Über De- und Regenerationserscheinungen an Achsen- zylindern bei der multiplen Sklerose.

Von
Boris Doinikow¹⁾.

(Aus dem neurologischen Institut in Frankfurt a. M. [Dir.: Prof. Dr. Edinger].)

Mit 15 Textfiguren und 2 Tafeln.

(Eingegangen am 4. Juli 1914.)

Die Frage nach der Regeneration bei der multiplen Sklerose ist in der letzten Zeit, in welcher sich das Interesse der Neurohistologen dieser Krankheit zugewandt hat, nicht eingehender studiert worden, obgleich gerade hier noch vieles einer weiteren Klärung bedarf. Da die Regenerationsphänomene an den Achsenzylindern mit Degenerationserscheinungen eng verknüpft und diesen auch morphologisch sehr ähnlich sind, so werden die beiden in Betracht kommenden Vorgänge hier geschildert, und es wird ein Versuch gemacht, sie genauer zu analysieren.

Seit Charcot²⁾, welcher auf die Anwesenheit von zahlreichen Achsenzylindern in den sklerotischen Herden hingewiesen hat, ist dieser Befund von zahlreichen Autoren bestätigt und geradezu als Charakteristicum der multiplen Sklerose hingestellt worden. Bereits Popoff³⁾, Goldscheider⁴⁾ und Schmaus⁵⁾ haben aber auf die Möglichkeit der Neubildung von Nervenfasern in den sklerotischen Herden hingewiesen. Der erste von diesen Autoren wollte sogar die Mehrzahl der in den sklerotischen Herden verlaufenden marklosen Axone auf Regenerationserscheinungen zurückführen. Dann ist diese Meinung besonders von Strähuber⁶⁾, welcher mit einer eigenen neuen Technik arbeitete, vertreten worden. Nach diesem Autor geht in den sklerotischen

¹⁾ Der Verf. war verhindert, die Korrektur zu lesen. Edinger.

²⁾ Charcot, Sur la sclérose en plaques disséminées. Gaz. des hôp. 1868.

³⁾ Popoff, Zur Histologie der disseminierten Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Neurol. Zentralbl. 1894.

⁴⁾ Goldscheider, Über den anatomischen Prozeß im Anfangsstadium der multiplen Sklerose. Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896.

⁵⁾ Schmaus und Sacki, Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarks. 1901.

⁶⁾ Strähuber, Über Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei multipler Sklerose des Nervensystems. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **33**. 1903.

Herden eine große Anzahl von Achsenzyklindern zugrunde und die zahlreichen dünnen, größtenteils marklosen Axone sind durch Regeneration entstanden. Diese Annahme hat er dadurch begründet, daß die dünnen, marklosen Fasern in den Herden manchmal so dicht gelagert sind, daß die Annahme, es handele sich um alte Fasern, kaum möglich ist. Andererseits spricht für die Neubildung ihre eigentümliche Schlängelung, wobei sie sich überkreuzen, sowie die Gabelungen der Nervenfasern. Dagegen hat Bielschowsky^{1) 2)} mittels seiner Silberimprägnationsmethode gezeigt, daß die zahlreichen dünnen, marklosen Axone der sklerotischen Herde auf persistierende Achsenzyklinder zurückzuführen sind, da sie sich in die alten Fasern fortsetzen und in den Herden nur das Myelin verlieren. Die gelegentlich vorkommenden, spitzwinkligen Gabelungen der Axone ist allerdings Bielschowsky geneigt, auf Regenerationsvorgänge zurückzuführen. Auch Bartels³⁾ hat sich im gleichen Sinne geäußert, und Borst⁴⁾ sagt in seinem Referat über die multiple Sklerose, daß „Regenerationsvorgänge mit Sicherheit einstweilen nicht nachgewiesen worden sind“. Auch die meisten späteren Untersucher haben sich im selben Sinne geäußert, so auch Marburg⁵⁾ in seiner Abhandlung über die sog. akute multiple Sklerose und in seinem Artikel im Lewandowskyschen Handbuch.

Marinesco und Minea⁶⁾ haben in einem Fall von akuter multipler Sklerose im Rückenmark Veränderungen an Achsenzyklindern beschrieben, welche sie als Regenerationsvorgänge deuten. Sie beobachteten besonders in der Hinterhörnern und der intermediären Region des Rückenmarks mit Endkugeln versehene Achsenzyklinder, aus welchen manchmal feine Fäden hervorsproßten; sie wurden besonders von Gefäßen und Ganglienzellen angezogen. Auch in der weißen Substanz kamen Achsenzyklinder vor, welche mit großen Endkeulen versehen waren und manchmal aus der Endkeule eine Anzahl dünner Zweige hervorschickten. In den letzten Arbeiten [Anton und Wohlwill⁷⁾, A. Jakob⁸⁾], welche sich mit

¹⁾ Bielschowsky, Zur Histologie der multiplen Sklerose. Neur. Zentralbl. 1913.

²⁾ Bielschowsky, Die marklosen Nervenfasern in den Herden der multiplen Sklerose. Neurol. Centralbl. 1904.

³⁾ Bartels, Über das Verhalten der Achsenzyklinder bei der multiplen Sklerose. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 24. — Zur Frage der Regeneration der Nervenfasern in den Herden der multiplen Sklerose. Neurol. Centralbl. 1904.

⁴⁾ Borst, Die multiple Sklerose des Zentralnervensystems. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 1903/1904. 9. Jahrg.

⁵⁾ Marburg, Die sog. akute multiple Sklerose. Jahrb. f. Psych. 27. 1906.

⁶⁾ Marinesco et Minea, Contribution à l'histopathologie de la sclérose en plaques. Rev. neurol. 1909.

⁷⁾ Anton und Wohlwill, Multiple, nicht eitrige Encephaleomyelitis und multiple Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 12. 1912.

⁸⁾ Fränkel und A. Jakob, Zur Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der akuten Formen. Zeitschr. d. g. Neur. u. Psych. 14. 1913.

der Histopathologie der akuten Fälle befassen, sind in dieser Frage keine wesentlich neuen Befunde erhoben, und die Autoren äußern sich in dem Sinne, daß wenn sie auch eine geringgradige Regeneration durchaus nicht in Abrede stellen, so dürfte doch den neugebildeten Fasern keine Lebensfähigkeit zukommen, und in den Nervenfasern der alten Herde die vom Zerfall verschont gebliebenen Achsenzylinder zu erblicken sein.

Die Angaben der Autoren der letzteren Zeit sind meistens sehr kurz und durch Abbildungen nicht unterstützt, weswegen es oft schwer zu ersehen ist, welche Erscheinungen unter Regenerationsphänomen gemeint sind. Dann ist meistens die Lokalisation der Herde, in welchen die Regenerationsphänomene beobachtet worden sind, nicht angegeben, sondern es ist überhaupt von Regenerationsercheinungen in den Herden die Rede. Wie weiter unten gezeigt wird, verhalten sich die verschiedenen Teile des Nervensystems in dieser Beziehung nicht gleichmäßig.

Bekanntlich ist es sehr schwer, wenn nicht überhaupt unmöglich, sogar an peripheren Nerven, wo doch die Verhältnisse viel einfacher sind, regenerierte Fasern mit Sicherheit festzustellen, falls die Regenerationsprozesse seit langer Zeit abgelaufen sind. Um so schwieriger ist die Frage im Zentralnervensystem bei einem Prozeß, wie die multiple Sklerose, bei welchem es feststeht, daß jedenfalls eine ganze erhebliche Anzahl von Nervenfasern persistiert. Es ist nur dann Aussicht, Aufschluß über die Regenerationsphänomene zu erhalten, wenn man die akut verlaufenden Fälle, resp. frische Herde in chronischen Fällen der Untersuchung unterzieht.

Unter zehn Fällen von multipler Sklerose, welche ich im Verlauf der letzten zwei Jahre zu untersuchen Gelegenheit hatte, waren zwei akute Formen vorhanden. Von diesen zwei Fällen zeigte der eine einen besonders stürmischen Verlauf. Dieser Fall ist auch am eingehendsten von mir untersucht worden und wird bei der folgenden Beschreibung besonders berücksichtigt werden. Die Krankengeschichte¹⁾ dieses Falles soll hier im Auszug wiedergegeben werden.

E. H., 20 jährige Ehefrau, aufgenommen am 16. XII. 1912 ins Bürgerhospital in Frankfurt a. M., ist seit 3—4 Wochen mit Schmerzen im rechten Oberschenkel und im rechten Arm erkrankt. Pat. kann das Bein bewegen, aber gehen kann sie darauf nicht. Keine erbliche Belastung. Im Juli 1912 ein Abort im zweiten Monat, sonst will die Pat. nie ernstlich krank gewesen sein. Nach der Angabe des Mannes soll Pat. nach der Geburt des lebenden Kindes (April 1911) nicht nur dieses, sondern auch zwei Säuglinge aus der Nachbarschaft über 1 Jahr lang gestillt und sich während dieser Zeit ungenügend ernährt haben. Sie ist dadurch abgemagert und von Kräften gekommen.

Stat. praesens am 16. XII. 1912. Beide Beine spastisch paretisch, r. > als l. Sensorium frei, Intelligenz scheint auf einem recht tiefen Niveau zu stehen. Sprache nor-

¹⁾ Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Dr. Scholz zu besonderem Danke verpflichtet.

mal. Temporale Abblassung beider Papillen. Kein Nystagmus, Augenbewegungen frei. Pupillenreaktion normal. Übrige Hirnnerven o. B. Etwa vom fünften Brustwirbel an beginnend gürtelförmige Hypästhesie. Blasen- und Mastdarmfunktion normal. Beiderseits Fuß- und Patellarklonus; Babinski positiv. Auffallend ist die Schlaffheit der Oberschenkelmuskulatur bei rigider Unterschenkelmuskulatur. Wassermann negativ. Am 18. XII. Erbrechen, totale Paraplegie der unteren Extremitäten. Urin und Stuhl unwillkürlich entleert, Sensibilitätsstörung zugenommen, Parästhesien im rechten Arm. Am 30. XII. ist der rechte Arm vollständig gelähmt mit gesteigerten Reflexen. Lähmung der Nackenmuskulatur. Am 4. I. 1913 öfter Kopfschmerzen und Erbrechen. Totale Ophthalmoplegie beiderseits. Die Pupillen stark erweitert, die rechte reagiert gar nicht, die linke minimal und träge. Amaurose. Am 19. I. Lähmung des linken Armes, deutliche Atrophie des rechten Armes. Kein Patellarklonus mehr, der Fußklonus nicht mehr so heftig wie früher. Zunahme der Demenz. Am 2. II. mit einer Genitalblutung ein etwa zwei Monate altes Ovulum. Unter rasch fortschreitendem Verfall entwickelt sich eine Bronchitis mit leichten Temperatursteigerungen. In der letzten Woche linksseitige Facialis- und Gaumensegelparese. Sprache stark nasal, Schlucken erschwert. Unter Erscheinungen einer beiderseitigen Pneumonie nach 4 Tage dauerndem Koma Exitus letalis am 19. II. Anatomische Diagnose (Dr. Goldschmid): Zentrale Aspirationspneumonie beiderseits mit brandiger Erweichung rechts. Frische fibrinöse Pleuritis rechts. Tracheobronchitis. Emphysem. Schlaffes Herz. Corpus luteum rechts und Placentarrest. Kolloidkropf. Ascaris lumbricoides, Hyperplasie der Nieren. Chronische Cystitis. Das Gehirn und Rückenmark ist in Formol eingelegt worden. Makroskopisch erscheint am ganzen Rückenmark die Zeichnung verwaschen. In die grau verfärbte weiße Substanz sind weiße Flecke von verschiedener Größe eingesprengt. Es sind ziemlich zahlreiche punkt- und strichförmige Blutungen vorhanden. Im Großhirn ist die Pia entlang der Gefäße und Furchen milchig getrübt. An der rechten Konvexität unweit der Medianspalte mehrere zusammenfließende subpiale Extravasate, welche die weichen Hirnhäute von der Hirnoberfläche abheben. Die Ventrikel sind nicht erweitert, das Ependym glatt. Im Gehirn selbst zahlreiche, gelbliche, manchmal auch bräunliche Herde¹⁾.

Es wurden einzelne Gehirnscheiben mittels des Makrotoms herausgeschnitten, später mikrotomiert und nach Weigert gefärbt, ebenfalls auch Rückenmarksstücke aus verschiedenen Segmenten.

An Markscheidenpräparaten des Großhirns ist eine große Anzahl von Herden zu sehen (Textfigur 1).

Sie befinden sich im subcorticalen Mark, im Stabkranz, im Balken, einzelne Herde ragen auch in die Hirnrinde hinein, besonders mächtige Herde befinden sich an den Seitenventrikeln; durch solche Herde sind u. a. die beiden Ammonshörner schwer befallen. In der inneren Kapsel, im Thalamus opticus, in den Corpora geniculata externa, in der Brücke sind zahlreiche Herde vorhanden. Die Herde sind im Markscheidenpräparat von verschiedenster Form, gewöhnlich scharf umrissen, einzelne Herde setzen sich deutlich aus konfluierenden punktförmigen Herdchen zusammen. Die Nervi optici sind fast vollständig entmarkt. Im Kleinhirn befinden sich einzelne größere Herde im zentralen Mark, zahlreichere kleine Herde auch im subcorticalen Mark der Kleinhirnwindungen.

¹⁾ Für die freundliche Überlassung des anatomischen Materials und des Sektionsprotokolls spreche ich Herrn Prof. Dr. Fischer meinen besten Dank aus.

Auch in der Oblongata sind zahlreiche Herde vorhanden. Das Rückenmark ist in seiner ganzen Ausdehnung von besonders zahlreichen Herden befallen (Textfig. 1), so daß an vielen Querschnitten nur ganz kleine Areale mit noch erhaltenem Mark meistens an der Peripherie des Rückenmarks geblieben sind.

Deutliche abgegrenzte, sekundäre Degenerationen sind am Weigert-Präparat nicht wahrnehmbar, wenn auch die Färbung des Marks vielfach diffus gelichtet erscheint. Im Rückenmark, in welchem die Herde ganz

Textfig. 1. Kontaktabdruck eines mit Gelatine gedeckten Weigert-Präparates. (Rinde und Herde dunkel.) Unten drei Photogramme von Rückenmarksquerschnitten. Herde hell.

besonders angehäuft sind, und den größten Teil des Querschnittes einnehmen, ist es gerade deswegen schwer zu entscheiden, ob sekundäre Degenerationen vorhanden sind.

Zur histologischen Untersuchung wurden zahlreiche Stücke aus verschiedensten Teilen des Gehirns und Rückenmarks verarbeitet. Es soll hier zunächst das allgemeine histologische Bild kurz skizziert werden, um dann auf die uns interessierende Frage einzugehen.

Die Pia an der Hemisphärenrinde und der Hirnbasis ist leicht infiltriert. Diese Infiltration ist keine absolut diffuse, wenn auch sehr ausgebreitet. Die Infiltrationszellen bestehen zum größten Teil aus Lymphocyten, Polyblasten und nur sehr spär-

lichen Plasmazellen. Auch die Pia spinalis zeigt ganz analoge Veränderungen. Was die Herde anbetrifft, so fallen meistens in diesen zwischen zahlreichen Körnchenzellen große plasmareiche Gliazellen auf, die nicht selten wahre Riesenformen darstellen. Solche Riesenformen waren fast überall in den Markherden im subcorticalen Mark, im Balken, in den Herden des Hirnstammes und Rückenmarks vorhanden. Gewöhnlich sind es mehrkernige Exemplare, bei denen die Zahl der Kerne von einigen wenigen bis zu 10—15 und sogar mehr schwankt. Es sind dies Elemente, welche in Fällen von multipler Sklerose, besonders der akuten Formen der letzteren, beschrieben sind (Schuster und Bielschowsky¹⁾, Anton und Wohlwill²⁾ u. a.), ebenfalls auch bei Gliomen. Nicht selten sieht man die Kerne sich zerschnüren und ähnliche Bilder zeigen, wie sie Achúcarro mittels seiner Tanninsilbermethode dargestellt hat. Neben größeren Kernen sieht man sehr häufig auch ganz winzige Kernfragmente, welche als kleine helle Bläschen auftreten. An Fettpräparaten erscheint die ganze Peripherie dieser Zellen mit Lipoidtropfen besetzt, während die zentralen Partien fettfrei sind. Die Gefäße sind meistens nur mäßig und fast ausschließlich vom lymphocytären Elementen infiltriert, viele Gefäße sind bereits muffartig von Körnchenzellen umgeben. An Achúcarroschen Tanninsilberpräparaten [an Celloidinschnitten nach Ranke³⁾] sieht man von den Gefäßwänden ausgehend, neugebildete, bindegewebige Netze und Stränge die Herde durchsetzen.

Wenn auch die Ganglienzellen mitten in den Herden oft relativ gut erhalten sind, so findet man doch auch zahlreiche degenerierte Exemplare, wie sie von A. Jakob⁴⁾ beschrieben wurden. Auch stärkere Zellausfälle sind im Rückenmark und auch in der Kleinhirnrinde zu verzeichnen. Beachtenswert ist auch die besonders in Anbetracht des jugendlichen Alters der Pat. auffallend starke Lipoidablagerung in den Ganglienzellen.

Im Rückenmark sind die Herde zum Teil in vorgeschrittenen Stadien, man sieht bereits häufig Körnchenzellen muffartig die Gefäße umgeben. In den meisten Herden sind sie zwischen den Achsenzyklindern zerstreut. Es erübrigt sich hier, auf die Abbauvorgänge an den Markscheiden zurückzugehen, denn diese sind kürzlich von A. Jakob ausführlich beschrieben worden.

In Fällen von multipler Sklerose gelingen die Bielschowskyschen Silberimprägnationen der Nervenfasern ganz besonders gut, auch ohne Vorbehandlung mit entfettenden Substanzen. Allerdings erhält man besonders präzise Bilder auch hier nach Vorbehandlung mit solchen Stoffen (Pyridin, erwärmtes Xylol⁵⁾).

In der weißen Substanz des Rückenmarks sieht man allenthalben verlaufende Achsenzyklinder, ohne daß man irgendwo bedeutendere

¹⁾ Schuster und Bielschowsky, Beitrag zur Pathologie und Histologie der multiplen Sklerose des Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. 1898.

²⁾ l. c.

³⁾ Ranke, Neue Kenntnisse und Anschauungen von dem mesenchymalen Syncytium und seinen Differenzierungsprodukten unter normalen und pathologischen Bedingungen, gewonnen mittels der Tanninsilbermethode von N. Achúcarro. Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. Jahrg. 1913. 3. Abh.

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ Die Entfettung mit warmem Xylol wird in der Weise vorgenommen, daß die Gefrierschnitte in Alkohol steigender Konzentration gebracht werden und nach mehrmaligem Wechsel des absoluten Alkohols im Xylol bei 37° mehrere Stunden im Brutschrank verweilen. Nach einmaligem Wechsel des Xylols werden die Schnitte in abs. Alkohol etwa für einen Tag (dreimaliger Wechsel), dann durch

Lücken zwischen den Nervenfasern wahrnimmt. Bereits ein flüchtiger Vergleich mit dem Bilde eines normalen Rückenmarks zeigt aber, daß einzelne Achsenzylinder doch viel lockerer als im normalen Rückenmark liegen. Das bezieht sich besonders auf die längsverlaufenden Fasern, während die aus, resp. nach der grauen Substanz quer ziehenden Fasern sehr dicht erscheinen. Wenn auch diese Lockerung zum Teil auf die

Textfig. 2. Längsschnitt durch das Halsmark. Hinterstrang. Zahlreiche Kollateralen.
Bielschowsky-Methode.

zahlreichen gemästeten Gliazellen, die zwischen den Achsenzylindern liegenden Körnchenzellen und das ziemlich starke Ödem zurückzuführen ist, so zeigt die genaue histologische Untersuchung, daß eine Anzahl von

schwächeren Alkohol in destilliertes Wasser gebracht und endlich in üblicher Weise mit Silber behandelt. Besonders präzise Bilder gibt bei dieser Vorbehandlung das Rückenmark und die Hirnrinde, während für das Kleinhirn die Pyridin-vorbehandlung vorzuziehen ist.

Nervenfasern der Wallerschen Degeneration verfallen ist, wodurch ein diffuser Ausfall von Achsenzylindern bewirkt wird. Daß bei der multiplen Sklerose viele Achsenzylinder zugrunde gehen, ist eine bereits von älteren Autoren häufig gemachte Beobachtung, welche neuerdings mit den neuen Methoden besonders von Siemerling und Raecke^{1) 2)} und A. Jakob³⁾ nachgewiesen wurde.

Was zunächst an den Bielschowsky-Präparaten auffällt, ist der Reichtum der weißen Stränge des Rückenmarks an

Textfig. 3. Rückenmarkslängsschnitt. Dünne Kollateralen.

Textfig. 4. Längsschnitt durch das Halsmark. Stark verdickter Achsenzylinder mit Bifurcation. Bielschowsky-Methode.

Kollateralen (Textfig. 2, 3, 4), welche im normalen Rückenmark nur sehr selten gefunden werden können. Dies hat bekanntlich einige Autoren zu der Meinung geführt, daß die sehr zahlreichen Kollateralen, welche bei

¹⁾ Siemerling und Raecke, Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Arch. f. Psych. 48. 1911.

²⁾ Siemerling und Raecke, Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Archiv f. Psych. 53, Heft 2. 1914.

³⁾ l. c.

Föten resp. Neugeborenen oder sehr jungen Tieren gesehen wurden, entweder auf Kunstprodukte bei der Golgi-Methode zurückzuführen seien oder vielleicht nur eine vorübergehende Einrichtung darstellten. Cajal¹⁾, welchem wir vornehmlich die Kenntnisse über die Konnexionen der Nervelemente des Rückenmarks verdanken, sagt, daß die Kollateralen der weißen Rückenmarkstränge an Silberfibrillenpräparaten deswegen so selten zu Gesicht kommen, weil sie an ihrer Abgangsstelle ungemein dünn seien und sich kaum mit Silber imprägnieren. Nach den früheren Untersuchungen von Cajal, welche mit der Golgi- und der Methylenblaumethode gemacht wurden, stellt die Mehrzahl der quer nach der grauen Substanz verlaufenden Nervenfasern, Kollateralen dar, und nur eine viel geringere Anzahl dieser Fasern entsteht durch Umbiegungen der längsverlaufenden Nervenfasern.

Wie die Figuren 2 und 4 zeigen, sind es meistens Y-förmige Teilungen, doch kommen auch nicht selten T-förmige Teilungen vor. Gerade an den Strecken der Fasern, an welchen sie Kollateralen abgeben, sind sie nicht selten sehr stark gequollen, was besonders an den Y-förmigen Fasern auftritt. Diese Schwellung ist oft auf die unmittelbare Umgebung der Teilungsstelle beschränkt (Textfig. 3), an welcher bekanntlich sich stets ein Ranvierscher Schnürring befindet. Die normalerweise am Schnürring sich stark verjüngenden Axone erscheinen also hier besonders stark gequollen. Dies dürfte die Hauptursache sein, weshalb wir an Präparaten von multipler Sklerose so zahlreiche Kollateralen zu Gesicht bekommen. Auch an mittels der Methode V von Alzheimer hergestellten Präparaten sind diese verdickten, nicht selten zwischen Körnchenzellenhaufen verlaufenden Kollateralen sehr deutlich zu sehen. Es ist jedenfalls mit Sicherheit zu sagen, daß es sich nicht etwa um durch sog. „kollaterale Regeneration“ neugebildete Seitensprossen von erkrankten Achsenzyklindern handelt.

Zum Studium der Achsenzyklinderänderungen wurde außer der Bielschowskyschen Silberimprägnation hauptsächlich die Methode V von Alzheimer angewandt. Es konnten leider für das Studium des färberischen Verhaltens der erkrankten Achsenzyklinder nicht andere Methoden benutzt werden, da das Material bereits längere Zeit in Formol konserviert war. Deswegen konnte auch die Alzheimersche Fuchsinlichtgrünmethode²⁾ nicht mit dem gewünschten Erfolg angewendet werden.

¹⁾ Ramón y Cajal, S., *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. I. Paris 1909.

²⁾ Für das Studium der Nervenfasern der weißen Substanz gibt diese Färbungsmethode besonders schöne Bilder, wenn das Material nach Fixierung im Orthschen Formol-Müllergemisch (24 Stunden) und Nachhärtung in Kal. bichrom. mit Marchischer Flüssigkeit behandelt wird, wie das von Shimazono im hiesigen

Textfig. 5. Stark gequollener, vakuolierter Achsenzylinderstumpf mit Endkugel. Rückenmark. Längsschnitt. Bielschowsky-Methode.

Die üblichsten Degenerationserscheinungen an den Achsenzylindern der markhaltigen Nervenfasern sind die Schrumpfung und die Quellung. Geschrumpfte Achsenzylinder sieht man sehr häufig in solchen Nervenfasern, deren Markscheide im Zerfall begriffen ist und welche von kleinen Abräumzellen (Myelophagen) umgeben sind. Solche Achsenzylinder sind nicht selten sehr stark geschrumpft und sowohl an Bielschowsky- als auch Methylblau-Eosinpräparaten (Methode V von Alzheimer), intensiv gefärbt. In alten sklerotischen Herden ist die größte Anzahl der entmarkten Achsenzylinder dünner als normal.

Die Quellung der Achsenzylinder ist die gewöhnlichste Erscheinung in frischen Herden. Sie sind entweder auf lange Strecken hin ziemlich gleichmäßig aufgetrieben, wobei sie nicht selten als flache, sich leicht windende Bänder erscheinen oder sie zeigen circumscripte Anschwellungen. Eine Prädilektionsstelle für diese bilden die Abgangsstellen von Kollateralen (Textfig. 3). Wie Textfig. 5 zeigt, kommen in der weißen Substanz enorm gequollene Achsenzylinder vor, welche mit einer kugelförmigen Auftreibung endigen. Darüber, daß es sich um eine degenerative Retraktionskugel (Cajal) handelt, kann kein Zweifel sein.

Ferner ist ein häufiges Degenerationsphänomen an solchen Fasern, welche ihre Markscheiden noch nicht vollständig verloren haben, die starke Verklumpung und Verunstaltung der trichterförmigen faserigen Strukturen, welche die Markscheide von der Peripherie bis zum Achsenzylinder durchschneiden. Sie bleiben häufig an Achsenzylindern fetzenartig hängen. Diese Strukturen, welche an normalen Fasern nur bei bestimmten Fixierungen (Fixierung in Gliabeize, Beizung der Gefrierschnitte einige Stunden in Urannitrat, Bielschowskysche Silberimprägnation) deutlich zu Gesicht kommen, sind hier in

verunstalteter Form an gewöhnlichen Bielschowsky-Präparaten sehr deutlich zu sehen.

Fasern in frühen Stadien der Wallerschen Degeneration mit körnig zerfallenen, resp. fragmentierten Achsenzylindern und eingedrungenen Myelophagen und Myeloclasten kommen nicht besonders häufig vor.

Laboratorium gemacht wurde (Archiv f. Psych. 53. 1914). Vom in Celloidin eingebetteten Material ist es möglich, 6—7 μ dicke Schnitte zu erzielen. Bei der Celloidineinbettung werden die bei der Paraffineinbettung unvermeidlichen starken Schrumpfungen vermieden und einzelne Nervenfasern können auf viel weitere Strecken hin verfolgt werden.

Eine eigenartige Veränderung der in ihrer Kontinuität nicht unterbrochenen Achsenzy linder äußert sich in der Bildung von sehr charakteristischen, rundlichen, ovalen, seltener stäbchenförmigen, kleinen Körnchen, welche sich durch Silber intensiv schwärzen (Textfig. 6). Die schwarzgefärbten Körnchen zeigen manchmal ein helleres Zentrum und sind von einer hellen Zone der Achsenzy lindersubstanz umgeben. Sie liegen an der Peripherie der Achsenzy linder, seltener vereinzelt, häufiger gruppenweise oder kettenförmig. Im letzten Fall sind gelegentlich zwischen einzelnen Granula feinste Verbindungs fä dchen zu sehen. Einzelne Achsenzy linder zeigen diese Veränderungen auf längeren Strecken ihres Verlaufs und sind an diesen Stellen blasser gefärbt und aufgetrieben. Diese Veränderung unterscheidet sich von den üblichen bekannten Degenerationsphänomenen, welche mit dem Auftreten von Körnelungen in den erkrankten Axonen einhergehen, und ist mir außer bei multipler Sklerose einstweilen nicht bekannt gewesen. Mit anderen Methoden konnten diese Körner nicht dargestellt werden.

Textfig. 6. Körnerbildung an der Oberfläche von Achsenzy lindern.
Aus einem Herd im Brustmark. Bielschowsky-Methode.

Dies alles sind Alterationen der Achsenzy lindersubstanz, welche zweifellos als Degenerationsphänomene aufzufassen sind.

Die Achsenzy linderveränderungen, welche mit der Bildung von

Endkugeln einhergehen und in unserem Fall sehr verbreitet sind, verdienen ein ganz besonderes Interesse und werden jetzt genauer geschildert werden.

Dünne, variköse, gewöhnlich stark geschlängelte Axone (Textfig. 7), welche nach kürzerem Verlauf mit einem Endknopf oder Endring

Textfig. 7. Regenerierter Achsenzylinder (ax) in der weißen Substanz des Halsmarks. kz Körnchenzellen. Bielschowsky-Methode.

enden und welche es manchmal gelingt, bis zu ihrer Abgangsstelle von einem dickeren Achsenzylinder zu verfolgen, kommen relativ selten in der weißen Substanz vor. Ganz anders ist das Verhalten in der grauen Substanz, und zwar besonders an der Grenze der grauen und weißen Substanz am Innenrande der Hinterhörner. Bereits bei der Durchmusterung der Präparate mit schwacher Vergrößerung fallen in dieser Gegend zahlreiche runde und ovale Gebilde von verschiedener Größe auf. Auch mitten in der grauen Substanz, besonders in den Hinterhörnern und in der intermediären Zone sind solche Kugeln zu sehen, während sie in den Vorderhörnern nur sehr selten anzutreffen sind. Bei Immersionsvergrößerung erscheinen diese in vergoldeten Bielschowsky-Präparaten gräulich violett gefärbten Gebilde als homogene Kugeln, welche nur zum kleineren Teil frei im Gewebe liegen, zum größten Teil die Endanschwellung von marklosen Achsenzylindern bilden (Textfig. 8, Tafel VII, Fig. 4).

Man sieht an solchen Stellen eine Menge von varikösen, perlschnurartigen und nicht selten gequollenen Achsenzylindern mit großen Endkeulen enden. Außer dem eben genannten Gebiet kommt es zu besonders großen Anhäufungen dieser Endkeulen in der Umgebung der Gefäße und um Ganglienzellen der Hinterhörner und der intermediären Zone

(Tafel VI u. VII, Fig. 1, 2, 3, 4). Die Endkeulen um die Ganglienzellen sind von verschiedener Größe. An einzelnen Ganglienzellen sind die Endringe und -knöpfe zum Teil von normaler Größe, und nur ein Teil der Endapparate zeigt ungewöhnlich große Dimensionen (Tafel VI, Fig. 1, 2).

Das Ungewöhnliche an diesen Präparaten ist außerdem die Tatsache, daß sich ebenso zahlreiche Endapparate imprägnieren, während im normalen Rückenmark bekanntlich nur einige spärliche Ringe um einzelne Ganglienzellen dargestellt werden. Einzelne Ganglienzellen sind von aufgetriebenen Endkeulen von allen Seiten umgeben wie Tafel VII, Fig. 3 zeigt. Einige große Endringe und -keulen liegen frei ohne Verbindung mit Achsenzyklindern und zeigen häufig charakteristische Ein-

Textfig. 8. Zahlreiche mit großen und kleinen Endkeulen versehene Achsenzyklinder. Hinterhorn des Halsmarks. Längsschnitt. Rechts unten Ganglienzelle. Bielschowsky-Methode.

kerbungen, welche wohl als Degenerationserscheinungen aufzufassen sind.

Im ganzen Bereich der grauen Substanz ist das Achsenzyklindergeflecht sehr dicht. In den Hinterhörnern fallen die außerordentlich häufigen Teilungen der Achsenzyklinder auf. Die Teilungen erfolgen häufig spitzwinkelig und die Teilungsstellen zeigen eine deutliche Verdickung, so daß oft an den Teilungsstellen sich Schwimmhäutchen bilden (Textfig. 9).

Nicht selten sieht man einen Achsenzyklinderast nach kürzerem

Verlauf mit einer Endkeule oder einem Endknopf endigen. Textfig. 10 gibt mehrere derartige Formationen wieder. Manchmal sieht man aus einer großen Endkeule einen kurzen dünnen Faden, welcher am Ende

mit einem kleinen Ring oder Knopf versehen ist, hervorsprossen (Textfig. 11).

An einzelnen Stellen sehen wir ein ganz besonders dichtes Gewirr von Nervenfasern, welche mit zahlreichen Varikositäten versehen sind und auch gelegentlich auf längeren Strecken gequollen erscheinen (Tafel VII, Fig. 3, 4). Sie kommen in verschiedenen Stellen der Hinterhörner vor, und zwar besonders häufig in der Nähe von Gefäßen.

Was die Deutung dieser Erscheinungen anbetrifft, und zwar vor allen Dingen, ob es sich um De- oder Regenerationsphänomene handelt, so ist aus den histologischen Bildern selbst mit einigen Ausnahmen, in welchen es sich sicher um Neubildung von Nervenfasern handelt, eine eindeutige Erklärung nicht möglich. Die Deutung aller mit Endkeulen versehenen Achsenzyylinder als sichere Regenerationsphänomene, wie dies von vielen Autoren gemacht wurde, ist nicht zutreffend.

Ganz analoge Bilder, zum Teil mit derselben Lokalisation, hat Nageotte^{1) 2)} im Rückenmark bei Tabes und Paralyse gefunden. Dieser Autor hält diese Gebilde für Regenerationserscheinungen und ist der Meinung, daß es sich um endogene Rückenmarksfasern handelt, welche aus den Hinterhörnern in die weiße Substanz hereinzuwachsen suchen. Auch bei Menschen, welche keine Erkrankung des Nervensystems zeigten, hat

Nageotte vereinzelte derartige Gebilde gefunden und hält sie ebenfalls für Regenerationsphänomene.

Textfig. 9. Aus einem Herde im Halsmark. Hinterhorn. Verzweigungen eines dünnen marklosen Achsenzyinders. Einzelne Äste sind mit Endknöpfen versehen. Bielschowsky-Methode.

¹⁾ Nageotte, Note sur la présence de massues d'accroissement dans la substance grise de la moelle et particulièrement dans les cornes antérieures, au cours de la paralysie générale et du tabes. C. R. de la Soc. de biol. 59. 1906.

²⁾ Nageotte, Régénération collatérale des fibres nerveuses terminées par des massues de croissance à l'état pathologique et à l'état normal; lésions tabétiques des racines médullaires. Nouv. Icon. de la salpêtrière 1906.

Marinesco und Minea¹⁾, welche in einem Fall von akuter multipler Sklerose die erwähnten Gebilde gefunden haben, halten sie gleich Nageotte ohne Einschränkungen für regenerierende Nervenfasern.

Textfig. 10. Mit Endkeulen versehene Achsenzy linderräste. Hinterhorn. Halsmark. Bielschowsky-Methode.

Diese Gebilde habe ich auch bei Lues cerebrospinalis (besonders zahlreich am Innenrande der Vorderhörner) und vereinzelt in alten Herden bei multipler Sklerose gesehen. Daß Regenerationsphänomene auch bei anderen Prozessen wiederholt beschrieben wurden (z. B. von Bielschowsky²⁾ in Randpartien von Tumoren, von Marinesco und Minea³⁾ bei Kompressionsmyelitis), sei hier nur beiläufig erwähnt, da es sich in diesen Fällen um ganz andersartige pathologische Pro-

Textfig. 11. Mit Enddringen versehene Axone. Aus der intermediären Zone des Rückenmarks. Bielschowsky-Methode.

¹⁾ l. c. — ²⁾ Bielschowsky, Über Regenerationserscheinungen an zentralen Nervenfasern. Journ. f. Psychol. u. Neurol **14**. 1909. — ³⁾ Marinesco und Minea, Recherches sur la régénérescence de la moelle. Nouv. Icon. de la Sal-pêtrière 1906.

zesse handelt und auch die Bilder, welche die erwähnten Autoren geben, von den oben geschilderten vielfach abweichen.

Vor allem kann das Tierexperiment in derartigen Fragen zu einer Aufklärung helfen. Solche Tierversuche zum Studium der Regenerationsvorgänge im Rückenmark und den Nervenwurzeln sind von O. Rossi¹⁾, d'Abundo²⁾, Sala und Cortese³⁾ u. a. gemacht worden. Vor allen ist aber Cajal⁴⁾ ⁵⁾ zu nennen, welcher in den letzten Jahren eine ganze Reihe von experimentellen Untersuchungen angestellt hat, in denen er systematisch die Erscheinungen an traumatisierten Axonen in verschiedenen Abschnitten des Zentralnervensystems einem genauen Studium unterzog. Die uns interessierenden Ergebnisse dieser Untersuchungen seien hier kurz wiedergegeben.

Die ausgesprochensten Reaktionserscheinungen zeigen die Achsenzylinder der unterbrochenen dicken, markhaltigen Nervenfasern der weißen Substanz des Rückenmarks. Während die marklosen Achsenzylinder am Rande der Wunde kleine Endringe bilden und sonst in ihrem Verlauf nur variköse Anschwellungen zeigen, bildet sich bei den dicken Fasern eine initiale Retraktionskugel, welche sich zentripetal zurückzieht und erst in größerer Entfernung von der Läsionsstelle bildet sich eine definitive Retraktionskugel. Das erhalten gebliebene Achsenzylinderstück ist meistens verdickt und varikös. Diese Erscheinungen treten sehr rasch (einige Stunden) nach der Läsion auf. Frühzeitig treten auch flüchtige Regenerationserscheinungen auf in Form von verzweigten Auswüchsen aus den initialen Retraktionskugeln, ebenfalls bilden sich Äste aus den varikösen Anschwellungen des erhaltenen Achsenzylinderabschnittes. Diese Erscheinungen sind bereits nach 10 Tagen spurlos verschwunden und es bleiben nur die definitiven Retraktionskugeln, welche anscheinend eine sehr lange Zeit persistieren können. Das Auftreten von jungem, mesodermalem Gewebe begünstigt die regenerativen Sprossungserscheinungen, indem es nach Cajals Meinung eine chemotaktische Wirkung auf die auswachsenden Axone ausübt. Doch verschwinden aus der neurotisierten bindgewebigen Narbe in der weißen Substanz schon während der 2.—4. Woche die zahlreichen Axonsprossen

¹⁾ O. Rossi, *Processi rigenerativi e degenerativi conseguente a ferite asettiche del sistema nervoso centrale etc.* Riv. di patol. nerv. e. mentale 1908.

²⁾ D' Abundo, *Dottrina metamerica e rigenerazione consecutiva allo strappo contemporaneo di molteplice gangli intervertebrati, etc.* Riv. ital. di Neurol.-patol. 1. 1909.

³⁾ Sala e Cortese, *Sui fatti che si svolgono nel midollo spinale in seguito allo strappo della radici.* Pavia 1909.

⁴⁾ Ramón y Cajal, *Observaciones sobre la regeneración de la proci6n intramedular de las raíces sensitivas.* Trabajos del Labor. de Invest. biol. T. 8. 1910.

⁵⁾ Ramón y Cajal, *Algunos hechos de regeneración parcial de la substancia gris de los centros nerviosos.* Ebenda.

und es verbleiben nur die Äste radikulären Ursprungs. Bei kleinen Läsionen mit rascher, glöser Narbenbildung fehlen jegliche Regenerationserscheinungen so gut wie vollständig, es kommt nur zur Bildung von Retraktionskugeln.

In der grauen Substanz entwickeln sich dagegen bei schnell heilenden Wunden deutliche Regenerationserscheinungen. Sowohl die Zelldendriten als besonders die neugebildeten Achsenzyklinder durchwachsen das Narbengewebe und die Menge dieser letzteren nimmt mit der Zeit an Zahl zu. Diese partielle Wiederherstellung der grauen Substanz wird hauptsächlich durch die Neubildung von Kollateralen bewirkt und ist nach Cajals Meinung wahrscheinlich imstande, die Verbindungen zwischen den Nervelementen wiederherzustellen.

Die Intensität der De- und Regenerationserscheinungen ist in einem gewissen Grade von der Schwere der Traumatisierung (Kontusionen, Blutungen usw.) und der entzündlichen Reaktion abhängig. So zeigen z. B. große Wunden, welche eine vollständige Durchtrennung des Rückenmarkes herbeigeführt hatten und mit einer ausgedehnten, bindegeweblichen Narbe geheilt waren, eine Neurotisierung des Narbengewebes, welche allerdings nicht von Dauer ist und bald zugrunde geht.

Interessant ist eine Erscheinung, welche Cajal auch in der Groß- und Kleinhirnrinde beobachtet hat, nämlich die Umwandlung der Nervelemente mit langem Achsenzyklinder in solche mit kurzem (Golgis II. Typus), welche in der Weise geschieht, daß die Degeneration des lädierten Achsenzyklinders sich zentripetal bis zur Abgangsstelle der ersten Kollaterale erstreckt, welche nun ebenso wie das erhalten gebliebene Axonstück rasch an Kaliber zunimmt. Was den intramedullären Anteil der hinteren Wurzeln anbetrifft, so ist auch hier die Regeneration eine unvollkommene und nur bei neugeborenen, resp. jungen Tieren unter besonders günstigen Umständen gelangen die regenerierenden Wurzelfasern in das Rückenmark, indem sie in auf- und absteigender Richtung in den Hintersträngen weiterwachsen, wie dies die interessanten Versuche von d'Abundo gezeigt haben. Doch ist diese Regeneration, nach Cajal, aller Wahrscheinlichkeit nach, nur eine vorübergehende.

Nun kann mit Berücksichtigung dieser Ergebnisse des Tierexperimentes der Versuch gemacht werden, die in unserem Fall geschilderten Veränderungen an den Achsenzyklindern zu analysieren. Die Deutung mancher Bilder wird allerdings dadurch erschwert, daß in unserem Falle die Noxe einer anderen Natur und andauernd ist und daß es nicht zur Bildung einer linearen Narbe, wie bei Verletzungen durch das Messer kommt.

Die in der weißen Substanz vorkommenden kurzen varikösen und meist stark geschlängelten dünnen Achsenzyklinder, deren Abzweigung

von einem Achsenzylinder der weißen Stränge deutlich zu sehen ist, sind mit Sicherheit als regenerierte Axone aufzufassen (Textfig. 7). Diese nicht häufig vorkommenden Fasern zeigen nicht selten Degenerationsphänomene in Form von Auftreibung und Homogenisierung der Endkugeln und schließlich auch von Fragmentierung von feinen Fäden. Die gelegentlich sichtbaren, intensiv gefärbten Ringelchen- oder Kügelchenreihen, welche eine Fortsetzung solcher Äste bilden, sind als Reste solcher neugebildeten Fasern zu deuten.

Die gequollenen, manchmal zerfaserten und geschlängelten Axone sind als degenerative Erscheinungen aufzufassen. Für die stark verdickten Kollateralen, welche dadurch auffallen, wird in der Mehrzahl der Fälle auch diese Deutung gelten. Es ist nur dabei in Erwägung zu ziehen, ob nicht doch zum Teil die starke Verdickung einiger Kollateralen resp. Bifurkationen durch die Degeneration des entsprechenden Achsenzylinderstammes unterhalb des Abganges der Kollateralen bedingt und als kompensatorische Hypertrophie zu deuten ist, — eine Erscheinung, welche nach Cajal geradezu gesetzmäßig sowohl in den Rückenmarksträngen, als auch an den Achsenzylindern der Pyramiden — und Purkinjeschen Zellen auftritt.

Was nun die zahlreichen marklosen, mit Endkeulen versehenen Achsenzylinder in der grauen Substanz des Rückenmarks und zwar besonders in den Hinterhörnern, anbetrifft, so ist die Deutung dieser Phänomene keinesfalls eine so einfache und eindeutige, wie dies von Nageotte¹⁾ und Marinesco und Minea²⁾ angenommen wurde.

Die experimentellen Untersuchungen von Cajal haben erst gezeigt, daß eine Unterbrechung von Axonen mit der Bildung von Retraktionskugeln häufig einhergeht und daß diese letzteren an verschiedenen Stellen des erhalten gebliebenen Achsenzylinderabschnittes eine längere Zeit persistieren können und nur gelegentlich sich in Wachstumskugeln verwandeln. Die Deutung wird in unserem Fall noch besonders dadurch erschwert, daß viele solche Kugeln Degenerationserscheinungen erkennen lassen, als welche wir die glasig homogene Beschaffenheit und die Vakuolisierung ansehen müssen. Auch die zahlreichen Kugeln mit eingekerbten Rändern (Tafelfig. 3, 4) und die isoliert ohne Zusammenhang mit einem Axonfaden liegenden Gebilde sind sicher ebenfalls degenerative Erscheinungen. Zur Unterscheidung, ob es sich um Retraktionskugeln oder um degenerierende Wachstumskugeln handelt, sind häufig keine genügend sicheren Anhaltspunkte vorhanden. Auch die zahlreichen, sich wiederholt teilenden Axone in der grauen Substanz, trotzdem sie an Bielschowskypräparaten vom normalen Rückenmark nicht dargestellt werden, können nicht immer als neugebildete Ver-

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

zweigungen angesehen werden, denn die Silberimprägnationsmethoden bringen die Verzweigungen der normalen Achsenzyklinder nur sehr unvollständig zu Gesichte. Wie dies Cajal¹⁾ für seine Methode angibt, färben sich zahlreiche Verzweigungen gerade unter gewissen pathologischen Umständen besonders deutlich, so z. B. sogar bei den Zellen mit kurzen Achsenzyklindern, deren Existenz von vielen Forschern angezweifelt wurde, da sie sich bisher nur mittels der Golgimethode darstellen ließen. Dieser Umstand erschwert noch mehr die Beurteilung der Befunde und nur an solchen Stellen, in welchen es zur Bildung von abnormen Geflechten kommt, wie in unserem Falle in den Hinterhörnern, läßt es sich mit Sicherheit sagen, daß es neugebildete Fasern sind (Tafel VII, Fig. 3, 4). Was die zahlreichen, zum Teil sehr großen Endkugeln um viele Ganglienzellen anbetrifft, so sind es aller Wahrscheinlichkeit nach nicht neugebildete Formationen, sondern pathologisch geschwollene Endknöpfe, welche genau dieselbe Beschaffenheit, wie die zahlreichen in der grauen Substanz zerstreuten Endkugeln, haben. Natürlich ist die Möglichkeit auch nicht ausgeschlossen, das es sich zum Teil um neugebildete Fasern handelt, welche die Ganglienzellen erreicht haben.

Über das Verhalten der Achsenzyklinder in alten sklerotischen Herden ist nichts wesentlich Neues, dem, was wiederholt beschrieben wurde, hinzuzufügen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß auch hier in der grauen Substanz an den oben geschilderten Prädilektionsstellen spärliche, mit Endkugeln versehene Axone gelegentlich vorkommen.

Im Kleinhirn, in welchem wie oben gesagt, sehr zahlreiche zum Teil makroskopische deutlich sichtbare Herde vorhanden sind, zeigt die mikroskopische Untersuchung noch sehr zahlreiche Herde, besonders in der subcorticalen Mark der Kleinhirnwindungen.

Die Veränderungen der Achsenzyklinder in den Herden der weißen Substanz bieten keine Besonderheiten und brauchen nur ganz kurz erwähnt zu werden. Die von zahlreichen Körnchenzellen umgebenen Achsenzyklinder zeigen die gewöhnlichen Quellungerscheinungen und nur stellenweise, und zwar in der Umgebung von Capillaren, sieht man Ansammlungen von Achsenzyklindern, welche mit großen Kugeln enden.

Dagegen sind besonders hervorzuheben die Veränderungen zahlreicher Achsenzyklinder afferenter und efferenter Nervenfasern, welche die Körnerschicht durchziehen. Vor allem zeigen die Achsenzyklinder der noch erhaltenen Purkinjeschen Zellen mannigfaltige Veränderungen.

Im Zellpräparat (Cresylviolett) ist die Reihe der Purkinjeschen Zellen stark gelichtet. Windungen mit sehr starken Zellausfällen wechseln mit solchen, in welchen nur geringere Lücken in der Zellreihe vorhanden sind. Soviel sich an Cresylviolettpräparaten aus Formol-

¹⁾ l. c.

material beurteilen läßt, zeigt eine Anzahl von Purkinjeschen Zellen keine sichtlichen Veränderungen und nur ein Teil erscheint aufgebläht und diffus gefärbt, oder geschrumpft, und von einigen Purkinjeschen Zellen sind nur undeutliche Zellschatten geblieben. Bemerkenswert ist, daß an Scharlach-R.-Präparaten die Zelleiber und die Spitzenfort-

sätze sämtlicher Purkinjescher Zellen von sehr großen Mengen feiner Lipoidtropfen ziemlich gleichmäßig besät sind. Auch um die kleinen runden Kerne der Körnerschicht sind kleine Haufen von Lipoidtröpfchen zu sehen, doch ist es nicht möglich zu sagen, ob sie in den Körnerzellen oder in Gliazellen liegen.

An Bielschowskypräparaten zeigen die meisten Purkinjeschen Zellen ein vollständig normales Fibrillenbild und nur bei einem Teil der Zellen ist die Basis aufgetrieben und die Fibrillen sind an die Peripherie gerückt und stark gewunden. An Alzheimerschen Methylblau-Eosinpräparaten hat dieser Zellteil und der Achsenzylinderkegel eine stark wabige Beschaffenheit. Nur vereinzelte Purkinjesche Zellen sind vollständig glasig homogen imprägniert und zeigen keine Fibrillen mehr. Die Körbe um die Purkinjeschen Zellen sind gut erhalten.

Die Achsenzylinder vieler Purkinjescher Zellen sind schön gefärbt und in vielen Kleinhirnwindungen auch verdickt. An solchen Partien fallen die dicken Achsenzylinder schon bei schwacher Vergrößerung auf. Auch der normalerweise äußerst dünne und kaum sichtbare Anfangsteil der

Textfig. 12. Stark verdickter Achsenzylinder (ax) einer Purkinjeschen Zelle mit rückläufigen Kollateralen (k).

Achsenzylinder ist häufig verdickt und intensiver gefärbt. Besonders deutlich treten an vielen Achsenzylindern die rückläufigen Kollateralen auf, wobei ihre Abgangsstellen verdickt erscheinen und die Kollateralen selbst ein etwa der Stammfaser entsprechendes Kaliber, manchmal sogar ein etwas stärkeres, als jene haben (Textfig. 12). Andere Achsenzylinder zeigen mehr oder weniger ausgesprochene, spindelförmige Anschwellungen, welche entweder ziemlich gleichmäßig sind,

oder an einer umschriebenen Stelle zu starken Aufblähungen ausgebildet sind. Im ersten Falle sehen wir den Achsenzyylinder bald nach seiner initialen Verjüngung allmählich an Kaliber zunehmen und etwa in den mittleren Partien der Körnerschicht das stärkste Kaliber erreichen.

In beiden Fällen zeigen die aufgetriebenen Strecken häufig eine eigenartige Vakuolisierung (Textfig. 12, 13). Eine weitere Veränderung ist das Auftreten von bogenförmigen und doppelbogenförmigen Axonen der Purkinje-schen Zellen. In diesen Fällen sieht man den verdickten Achsenzyylinder in verschiedenen Höhen der Körnerschicht plötzlich bogen

Textfig. 13. a) Purkinjesche Zelle mit bogenförmigem Achsenzyylinder. (Schwund des distalen Abschnitts des Axonstamms und Verdickung der rückläufigen Kollaterale.) b) verdickter Achsenzyylinder einer Purkinjeschen Zelle mit mehreren Ästen und einer Kugel (k).

förmig umbiegen und rückwärts in der Richtung nach der Molekularschicht ziehen (Textfig. 13). Seltener sieht man den Achsenzyylinder sich hier teilen, indem er eine Doppelhakenfigur bildet und die gebildeten Äste unter wiederholten Teilungen rückwärts ziehen. Auch diese rückläufigen, oft stark verdickten Axonabschnitte zeigen häufig eine stark wabige Beschaffenheit. Schließlich kommen auch Purkinjesche Zellen

vor, deren Achsenzylinder nach kurzem Verlauf mit einer großen Keule endet (Textfig. 14).

Mit ganz analogen, großen Endkeulen sieht man in der Schicht der Purkinjeschen Zellen horizontale oder schräge Fasern ziehen; selten begegnet man in der Körnerschicht zentripetalen Achsenzylindern (wahrscheinlich der Kletterfasern) mit Endkugeln, aus welchen manchmal noch ein auf einem dünnen Stiel sitzender Endknopf hervorsprießt (Textfig. 15a).

Schließlich sieht man in der Körnerschicht die gequollenen Endapparate der Moosfasern, manchmal in Form von großen, isoliert liegenden Ringen (Textfig. 15 b), wie dies Cajal bei experimentellen Kleinhirnverletzungen beschrieben hat.

Die oben geschilderten Veränderungen an den Axonen der Purkinjeschen Zellen sind bereits wiederholt bei verschiedenen anderen pathologischen Prozessen und auch vereinzelt bei Individuen, welche an einer Nervenkrankheit nicht litten, beschrieben und verschieden gedeutet worden.

Nageotte^{1) 2)} hat die spindelförmigen Anschwellungen der Purkinjeschen Axone bei verschiedenen Formen von Idiotie mit und ohne Kleinhirnatrophie beschrieben. Gleichzeitig hat Umberto Rossi³⁾ im sklerotischen Kleinhirn eines Alkoholisten und Luetikers analoge Veränderungen gefunden und an zahl-

Textfig. 14. Der Achsenzylinder der Purkinjeschen Zelle endet nach kurzem Verlauf mit einer Endkeule.

reichen Mikrophotogrammen abgebildet. Marinesco und Minea⁴⁾ haben bei Kleinhirntumoren die von U. Rossi geschilderten Verände-

¹⁾ Nageotte, Lésions fines du vervelet. Tumeur fusiforme des cellules de Purkinje. C. R. de la société de Biologie. T. 65, S. 551.

²⁾ Nageotte, Note sur les travaux scientifiques. Paris 1911. S. 49.

³⁾ Rossi, U., Per la regenerazione dei neuroni. Trabajos del Laborat de Invest. biológicas 6. 1908.

⁴⁾ Marinesco et Minea, Nouvelles contributions à l'étude de la régénérescence des fibres du système nerveux central. Journ. f. Psychol. u. Neurol. 17. 1910.

rungen wiedergefunden. Cajal¹⁾ hat analoge Veränderungen im Kleinhirn von Greisen und einigen, an traumatischen Verletzungen Verstorbenen beschrieben und noch einige interessante Details hinzugefügt. Schließlich haben Bielschowsky²⁾ und Schaffer³⁾ bei amaurotischer Idiotie ähnliche Bilder geschildert.

Wie aus diesen Beobachtungen ersichtlich, sind diese Veränderungen bei verschiedenartigsten entzündlichen und degenerativen Prozessen gefunden worden, und es scheint demnach, daß es eine gewöhnliche Folge der Erkrankung resp. Unterbrechung des Achsenzyklinders der Purkinjeschen Zellen ist.

Nun ist die Frage, ob die verdickten rückläufigen Kollateralen auf einen regenerativen Prozeß zurückzuführen sind oder ob es sich vielmehr um eine Verdickung von präexistierenden, rückläufigen Kollateralen, welche den degenerativen Prozeß überstanden haben, handelt. Zur Beantwortung dieser Fragen sind von Cajal⁴⁾ experimentelle Untersuchungen am verletzten Kleinhirn angestellt worden, welche eine ganze Reihe interessanter Resultate ergaben. Es hat sich herausgestellt, daß nach Traumatisierungen der Kleinhirnsubstanz sich Veränderungen an Achsenzyklindern, und zwar besonders der Purkinjeschen Zellen zeigen, welche zu einem großen Teil mit den uns aus der menschlichen

Pathologie bekannten übereinstimmen. Diese Alterationen zeigen sich auch in größeren Entfernungen von der traumatischen Läsion und es ist bemerkenswert, daß die pathologisch veränderten Axone sich neben vollständig normalen befinden. Die schwerste Form der Erkrankung

Textfig. 15. a) Achsenzyklinder einer afferenten Faser mit spindelförmiger Auftreibung am Endknopf. p Schicht der Purkinjeschen Zellen; gr Körnerschicht. b) Vergrößerter Ring einer Moosfaser.

1) Ramón y Cajal, S., Los fenómenos precoces de la degeneración en el cerebelo. Trabajos del Laborat. de Investigaciones biol. 9. 1911.

2) Bielschowsky, Über spätinfantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. VII. Jahresvers. d. Ges. deutscher Nervenärzte. Breslau 1913. Ref. in Zeitschr. f. d. ges. Neurol. 8. 1914.

3) Schaffer, Zum normalen und pathologischen Fibrillenbau der Kleinhirnrinde. Zeitschr. f. d. ges. Neur. 21. 1914.

4) l. c.

ist der vollständige Schwund des Achsenzylinders bis zum Zellkörper, daneben kommen auch ganz kurze, mit einer Retraktionskugel versehene Achsenzylinder. Sind die Achsenzylinder bis zum Abgang der ersten Kollateralen erhalten, so entstehen die charakteristischen Bogenformen mit hypertrophischen Kollateralen. Die bogenförmigen Achsenzylinderformen und solche mit Endkeulen sind sehr frühzeitige Erscheinungen, welche bereits 24—36 Stunden nach der Läsion der weißen Substanz des Kleinhirns beobachtet werden. Von besonderem Interesse sind die Bilder, welche die Entstehung der bogenförmigen Achsenzylinder erklären. Es finden sich nämlich einige Purkinjesche Zellen, deren Achsenzylinder unterhalb der verdickten bogenförmigen Kollateralen als kurze dünne Fäden mit einer Retraktionskugel enden. Durch die Degeneration dieses Achsenzylinderabschnittes bis zum Abgang der rückläufigen Kollateralen werden die eben erwähnten bogenförmigen Axone gebildet. Echte regenerative Vorgänge fehlen vollständig und die progressiven Vorgänge beschränken sich auf die kompensatorische Hypertrophie der präexistierenden Kollateralen.

Auf Grund dieser Ergebnisse des Tierversuchs werden auch die Bilder in unserem Falle in der Weise erklärt, daß durch die Erkrankung oder Unterbrechung an irgend einer Stelle ihres Verlaufs, am häufigsten wohl in den zahlreichen subcorticalen Herden, die Achsenzylinder der Purkinjeschen Zellen Retraktionskugeln bilden (Textfig. 14). Es ist nach den Ergebnissen des Tierexperiments und nach den Bildern aus der menschlichen Pathologie sehr wahrscheinlich, daß diese Axone mit Retraktionskugeln sehr lange Zeit — wie Cajal annimmt, wochen- und monatelang — persistieren können. Daß schwache Anzeichen von Regenerationsvorgängen in Form von kurzen Auswüchsen gelegentlich vorkommen, zeigen die Tierversuche Cajals und wahrscheinlich sind auch in diesem Sinne Bilder zu deuten, wie sie Textfig. 15 zeigt, in welchen mehrere dünne Fäden oder Ringe sich entwickeln. Unsere Bilder zeigen aber auch, daß die Retraktionskugeln, die spindelförmigen Auftreibungen der Achsenzylinder und die verdickten rückläufigen Kollateralen der Degeneration verfallen, indem sie eine wabige Beschaffenheit erhalten. Schließlich gehen wahrscheinlich auch die Purkinjeschen Zellen selbst zu Grunde.

Die Veränderungen im Großhirn können hier in aller Kürze besprochen werden. In der Hirnrinde konnten wegen der unvollständigen Imprägnationen keine erwähnenswerten Veränderungen festgestellt werden. Die Herde der weißen Substanz, sowohl des subcorticalen als auch die des Marklagers und die Balkenherde kennzeichnen sich dadurch, daß an Präparaten, welche in gewöhnlicher Weise behandelt wurden, und besonders an Blockimprägnationen, die Achsenzylinder bereits in den äußeren Partien der Herde schwächer imprägniert waren und in

den zentralen Teilen vieler Herde überhaupt nicht zu Gesichte kamen. An sehr intensiv versilberten Präparaten und besonders bei der Anwendung der doppelten Methode ist eine bedeutend größere Anzahl von Achsenzylindern imprägniert, doch ist auch an solchen Präparaten eine erhebliche Lichtung vorhanden und die zentralen Teile der Herde weisen auch große Lücken im Achsenzylinderbild auf. Diese Lichtung ist wohl zu einem Teil auf die sehr starke ödematöse Durchtränkung der Mehrzahl der Herde zurückzuführen, welche besonders deutlich an sehr dünnen Schnitten (Alzheimers Fuchsin-Lichtgrünfärbung) hervortritt. Dann ist auch bekanntlich die Silberimprägnation im stark ödematösen Gewebe gewöhnlich keine vollkommene und es ist deswegen sehr wahrscheinlich, daß sich ein Teil der Achsenzylinder nicht imprägniert hat. Ein derartiges Verhalten der Achsenzylinder in einigen Großhirnherden ist auch von Flatau und Koelichen¹⁾ beschrieben worden. Diese Autoren geben an, daß in solchen Herden die Imprägnation der Achsenzylinder von der Peripherie nach der zentralen Partie zu rasch an Intensität abnimmt, um bald ganz aufzuhören, und nur mit starker Abblendung gelingt es noch, die ungefärbten Fäden zu verfolgen.

Andererseits zeigt aber die genaue histologische Untersuchung in unserem Falle, daß auch zweifellos zahlreiche Achsenzylinder in ihrer Kontinuität unterbrochen sind, denn man sieht in verschiedenen Partien der Herde und in der unmittelbaren Umgebung derselben eine Anzahl von varikösen, perlschnurartigen, oft gequollenen und aufgelockerten Achsenzylindern, welche mit Endkugeln enden. Diese Achsenzylinder sind oft stark geschlängelt, verlaufen wirr durcheinander und zeichnen sich manchmal durch besonders intensive Färbung aus. Vielleicht handelt es sich dabei zu einem Teil um nekrotisierte Achsenzylinderabschnitte (Fibras conservadas von Cajal)²⁾. Auch Siemerling und Raecke haben auf den Schwund von Achsenzylindern bereits in frischen kleinen Hirnherden hingewiesen.

Die Tierversuche Cajals³⁾ über die Regeneration der Nervenfasern nach Verletzungen der Großhirnrinde und des subcorticalen Markes haben einstweilen nur negative Resultate in bezug auf Regenerationsfähigkeit der lädierten Nervenfasern ergeben. Nach der Bildung einer Retraktionskugel treten gelegentlich flüchtige Regenerationsansätze in Form von zarten Fäden, welche aus der Retraktionskugel auswachsen, auf, doch schwinden diese bald wieder. Daß die Retraktionskugel sich gelegentlich in eine Wachstumskugel umwandeln kann, hält Cajal für

¹⁾ Flatau und Koelichen. Über die multiple Sklerose. Archiv f. mikr. Anat. **78**. 1911.

²⁾ Ramón y Cajal, S., Fibras nerviosas conservadas y fibras nerviosas degeneradas. Trabajos del lab. de invest. biol. **9**, 1911.

³⁾ Ramón y Cajal, S., Los fenómenos precoces de la degeneración traumática de los cilindros-ejes del cerebro. Ebenda.

wenig wahrscheinlich. In einem gewissen Widerspruch zu den Ergebnissen Cajals stehen diejenigen von Sala¹⁾, welcher 14 Tage nach der Läsion Bündel sich verflechtender Nervenfasern im jungen Narbengewebe sah. Dieser Widerspruch ist wohl hauptsächlich auf die Deutung der histologischen Bilder zurückzuführen, wie es Cajal²⁾ in seinem eben erschienenen Werk auseinandersetzt.

Auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie sind bei verschiedenen Prozessen Regenerationsphänomene an Nervenfasern des Großhirns von vielen Forschern beobachtet worden. So sind sie von Bielschowsky³⁾ bei Tumoren, von Marinesco⁴⁾ — in Erweichungsherden nach Hämorrhagien, von Simchowicz⁵⁾ — bei seniler Demenz um die senilen Plaques beschrieben worden.

Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die größte Mehrzahl der Endkugeln in unserem Fall als Retraktionskugeln aufzufassen, denn es fehlten jegliche sicheren Anhaltspunkte dafür, daß es regenerierte Axone seien (Teilungen usw.). Ob nicht dazwischen auch neugebildete Achsenzyylinder vorhanden sind, kann auf Grund der histologischen Bilder nicht entschieden werden.

Die Nervi optici, welche fast vollständig entmarkt sind, zeigen an Bielschowsky-Präparaten eine sehr große Menge von feinen, ohne Lücken verlaufenden Achsenzyclindern. Es sind weder merkliche Achsenzyclinderausfälle, noch irgendwelche mit Endkugeln versehene Axone zu verzeichnen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Fälle von akuter multipler Sklerose, resp. frische Herde bei der gewöhnlichen Erkrankungsform sind für das Studium der Regenerationsvorgänge besonders geeignet, da bekanntlich die Regeneration mit der Degeneration auch zeitlich eng verknüpft ist. Es zeigt sich an solchen Herden, daß es außer zu leichteren Degenerationserscheinungen, welche nicht zum Untergang der erkrankten Achsenzyclinder führen, auch zu schweren Veränderungen der Achsenzyclinder kommt, welche schließlich

¹⁾ Sala, Über Regenerationserscheinungen im zentralen Nervensystem. Anatomischer Anzeiger 34. 1909.

²⁾ Ramón y Cajal, S. Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Tomo 2. Degeneración y regeneración de los centros nerviosos. Madrid 1914.

³⁾ Bielschowsky, l. c.

⁴⁾ Marinesco, Sur la neurotisation des foyers de ramollissement et d'hémorragie cérébrale. Rev. neur. 1908.

⁵⁾ Simchowicz, Histologische Studien über die senile Demenz. Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde, herausgegeben von Nissl und Alzheimer, 4. 1911.

der Wallerschen Degeneration verfallen. In ein und demselben Fall ist die Anzahl der zugrunde gegangenen Axone in den einzelnen Herden sehr verschieden. Die Regeneration sowohl wie die Degeneration führt zur Bildung von Endkugeln an den Achsenzyklindern, welche dementsprechend als Wachstumskugeln oder Retraktionskugeln bezeichnet werden. Nach den Ergebnissen des Tierexperiments (Cajal) beschränken sich nämlich die durch eine Läsion bedingten Veränderungen am zentralen Abschnitte der unterbrochenen Achsenzyklinder nicht auf die unmittelbare Nachbarschaft der Läsionsstelle, sondern schreiten allmählich in zentripetaler Richtung, bis es zur Bildung einer stationären Retraktionskugel am erhaltenen Achsenzyklinderstumpf kommt. Treten Regenerationserscheinungen auf, so sprießen entweder aus den Retraktionskugeln oder aus zentripetal gelegenen Teilen des Achsenzyklinders dünne, mit Endkugeln versehene Äste hervor. Somit sind durchaus nicht alle mit Endkugeln versehene Axone als Regenerationsphänomene aufzufassen. In den Herden und deren Umgebung treten bei akuter multipler Sklerose zahlreiche, mit Endkugeln versehene Achsenzyklinder sehr häufig auf. Diese Bildungen kommen in den verschiedensten Teilen des Zentralnervensystems vor, bevorzugen aber gewisse Stellen desselben, wie etwa die Hinterhörner des Rückenmarkes, die Körnerschicht des Kleinhirns.

Die Entscheidung, ob es sich um Retraktions- oder Wachstumskugeln handelt, ist in unserem Falle häufig besonders schwierig, denn die Wachstumskugeln selbst zeigen wohl unter dem Einfluß der fortdauernden Noxe oft Degenerationsphänomene in Form von Quellungen und auch die präexistierenden Endapparate an den Ganglienzellen (Endfüßchen) schwellen zu großen Endkugeln. Es können nur dort mit Sicherheit Regenerationsphänomene angenommen werden, wo es zu abnormen Verzweigungen der Axone kommt.

Trotz dieser Einschränkungen konnte in unserem Fall festgestellt werden, daß Regenerationsvorgänge an Achsenzyklindern stattfinden, wobei allerdings die Ausgiebigkeit dieser Erscheinungen in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems keine gleiche ist. In Übereinstimmung mit dem Tierexperiment waren Sprossungsvorgänge am ausgiebigsten an den Axonen der grauen Substanz des Rückenmarkes (insbesondere der Hinterhörner), alsdann, wenn auch viel seltener, in den weißen Strängen, und zwar vornehmlich in den Hintersträngen desselben. Im Kleinhirn beschränkten sich die progressiven Vorgänge nach dem Untergang des distalen Teils des Purkinjeschen Axonstammes auf Verdickungen der Kollateralen, vielleicht auch auf Bildung von neuen Ästen derselben. In der weißen Substanz des Großhirns konnten mit Sicherheit keine Sprossungsvorgänge an den erkrankten Achsenzyklindern nachgewiesen werden. Demnach werden wir auch annehmen müssen, daß die

überwiegend größte Anzahl der Axone in alten sklerotischen Herden auf persistierende Achsenzy linder zurückzuführen sei, wie dies heute auch von der Mehrzahl der Autoren angenommen wird. Ob die neu- gebildeten Bahnen auch zu ihrem physiologischen Endpunkt hinwachsen, Verbindungen wieder herstellen und von funktioneller Bedeutung sind, läßt sich selbstverständlich nicht sagen, solange das Tierexperiment auf diese Fragen keine Antwort gegeben hat.

Erklärung der Tafeln VI und VII.

Sämtliche Figuren mit Zeiß, homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Leitz Zeichenokular gezeichnet. Bielschowsky-Methode.

- Fig. 1. Längsschnitt durch das Halsmark. Hinterhorn. Eine Ganglienzelle (*gaz*) umgeben von geschwollenen Endfüßchen (*ec*). Endkugeln. *ax'* gequollene Achsenzy linder, *l* Gefäßlumen. Unten ein Gefäß.
- Fig. 2. Aus einem Herd im Brustmark. Längsschnitt. Eine Ganglienzelle von teilweise geschwollenen Endfüßchen umgeben.
- Fig. 3. Halsmark. Hinterhorn. Längsschnitt. Ganglienzellen von Achsen- zy lindern mit großen Endkugeln umgeben. *ek* Endkugeln. *k* isolierte, eingekerbte Kugeln. *ax'* geschwollene Achsenzy linder. *v* Gefäß. Man beachte das wirr zwischen der Zelle und dem Gefäß nicht vollständig wiedergegebene Fasergeflecht.
- Fig. 4. Grenze zwischen weißer und grauer Substanz. Halsmark, Längsschnitt. Konglomerat von geschwollenen Achsenzy lindern, aus welchen Aus- wüchse mit Endkugeln hervorspriessen. *ek* Endkugeln. *k* isolierte Kugel. *v* Gefäß.