Fig. 12. Zellen in denselben.

Fig. 11. Nervenendfasern in der Mukosa des Froschmagens. a — Cylinderepithelzellen. b — Nervenfasern.

Fig. 14. Nervenfasern im Pankreas des Hundes.

Fig. 15. Periacinöse (a) und perivaskuläre (b) Geflechte von Nervenfasern im Pankreas des Kaninchens.

Fig. 16. Periacinöse Plexus im Pankreas.

Fig. 17, 18, 19, 20. Nervenzellen und ähnliche Bildungen im Pankreas des Hundes und des Kaninchens.

Fig. 1 und 11 sind gezeichnet mit Zeiss Obj. 6, Oc. 3; Fig. 2, 10 Verick Obj. 2, Oc. 3; Fig. 3, 4, 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 Verick Obj. 7, Oc. 3; Fig. 6, 13, 20 Zeiss Oc. 3, Immersion $\frac{1}{12}$; Fig. 8 Zeiss Obj. E, Oc. 3.

(Physiologisches Institut der Universität Berlin; mikroskopisch-biolog. Abtheilung.)

Ueber das Verhalten der Kerne der Schwann'schen Scheide bei Nerven- degenerationen.

Von

Dr. G. Carl Huber,

ass. Prof. der Histologie an der Staatsuniversität Ann' Arbor,
Michigan U. S. A.

Mit 4 Figuren im Text.

Die Degeneration und Regeneration markhaltiger Nervenfasern ist schon häufig Gegenstand einlässlicher Untersuchung gewesen, doch weichen auch heute noch in vielen Punkten die Anschauungen der einzelnen Autoren beträchtlich von einander ab. Eine dieser Streitfragen ist die, welchen Antheil die Kerne der Schwann'schen Scheide an der Degeneration nehmen, und ich möchte mit dem Folgenden einen kleinen Beitrag insbesondere zur Lösung dieser Frage bringen.

Während der Degeneration markhaltiger Nerven vergrößern — so nimmt man ziemlich allgemein an — und vermehren sich die Kerne der Schwann'schen Scheiden. Dem entgegen äussert sich Engelmann (1) wie folgt: „Die Kerne und das

sie umgebende Protoplasma der Nervenfasern erleiden während der Degeneration keine nennenswerthe Veränderung, insbesondere vermisste ich ausnahmslos und noch nach Monaten Zeichen einer Wucherung oder Theilung. Das gilt nicht nur für die angeschnittenen Zellen, sondern auch für den ganzen peripherischen Stumpf.“ Und weiter unten: „Ich muss mich demnach mit Vulpian's Schülern, Cossy und Déjerine, entschieden gegen Ranvier aussprechen, welcher die nach Durchschneidung in den peripherischen Theilen auftretenden Vorgänge nicht als Degeneration, sondern als „*Suractivité formatrice*“ betrachtet“. Schiff (2) vertritt dieselbe Ansicht: „Wenn die Degeneration durchschnittener Nerven immer weiter schreitet, so bleiben, wenn alle Wiedervereinigung verhindert ist, zuletzt nur die leeren Nervenscheiden erhalten; diese blassen Scheiden sind nicht schwer von einander zu isoliren, und man kann an denselben, besonders nach Zusatz von Essigsäure, noch erkennen, dass eine jede von Stelle zu Stelle mit wechselständigen, länglich ovalen, dunkleren Kernen besetzt ist (welche früher durch die Anwesenheit der Markscheide dem Auge entzogen waren)“.

Auch Wolberg (3) sagt: Weil er nie Uebergangsformen beobachtete, die auf Theilung und Proliferation der Kerne hindeuten könnten, sehe er sich gezwungen, die bereits früher von Schiff und Engelmann ausgesprochene Meinung zu bestätigen, „dass die Kernvermehrung nicht einer Proliferation zuzuschreiben ist, sondern dass dieselbe Quantität von Kernen auch in normalen Verhältnissen in den Primitivfasern zugegen ist, jedoch, durch das Nervenmark verdeckt, der Beobachtung sich entzieht, und erst nach Resorption des Nervenmarks augenscheinlich wird“.

Diesen Angaben ist ihre Grundlage entzogen worden, seit von verschiedenen Forschern übereinstimmend festgestellt worden ist, dass je in einem Ranvier'schen Segment — wenigstens bei höheren Wirbelthieren — nur ein Kern gefunden wurde, oder höchstens in seltenen Fällen deren zwei.

Obwohl also, wie oben erwähnt, eine Vermehrung der Kerne der Schwann'schen Scheide von den Meisten anerkannt wird, so gehen doch die Meinungen der Autoren über die Art und Weise der Proliferation beträchtlich auseinander und zwar hauptsächlich nach folgenden drei Richtungen: Sie nehmen an: erstens

freie Kernbildung in dem Schlauch der Schwann'schen Scheide, zweitens Einwanderung von Leucocyten durch die Wand der Scheide, und drittens Vermehrung der Kerne — oft allerdings ohne nähere Bezeichnung der Proliferationsart.

Nach Neumann's (4) Angaben nimmt Sigmund Meyer (5) eine freie Kernbildung an und fügt, anscheinend im Einverständnisse damit, hinzu, dass die Meyer'sche Idee einer freien Entstehung der Kerne im Protoplasma der Fasern um so weniger zu verwerfen sei, als auch nach mehrfachen Angaben (von Müller (6), Roth (7)) eine autochthone Kernbildung in dem Axencylinder kernloser Fasern vorzukommen scheint; Korybutt Daszkiewicz (8) äussert sich folgendermaassen: „Wie wir schon vorhin gesehen, waren es nur die Kerne der schmäleren, von uns als die jüngeren angesehenen Nervenfasern, welche eine Vermehrung aufweisen; daher muss es für die breiteren Nervenfasern, deren Kerne sich nicht theilen, andere Wege geben, auf welche die Kerne in die Scheide und das Mark gelangen. An der Schnittwunde der Nerven wird es auch nicht schwer, die Einwanderung der im Nebengewebe befindlichen Kerne in die vom degenerirten Mark erfüllten Scheiden zu verfolgen; weniger leicht hingegen ist es, das Auftreten von Kernen in peripherisch gelegenen degenerirten Stücken zu erklären. Dass jedoch auch hier die Annahme einer Einwanderung berechtigt erscheint, darauf weisen die von mir wiederholt beobachteten Fälle, in denen die weissen Blutkörperchen an den Ranvier'schen Einschnürungsstellen, welchen in der Regel das Mark mangelt, in die Scheide hineindringen. Die auf dem oben beschriebenen Wege in die Scheide gelangenden Kerne vermehren sich anfangs rapide, bis sie eine gewisse Zahl erreichen; alsdann beginnt vorwiegend ihre individuelle Ausbildung.“

Auch ich stand der Ansicht von Korybutt Daszkiewicz sehr nahe; denn wenn man bedenkt, dass man häufig kleine Fetttröpfchen in dem Endoneurium zwischen den degenerirten Nervenfasern sieht, so liegt der Gedanke nahe, dass die Wanderzellen in den Nervenschlauch eingetreten sind, dass sie sich dort vermehrt haben und das Mark zerstört, und dass sie hernach den Schlauch wieder verlassen haben. Obgleich ich nun speciell auf diesen Punkt achtete, so sah ich doch nie ein Bild, welches sich sicher so deuten liess, — auch nicht einmal in unmittelbarer Höhe

der Schnittwunde, wo man am ehesten ein derartiges Vorkommniss erwarten dürfte. In der Nähe der Ranvier'schen Ringe sah ich allerdings Kerne, aber ich musste dieselben als zur Henle'schen Scheide gehörig auffassen.

Ranvier (9) glaubt eine Vermehrung der Kerne der Schwann'schen Scheide gesehen zu haben und beschreibt in detaillirter Weise, wie sich die Kerne vergrössern, wie das Kernkörperchen sich theilte und wie der Kern schliesslich sich völlig einschnürte. Diese Beobachtungen machte Ranvier am Kaninchen, und Neumann fand einigemal bei denselben Thieren eine gleiche Erscheinung, bei Fröschen jedoch niemals.

Eichhorst (10) schreibt: „Was die Kerne der Schwann'schen Scheide betrifft, so nehmen sie bei der Degeneration an Zahl zu; über den Ursprung der Kerne kann ich nichts sicheres angeben. Es liegt nahe anzunehmen, dass die Kerne durch eine Theilung der vorhandenen alten Kerne entstanden seien, zumal ich wiederholt kleinere Einschnürungen an ihnen wahrgenommen habe; hierfür spricht auch das dichte Zusammenliegen der Kerne. Nur der Umstand warnt mich davor, diese Ansicht als absolut sicher hinzustellen, dass ich niemals Kerne gefunden habe, die kleiner waren als die normalen, wie man bei einer Theilung vermuthen sollte.“

Nachdem wir nun die verschiedenen Angaben über das Verhalten der Kerne der Schwann'schen Scheide bei der Nervendegeneration besprochen haben, wollen wir näher eingehen auf die Resultate eigener Untersuchungen. Auch ich verwendete Kaninchen zu den Versuchen, denn erstens schreitet bei diesen Thieren die Degeneration nach der Durchschneidung der Nerven rascher vor als bei vielen anderen Thieren, und zweitens sind die Nervi ulnaris und medianus, welche zu diesen Versuchen sich vorzüglich eignen, am Oberarm sehr oberflächlich gelegen. Folgendes war mein Operationsverfahren: Nachdem ich die rasirte Haut der Innenfläche des Oberarms gut mit Sublimat desinficirt hatte, schnitt ich die Haut über den Nerven durch, indem ich mir das Vorderbein so halten liess, dass dessen Axe mit der Körperaxe einen rechten Winkel bildete. Man findet so (besonders leicht nahe am Ellenbogen) Nerven und Gefässe ohne Mühe. Ein 1 cm langes Stück der betreffenden Nerven wurde excidirt, was bei Sorgfalt ohne Blutungen geschehen kann. Die desinfi-

cirte und genähte Wunde wurde mittelst Collodium geschlossen. Am zweiten, dritten, vierten, sechsten, achten, zehnten, zwölften Tage nach der Operation wurden den chloroformirten Thieren die durchschnittenen Nerven aus dem lebenden Gewebe entfernt, und in physiologischer Streckung in Conservierungsflüssigkeit gebracht. (Die Streckung erreichte ich dadurch, dass ich den Nerven auf einem Holzklötzchen, zwischen zwei Vorsprüngen desselben mittelst Fäden ausspannte.) Ich verwendete die Hermann'sche Lösung und ein Pikrinosmiumsäuregemisch, welches nach Benda's Vorschrift so hergestellt wird: Man nimmt 1^o/₆ Osmiumsäurelösung, sättigt sie mit Picrinsäure und filtrirt. Nachdem die Nervenstücke während 24 Stunden in einer dieser Fixierungsflüssigkeiten gelegen hatten, wurden sie eine Stunde lang in fliessendem Wasser gewaschen, und nach regelrechter Härtung in Alcohol, in Paraffin eingebettet und in 3 μ dicke Schnitte zerlegt. Zum Aufkleben der Schnitte leistete mir ein von Gaskell im Wesentlichen schon angegebenes Verfahren vorzügliche Dienste. Die Serienbänder wurden auf destillirtes Wasser gebracht, dieses letztere wird dann erwärmt, bis sich alle Falten in den Schnitten völlig ausgebreitet haben. Ein mit dünner Eiweisslösung bestrichenes Deckglas wird nun unter die Schnitte gebracht, welche auf dem Wasser schwimmen und diese damit aufgefangen. Man lässt nun das überflüssige Wasser ablaufen und das Deckglas 6—8 Stunden eintrocknen. Die Schnitte halten dann für jede Behandlung fest, obgleich so wenig Eiweiss auf dem Glase sitzen geblieben ist, dass eine beliebige Nachfärbung angewendet werden kann. Diese Art des Aufklebens scheint mir viel sicherer, als das von Gulland (11) und Martin Heidenhain (12) angegebene Verfahren. Nach Entfernung des Paraffins wurden die Schnitte mit Saffranin und Lichtgrün nach Benda's (13) Methode gefärbt. Das Myelin erscheint grünlich und schwarz, die Schwann'sche Scheide und das Endoneurium grün, die Kerne dagegen deutlich rot.

In Eolgendem werde ich mich an die Beschreibung der Kerne der Schwann'schen Scheide halten und nur da die anderen Verhältnisse in den Kreis der Betrachtungen hineinziehen, wo es zur Erläuterung dieses Gegenstandes nöthig erscheint. Zwei Tage nach der Nervendurchschneidung ist das Myelinrohr schon in grössere Stücke zerfallen, je 3—4 in einem

Ranvier'schen Segment und oft sieht man die Schollen von einander schon getrennt durch eine körnige Masse, die schlecht tingirbar ist. Die Kerne (der Schwann'schen Scheide) sind vergrössert, länglich oval, viele davon scheinen chromatinreicher als normal; im Ranvier'schen Segment sieht man in diesem Stadium nur je einen Kern. Er sitzt entweder zwischen einer der Myelinschollen und der Schwann'schen Scheide, umgeben von einem Hof von Protoplasma, der oft feine Körnung zeigt und erheblich grösser ist als in der normalen Faser oder in der Mitte des Schlauches zwischen je zwei Stücken des Myelins. Es ist leicht erklärlich, dass der Kern in die Axial-Partie des Schlauches rückt, wenn man annimmt, dass das Mark an der Stelle des Kernes sich trennt. Mitosen konnte ich zu dieser Zeit noch nicht nachweisen; wohl aber gegen das Ende des dritten Tages (Fig. A und B). In A findet sich der Kern im Knäuelstadium, die Kernmembran ist verschwunden, die einzelnen Chromosomen treten deutlich hervor. Ausserhalb der Schwann'schen Scheide findet sich in der Zeichnung A ein Kern der Henle'schen Scheide, und zwar im Ruhezustande. B zeigt uns einen Monaster mit leicht wahrnehmbarer achromatischer Spindel, welche jedoch in diesem Schnitt nur zur Hälfte getroffen ist. Unter den grösseren Myelinstücken findet man jetzt auch mehrere kleine, die granulirte Masse hat sich vermehrt. Ob in den grösseren Myelinschollen noch Reste des Axencylinders vorhanden seien, wagte ich nicht zu unterscheiden nach meinen Präparaten; mir kam es in erster Linie darauf an, die Kerntheilungen nachzuweisen und zu diesem Zwecke war meine Behandlungsweise der Präparate viel geeigneter als mit Bezug auf die Verhältnisse des Axencylinders.

Figur C zeigt einen degenerirenden Kaninchennerven vom vierten Tage. Zugleich möge dieselbe dazu dienen, die Frage zu beantworten, welche Neumann (4) aufzuwerfen scheint, indem er sagt: „Man möge wenigstens nicht vergessen, dass, um die in den degenerirten Fasern zu beobachtende Verbreitung der Kerne über alle Theile derselben als einfache Kerntheilung zu erklären, man gezwungen wäre, entweder eine Aktivität der Kerne selbst, welche sie zu Wanderungen innerhalb der Zone befähigt, oder lebhaftes Protoplasma-Strömungen anzunehmen, denen die Kerne folgen.“ Diese Ansicht kann Neumann nicht

gelten lassen, und besonders da nicht: „Wo zwischen die in kurzen Intervallen gelegenen Kerne cylindrische Bruchstücke des Marks, welche die Scheide der Faser vollständig erfüllen und die Kerne von einander absperren, eingeschaltet sind.“ Nach meinen Befunden sehe ich mich zu der Annahme berechtigt, dass die Kerne und das sie umgebende Protoplasma activ beweglich sind und zwar deshalb, weil wir mitotische Theilung sehen, weil wir in späteren Stadien, statt eines, zwei (oder mehrere) Kerne finden in einem Ranvier'schen Segment, und weil die Kerne nicht mehr bei einander liegen, wie nach einer Theilung, sondern von einander getrennt sind durch granulierte Masse und durch Myelinschollen. Ganz besonders beweisend für diese Ansicht scheint mir das Bild zu sein, wie ich es in Figur C wiedergegeben habe: der eine Tochterkern ist in der Mitte des Segmentes gelagert, während der andere (x), entfernt von diesem, zwischen eine Myelinscholle und die Schwann'sche Scheide sich eingedrängt hat. Beide Kerne finden sich im Knäuelstadium. Das gleiche Verhältniss ist mir mehrere Mal zu Gesicht gekommen.

Ein weiteres Stadium zeigt Fig. D. Das Präparat stammt von einem 8 Tage nach der Durchschneidung eingelegten Nerven. Die Markstücke sind da schon recht klein, die Detritusmasse hat erheblich zugenommen; anstatt eines Kernes findet man in diesem Segmente nun deren 5. Man sollte eigentlich eine gerade Kernzahl erwarten, es lässt sich aber leicht annehmen, dass von diesem Segment ein oder mehrere Kerne weggeschnitten sind, denn der Schnitt ist äusserst dünn. Präparate, die eingelegt waren am zehnten und neunzehnten Tage nach der Durchschneidung, zeigten etwa das gleiche Bild, man findet 6 bis 12 Kerne, einige auch in der Theilung; die Myelinschollen sind kleiner, und dem entsprechend hat auch die granulierte Masse zugenommen.

Was die Bindegewebszellen des Endoneuriums anbelangt, so sah ich auch bei diesen mitotische Theilung, aber erst vom sechsten bis achten Tage an. Leucoeyten, namentlich die polynucleären, sind entschieden reichlicher vorhanden in dem Endoneurium des degenerirenden Nerven als in demjenigen des normalen. Auch ist der degenerirende Nerv entschieden hyperämisch. Innerhalb der Schwann'schen Scheiden habe ich nie Leucoeyten gefunden, ebenso wenig in der Wand derselben steckende (durchwandernde).

Fassen wir die mitgetheilten Befunde zusammen: Bei der Degeneration markhaltiger Nervenfasern vermehren sich die Kerne der Schwann'schen Scheide durch mitotische Theilung. Die Verbreitung der getheilten Kerne über das Ranvier'sche Segment geschieht wahrscheinlich durch eine active Wanderung derselben. Die Meyer-(5) Neumann'sche (4) Annahme einer freien Kernbildung scheint mir zum mindesten unnöthig zu sein, da ja die mitotische Kernvermehrung nachweisbar ist. Ebenso wenig begründet erscheint mir die Hypothese von Schiff (2), Engelmann (1) und Wolberg (3), wonach im Ranvier'schen Segment mehrere präformirte Kerne vorhanden sein sollen, die aber erst während der Degeneration sichtbar würden.

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt in der mikroskopisch-biologischen Abtheilung des physiologischen Institutes zu Berlin, und ich erlaube mir den Herren Prof. Fritsch und Privatdocent Dr. Benda meinen ergebenen Dank auszusprechen für das Interesse, mit welchem sie derselben gefolgt sind.

Literatur-Verzeichniss.

1. Engelmann, Ueber die Degeneration von Nervenfasern. Pflüger's Archiv für Physiologie Bd. 13, 1876.
2. Schiff, Archiv für gemeinschaftliche Arbeiten pag. 609, 1854.
3. Wolberg, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. XVIII u. XIX.
4. Neumann, Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 18.
5. Sigmund Meyer, Die peripherischen Ganglienzellen und das sympathische Nervensystem, 1876, pag. 15.
6. Müller, Würzburger med. Zeitschrift Bd. 1, pag. 51.
7. Roth, Virchow's Archiv Bd. 55, pag. 157; Bd. 58, pag. 255.
8. Korybutt Daskiewicz, Ueber die Degeneration und Regeneration der markhaltigen Nerven nach traumatischen Läsionen. Inaugural-Dissertation Strassburg 1877, pag. 30.
9. Ranvier, Leçons sur l'histologie du système nerveux. Bd. II.
10. Eichhorst, Virchow's Archiv Bd. 59, pag. 1, 1874.
11. Gulland, A simple method of fixing paraffin sections to the slide. Journal of Anatomy and Physiology Act. 1891.
12. Martin Heidenhain, Ueber Kern und Protoplasma. Festschrift zum 50jährigen Doctorjubiläum des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Kölliker. 1892.
13. Benda, Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin. Jahrg. 1891—1892, No. 4—5. 18. Dec. 1891.

Erklärung der Figuren.

Die Zeichnungen wurden alle mittelst der Camera lucida bei Anwendung von $\frac{1}{12}$ Oel-Immersion (Zeiss) und Ocular 3 gemacht.

Fig. A und B. Nervenfasern eingelegt in Hermann's Lösung am dritten Tage nach der Durchschneidung, mit Saffranin und Lichtgrün gefärbt. A zeigt den Kern der Schwann'schen Scheide im Knäuel-Stadium, B im Stadium des Monaster.

Fig. C. Nerv am Ende des vierten Tages in Hermann's Lösung eingelegt. Zwei Kerne im Knäuelstadium; einer davon (x) hat sich eingeschoben zwischen ein Stück Mark und die Schwann'sche Scheide.

Fig. D. Nerv am Ende des achten Tages nach der Durchschneidung in Picrinosmiumlösung fixirt. Man sieht fünf Kerne in diesem Ranvier'schen Segment; einen davon im Stadium des Dyaster.