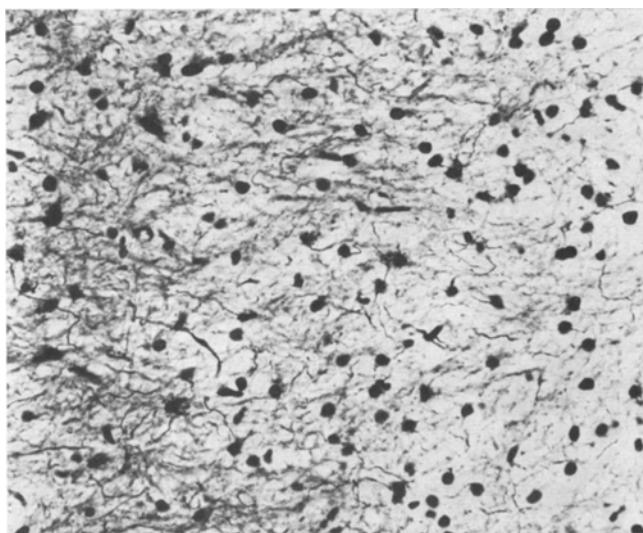


Abb. 3. Nervenzellfortsätze im Bereich einer Glianarbe. Imprägnierung nach BODIAN. 320×

graphie festgelegt werden. Es wurde eine Excision der Dura-Hirn-Narbe und der darunterliegenden Rinde vorgenommen, wobei sich im Marklager derbe Adhärenzen von erheblicher Ausdehnung und Tiefe fanden. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Das *histologische Präparat* der excidierten Narbe zeigt neben unveränderten Rinden- und Markanteilen Abschnitte mit pseudolaminären Ausfällen, die verkalkte Nervenzelleiber enthalten, ferner Glianarben, Narbenbezirke mit gliös-mesenchymal gemischter Textur und derbe Schwielenplatten. Imprägnation von Paraffinschnitten nach BODIAN ergibt in der 3. Schicht der unversehrten Rinden-gebiete die gewohnte Darstellung dünner Nervenzellfortsätze, die bei ziemlich

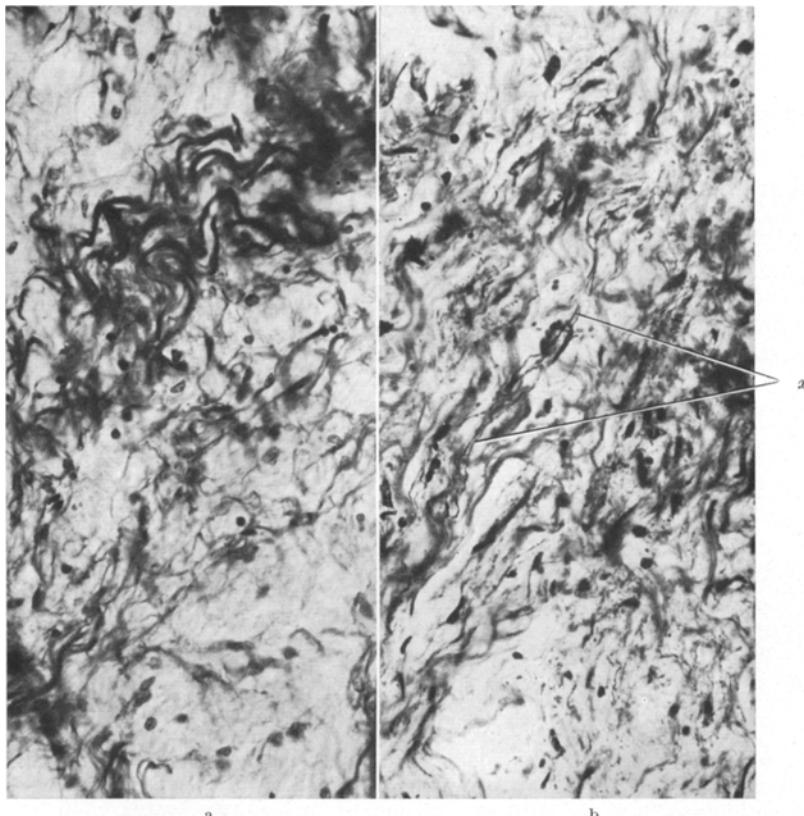


Abb. 4 a und b. Gliös-mesenchymal gemischte Narbe im van Gieson-Präparat (a) und bei Imprägnation nach BODIAN (b) mit Bündeln dünner Nervenzellfortsätze (x). 320×

gestrecktem Verlauf in vielen Richtungen durcheinandergehen (Abb. 1a). Die beiden von den Nervenzelleibern und Radärfasern und von den Tangentialfasern bestimmten Hauptrichtungen verstärken den Eindruck der Regelmäßigkeit des Musters. In der weißen Substanz ergibt sich bei längs getroffenem Faserverlauf ein ebenfalls recht regelmäßiges Muster (Abb. 1b).

Prüft man nun zunächst das Muster der Fortsätze im Bodian-Präparat bei elektiver Parenchymnekrose in pseudolaminärer Verteilung, so ergibt sich in dem durch verkalkte Ganglienzelleiber markierten Bereich ein Bild, das bei gleicher Vergrößerung sich von dem Befund in normaler Rinde durch den gekrümmten Verlauf der meisten Nervenzellfortsätze unterscheidet (Abb. 2). Um Nervenzellen

eines solchen Bezirks, die unversehrt geblieben sind, ist der Faserfilz eher verdichtet, während die verkalkten Überbleibsel einfach ausgespart erscheinen.

In einer *Glianarbe* mit zart angetöntem Grundgerüst laufen die Nervenzellfortsätze wie im Bereich der elektiven Parenchymnekrose gekrümmmt durcheinander, sind aber spärlicher vorhanden (Abb. 3). Beim Vergleich der beiden Narbenarten mit dem normalen Bild fällt auf, daß die imprägnierten Fasern dicker erscheinen.

Am meisten überrascht der Befund in *Narbenbezirken mit gemischt-gliös-mesenchymaler Textur*. Wo die van Gieson-Färbung eine Durchflechtung von Fasergliabündeln und Kollagenfasern ausweist (Abb. 4a), ergibt die Bodian-Imprägnation in den Gliazügen zahlreiche feine Axone, deren Verlauf bis zu einem gewissen Grade den Verhältnissen bei pluriaxonalen Fasern des Remakischen Typs ähnelt (Abb. 4b).

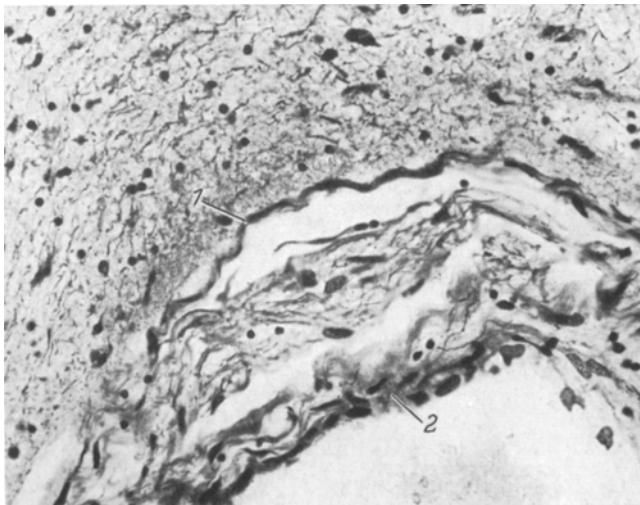


Abb. 5. Bündel dünner Nervenzellfortsätze zwischen Membrana limitans perivascularis (1) und eigentlicher Gefäßwand (2). Imprägnierung nach BODIAN. 320 ×

Die derben *Schwienplatten* sind dann wieder frei von solchen Axonen. Man findet weiterhin *an den größeren Gefäßen* an vielen Stellen axonführende Stränge in der Adventitia zwischen der verdickten Membrana limitans perivascularis und der eigentlichen Gefäßwand (Abb. 5).

In allen drei Narbentypen — Gebiete elektiver Parenchymnekrose, *Glianarben*, Narben von gemischt gliös-mesenchymaler Textur — ergibt sich im Bodian-Präparat ein Muster des Verlaufs der imprägnierten Nervenzellfortsätze, das nicht durch Wegfall von Einzelfasern oder Fasergruppen aus dem Normalbefund in Rinde oder Mark abgeleitet ist. Der Faserverlauf zeigt vielmehr eine abgewandelte Textur der für den Verlauf der Nervenzellfortsätze maßgebenden Strukturen und deren Durchdringung mit Fasern an, die sich dieser Textur angepaßt haben und dadurch als neugebildet ausgewiesen werden. Die Bilder ähneln in vieler Hinsicht Befunden von CAJAL, der bei jungen

Hunden das Einsprossen von Hinterwurzelneuriten in Narbengewebe beobachtete.

Bei den Nervenzellfortsätzen in der Adventitia von Gefäßen handelt es sich nicht notwendigerweise um einen Strukturwandel. Während noch STÖHR jr. die Gefäße der Substanz des Zentralnervensystems für nierenlos — mit „nur ganz vereinzelten“ Ausnahmen — hielt, gelang PENFIELD und seinem Mitarbeiter HUMPHREYS der Nachweis von Gefäßbegleitfasern bis in den Capillarbereich. Allerdings zeigt die Stellungnahme von STÖHR jr. doch an, daß ein Befund wie der der Abb. 5 keinesfalls noch im Bereich der Norm liegen dürfte. Es liegt wohl ein Analogon zu den Befunden an Rückenmarksgefäßen vor, die aus zierlichen Knäueln von Nervenfasern bestehen und nach Rückenmarksverletzungen, bei Syringomyelie usw., aber auch bei klinisch völlig unauffälligen Rückenmarksverhältnissen vorkommen und von ISAJI bei immerhin 18% aller Obduktionen von Patienten über 40 Jahren gefunden wurden. Wie dort, handelt es sich auch bei den durch Abb. 5 belegten Befunden wahrscheinlich um neuromartige Faservermehrung im Bereich von normalerweise in der Adventitia vorhandenen Nervenfasern. Woher diese Gefäßbegleitfasern stammen, ist allerdings unklar. Wenn sie — wie in Abb. 5 — in der Adventitia einer Vene liegen, ist es wenig wahrscheinlich, daß sie Neuriten von Zellen des vegetativen Nervensystems sind. Die Zuordnung zu Spinalganglionzellen als Verzweigungen von deren Dendriten ist nicht von vorneherein unmöglich; ihre hyperplastische Vermehrung hat aber kein Gegenstück bei den Gefäßen anderer Gewebsverbände. Man kann unter diesen Umständen fragen, ob es sich bei den Gefäßbegleitfasern im Hirngewebe überhaupt um einen „planmäßigen“ Bestand handelt oder ob sie nicht wie Lentigines der Haut, Plattenepithelinseln der Hypophyse usw. unerhebliche, aber unvermeidliche Abweichungen von der idealen Gewebszusammensetzung darstellen und aberrierende Neuriten- oder Dendritenkollateralen von Nervenzellen des *Hirngewebes* sind.

Auch eine bündige Aussage über die funktionelle Bedeutung der Faserregenerate in den Narben ist recht schwierig. Daß diese Axone immer nur Neuriten — eventuell Kollateralsprossen — und in keinem Fall Dendriten sein sollten, ist nicht sehr wahrscheinlich. Daß ihre Ausbildung die Restitution irgendwelcher, bei der ursprünglichen Gewebsalteration gestörter Funktionen bedeuten könnte, ist durchaus unwahrscheinlich. Trotzdem sind die Faserregenerate aber nicht ohne weiteres für funktionell bedeutungslos, für bloße Arabesken des Gewebsbildes zu halten. Die Erfahrung über periphere Nervenläsionen lehrt, daß frustrierte Regenerationsansätze wie die sogenannten Amputationsneurome gar nicht selten in einer durchaus unerwünschten Weise funktionell wirksam sind. Aus ihrem Vorhandensein können sich außer

Neuralgien, deren Pathogenese (Ephapsenbildung?) zwar noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, deren organischer Charakter aber doch wohl zu unterstellen ist, auch solche eigenartigen psychopathologischen Verarbeitungen wie Phantomgefühle und Phantomschmerzen entwickeln. Gegenüber der recht mechanistischen Auffassung, posttraumatische cerebrale Anfälle entstünden dadurch, daß das Gehirn an seinen Narbenfesseln rüttelt und zerrt und sich dabei lokale Kreislaufstörungen zusieht, dürfte die Möglichkeit, daß diffuse Nervenzellfortsatzwucherungen in den Narbengebieten sich störend auf die Erregungsbildung und -ausbreitung in den angrenzenden, durch die regenerierten Faserbündel angeschlossenen Rindenarealen auswirken könnten, doch Berücksichtigung verdienen.

WOHLFART hat ebenfalls auf die mögliche Rolle von Regenerationsphänomenen bei der Entstehung epileptogener Narben nachdrücklich hingewiesen. Es versteht sich, daß in diesem Falle auch weiterhin die Mitwirkung zusätzlicher, verletzungsfremder oder verletzungsabhängiger Faktoren zu bedenken ist, wie sie PETERS nachgewiesen hat. Das bedeutet, daß man allein aus dem histologischen Nachweis von Regenerationserscheinungen nicht auf cerebrale Anfälle oder andere progrediente Krankheitserscheinungen schließen kann, so wenig wie die histologische Textur eines Stumpfneuroms einen Rückschluß darauf erlaubt, wie es sich für den Träger ausgewirkt hat.

Zusammenfassung

Mit der Imprägnation nach BODIAN am Paraffinschnitt wurden in einem excidierten Hirnnarbenbezirk nach offener Hirnverletzung Nervenzellfortsätze nachgewiesen, deren Verlauf ihre Entstehung als abortive Regenerate wahrscheinlich macht. Ihre mögliche funktionelle Bedeutung nach dem Muster von Stumpfneuromen wird diskutiert.

Literatur

- BORST, M.: Neue Experimente zur Frage nach der Regenerationsfähigkeit des Gehirns. Beitr. path. Anat. **36**, 1 (1904).
- (R. y) CAJAL, S.: Degeneration and regeneration of the nervous system, Vol. II. London: Oxford Univ. Press 1928.
- HUMPHREYS, ST. P.: Anatomic relations of cerebral vessels and perivascular nerves. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **41**, 1207 (1939).
- ISAJI, M.: Über markhaltige Nervenbündel mit Knäuelbildung (sog. Neurome) in Pia und Rückenmark. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 242 (1940).
- LINK, K., u. H. SCHLEUSSING: Die offenen Verletzungen des Gehirns. In: Handb. spez. path. Anat. u. Hist., Bd. XIII, hrsg. v. W. SCHOLZ, Teil 3, S. 46. Berlin-Göttingen, Heidelberg: Springer 1955.
- PENFIELD, W.: Intracerebral vascular nerves. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **27**, 30 (1932).
- PETERS, G.: Ergebnisse vergleichender anatomisch-pathologischer und klinischer Untersuchungen an Hirngeschädigten. Arbeit und Gesundheit, Neue Folge, Heft 74. Stuttgart: G. Thieme 1962.

- SALTYKOW, S.: Versuche über Gehirnreplantation. Arch. Psychiat. Nervenkr. **40**, 329 (1905).
- SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturgeophysiolgische Daten. In: Handb. spez. path. Anat. u. Hist., Bd. XIII, hrsg. v. W. SCHOLZ, Teil 1, A, S. 167. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- J. WAKE u. G. PETERS: Der Status marmoratus, ein Beispiel systemähnlicher Hirnveränderungen auf der Grundlage von Kreislaufstörungen. Z. ge. Neurol. Psychiat. **163**, 193 (1938).
- STÖHR, PH. jr.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin: Springer 1928.
- WOHLFART, G.: Degeneration and regeneration in the nervous system. Wld Neurol. **2**, 187 (1961).

Prof. Dr. O. STOHDORPH,
Pathologisches Institut der Universität, 8 München 15, Thalkirchner Str. 36