

VI. Ueber Färbung von Nervenpräparaten.¹⁾

Von Dr. E. Flatau, Berlin.

M. H.! Der freundlichen und für mich sehr ehrenvollen Einladung einiger Herren des Vorstandes dieses Vereins Folge leistend, erlaube ich mir, einige Präparate hier vorzulegen, die nach meiner Modification der Golgi'schen Methode im Laboratorium von Prof. Mendel angefertigt wurden. Sie stellen verschiedene Zelltypen von der Grosshirnrinde und Kleinhirnrinde dar. Die Golgi'sche Methode wurde 1875 zuerst von dem italienischen Histologen Golgi bei dem Nervensystem angewandt. Dann hat der spanische Gelehrte Ramon y Cajal diese Methode modificirt und am Nervensystem der neugeborenen Thiere und Embryonen angewandt. Es folgten Arbeiten von Kölliker, Lenhossek, van Gehuchten, Retzius, Waldeyer, Schäfer, His u. a., und aus diesen Arbeiten entstand eine neue Lehre, welche man als die „Neuronenlehre“ bezeichnen kann. Der Name „Neuron“ stammt von Waldeyer und bezeichnet folgenden histologischen Complex: Wenn wir uns irgend eine Nervenzelle denken, so besteht sie aus einem Zelleib mit Kern, und von diesem Zelleib gehen Fortsätze von zwei Arten aus, die Fortsätze, die man Protoplasmafortsätze nennt, und ein Fortsatz, den man als Axencylinder oder Nervenfortsatz bezeichnet. Diese Eintheilung der Zelle in drei Bestandtheile, Zellkörper, Protoplasmafortsätze und Axencylinderfortsatz ist nichts neues, Deiters hat sie schon i. J. 1865 veröffentlicht. Das Neue liegt in anderen Dingen. Es ist noch nicht lange Zeit vergangen, seit Gerlach die Theorie aufstellte, dass sich im Centralnervensystem ein Nervenetz finde und dass die Protoplasmafortsätze der Zellen miteinander ein Netz bilden. Golgi hat sich 1880 und 1881 gegen diese Auffassung gewandt und gesagt, dass die Protoplasmafortsätze der Zellen kein Netz bilden, sondern frei enden; aber er konnte sich von dem Einfluss der Gerlach'schen Theorie noch nicht ganz befreien, und indem er die Protoplasmafortsätze als frei endende bezeichnete, hat er das Nervenetz in die Endverästelungen der Axencylinderfortsätze verlegt und gesagt, dass diese ein Netz bilden. Zu den Hauptverdiensten Golgi's gehört es, dass er an den Nervenfortsätzen Nebenästchen nachwies, die man später als Collateralen bezeichnet hat, und dass er im Rückenmark die Strangzellen entdeckte. Nun kam Ramon y Cajal und zeigte 1889, dass nicht nur die Protoplasmafortsätze, sondern auch die Axencylinderfortsätze frei enden. Wenn also Golgi die Protoplasmafortsätze vom Gerlach'schen Netz befreite, so hat Ramon der Zelle vollständige Freiheit verschafft; seit 1889 besteht die Nervenzelle für uns als ein selbstständiger Organismus, den man als eine Nerveneinheit bezeichnen kann, und diese Nerveneinheit als selbstständigen Organismus nannte Waldeyer „Neuron“. Auf dieser Tafel, die ich der Liebesswürdigkeit des Herrn Geheimrath Waldeyer verdanke, sieht man mehrere solcher Neurone. Hier z. B. in der Grosshirnrinde ist eine Pyramidenzelle, welche eine motorische Zelle bedeuten soll. Sie besitzt Protoplasmafortsätze, die von der Spitze ausgehen und auch an den Präparaten gut zu sehen sind, und dann sind auch basale Protoplasmafortsätze gezeichnet, die sich ähnlich ganz frei verästeln; dann von der basalen Seite der Pyramidenzelle mit einer conusartigen Anschwellung anfangend, geht der Nervenfortsatz aus, der durch das Rückenmark läuft und die motorischen Zellen umspinnt. Von diesem Axencylinderfortsatz gehen ferner Collateralen aus, die ebenso wie alle Fortsätze der Zellen, frei enden und kein Netz bilden. — Hier sehen wir ein anderes Neuron, die motorische Zelle des Vorderhorns, deren Protoplasmafortsätze von den Endverästelungen des Axencylinderfortsatzes und seiner Collateralen (der motorischen Pyramidenzelle) umspinnen sind: sie schickt ihren Axencylinderfortsatz zu den Muskeln und Drüsen. Die Endverästelung des Axencylinderfortsatzes und der Protoplasmafortsätze, die einem Bäumchen ähnlich sind, hat man als Endbäumchen bezeichnet. Waldeyer hat dieselben neuerdings — die betreffende Arbeit ist noch nicht veröffentlicht, aber er hat mich ermächtigt, es mitzutheilen — als Polstücke bezeichnet.

¹⁾ Vortrag mit Demonstration im Verein f. inn. Medicin in Berlin.

Die freie Verästelung der Fortsätze der Zellen ist eine Thatsache von sehr grosser Bedeutung; denn wir finden damit schon einen Fingerzeig über die Art, wie sich die Zellen miteinander verbinden. Ramon y Cajal hat gezeigt, dass das gesammte Nervensystem aus einer Kette von Neuronen besteht, die so zu denken ist, dass die Axencylinderfortsätze eines Neurons die Protoplasmafortsätze eines anderen umspinnen. Die Kette ist also nicht so zu denken, dass sie ein Netz bildet, sondern dass ein ganz freier Contact stattfindet, dass die Verbindung nicht per continuitatem, sondern per contiguitatem stattfindet. Welche Bedeutung dies für unsere Anschauungen über den Bau des Nervensystems hat, ergibt folgendes Beispiel: Früher hat man in der Retina sehr viele Schichten gesucht; jetzt aber nimmt man an, dass die Retina nur aus drei Neuronen besteht; zuerst nach dem Innern des Augapfels gerichtet die Gesichtszelle, bestehend aus drei Stücken: in der Mitte der Zellkörper der Protoplasmafortsatz, früher Stäbchen oder Zapfen genannt, und der Axencylinderfortsatz, der in der Richtung vom Augapfel nach hinten geht und sich frei verästelt. Sodann folgt das zweite Neuron, die bipolare Zelle, wieder aus drei Stücken bestehend, in der Mitte Zellkörper, dann die Protoplasmafortsätze, die vom Endbäumchen des Axencylinderfortsatzes des ersten Neurons umspinnen sind und dann wieder einen Axencylinderfortsatz nach dem dritten Neuron schicken. Das dritte Neuron ist die ganglionäre Zelle, die hier aus einem Zellkörper besteht, und deren Protoplasmafortsätze von den Verästelungen des Axencylinderfortsatzes des zweiten Neurons umspinnen sind, der Axencylinderfortsatz selbst geht als Faser des Nervus opticus entweder in das Corpus geniculatum laterale und Corpus quadrigeminum anterius oder zur Hirnrinde. Man sieht hieraus, wie klar und vereinfacht unsere Anschauungen geworden sind. Der Faserverlauf im Nervensystem blieb sehr complicirt; das Gebiet des Nervensystems gehört auch jetzt noch zu den schwierigsten, aber unsere Anschauungen über die Structur, die Architektonik des Nervensystems sind durch die neue Lehre sehr klar geworden.

Ich gehe dann noch auf die Folgerungen für die Physiologie und Pathologie ein. Bei jeder neuen anatomischen Theorie tritt in den Vordergrund, dass sie eine Stütze für unsere Anschauungen über die physiologischen Functionen im Organismus bietet, ein materielles Substrat. Es fragt sich nun, ob diese neue Neuronenlehre verschiedene physiologische Functionen in größeren Zügen erklären kann. Ich beginne mit der Bewegungssphäre. Der Impuls zu einer Bewegung entsteht im Centrum — in der Hirnrinde — und geht von da aus zu den Muskeln. Dies ist auf Grund der Neuronenlehre so zu erklären: Ein Neuron, die motorische Pyramidenzelle, schickt den Nervenfortsatz zur motorischen Zelle des Rückenmarks oder zu der Zelle des Kerns der motorischen Hirnnerven. Der Impuls wird hier durch die Protoplasmafortsätze des zweiten Neurons aufgenommen und zu dem Nervenfortsatz des Muskels geführt, und bringt die Muskeln in Contraction. Der ganze Vorgang in der Bewegungssphäre ist also so zu erklären, dass eine binearone Leitung stattfindet durch zwei Neuronen, erstens das indirekte Neuron oder Neure und dann ein sogenanntes direktes Neuron. In der letzten Zeit hat Waldeyer eine andere Nomenclatur für das Projectionssystem vorgeschlagen: man soll das in der Neuronenkette anatomisch am meisten central liegende Neuron als Archineuron bezeichnen, und das, welches das anatomische Ende dieser Kette bildet, als das Teloneuron. Er hat mir gestattet, auch dies heute schon hier anzuführen, und mich beauftragt, dabei zu sagen, dass er nicht die physiologische Leitung eines Archineurons und Teloneurons meint, sondern den anatomischen topographischen Sitz in der Neuronenkette.

Ich gehe dann über zur sensiblen Sphäre. Während der Bewegungsimpuls vom Centrum zur Peripherie geht, entsteht in der Sphäre der Empfindungen der Reiz in der Peripherie und wird zur Hirnrinde geleitet. Hier müssen wir also mit einem peripherischen sensiblen Neuron anfangen. Aus den Spinalganglienzellen geht ein Nervenfortsatz heraus, und dieser theilt sich in zwei Theile. Ein Theil geht zur Peripherie und wird zu einem sensiblen Nerven, der andere Theil geht in die Hinterstränge und theilt sich in zwei Aeste, einen absteigenden und einen aufsteigenden; der erstere ist sehr kurz und verästelt sich gewöhnlich frei, indem er in contactartige Verbindung mit den Fortsätzen anderer Neurone tritt; der andere Ast geht nach oben und findet sein Ende in den Kernen der Medulla oblongata; hier liegt ein anderes Neuron, dessen Nervenfortsatz zur Hirnrinde verläuft. Eine Tastempfindung z. B. entsteht in der Haut, geht durch die hintere Wurzel und Hinterstrangfaser zur Medulla oblongata; hier macht sie halt und wird durch die Protoplasmafortsätze aufgenommen, in den Zellkörper des hier liegenden Neurons centripetal geleitet und durch den Nervenfortsatz desselben in die Hirnrinde (event. zuerst in die Basalganglien) geführt. Also auch hier ist eine binearone Leitung. Aber nicht alle Empfindungen werden durch diese lange auf-

steigende Hinterstrangfaser geleitet. Efinger und andere nehmen an, dass manche von diesen Fasern und die Collateralen aller Hinterstrangfasern im Rückenmark enden und die Strangzellen umspinnen, die ihre Nervenfortsätze in die Vorderseitenstränge schicken, wo dieselben bis zur Medulla oblongata verlaufen können und hier die Protoplasmafortsätze des dritten Neurons umspinnen, und von den Zellen dieses dritten Neurons erst geht ein Fortsatz zur Hirnrinde; hier würde also eine polyneurone Leitung sein, und wir würden neben dem Teloneuron und dem Archineuron noch ein Neuron haben, welches zwischen die beiden eingeschaltet wird und welches Waldeyer als intermediäre Neure oder Schaltneure bezeichnet.

Wenn wir zum dritten Gebiet der physiologischen Functionen übergehen, zu den Reflexen, so können wir uns einfache Reflexe so denken, dass ein Reiz von der Haut zu einer sensiblen Spinalganglienzelle geht, von da durch eine Reflexcollaterale zu der motorischen Zelle ungefähr desselben Rückenmarksegments und dann zu den Muskeln. Eine lange reflectorische Bewegung entsteht zweifach, entweder dadurch, dass der Reiz in eine lange aufsteigende Hinterstrangfaser geht, die durch viele Collateralen auch mit vielen motorischen Neuronen in contactartige Verbindung tritt und dadurch eine grosse Reflexbewegung bewirkt, oder aber dass zuerst der Hautreiz zu einer Strangzelle übergeht und dass diese erst durch Vermittelung ihres Nervenfortsatzes und dessen Collateralen viele motorische Zellen umspinnt.

Was dann die psychischen Functionen betrifft, so wissen wir, dass im Grosshirn zwei Gruppen von Fasern angegeben werden, erstens die Projections- und zweitens die Associationsfasern. Die ersteren dienen dazu, die Hirnrinde mit der Peripherie zu verbinden, die letzteren verbinden die verschiedenen Stellen einer und derselben Hemisphäre oder symmetrische Stellen beider Hemisphären. Auch auf diesem Gebiete können wir, obwohl hier die Thatfachen anatomisch und psycho-physiologisch noch sehr gering sind, annehmen, dass das psychische Leben sich sehr wahrscheinlich in den Associationsbahnen abspielt auf Grund der contactartigen Verbindungen der Associationsneurone. Wir müssen uns die Verbindung verschiedener Stellen der Hirnrinde so vorstellen, dass die Zelle eines gewissen Gebietes der Hirnrinde ihren Nervenfortsatz zu einer anderen schickt, wo derselbe die hier liegenden Protoplasmafortsätze der Zelle umspinnt. Auch die beiden Hemisphären werden durch solche contactartige Verbindung der Neurone in Zusammenhang gebracht.

Man kann also auf Grund der Neuronenlehre, wenigstens in groben Zügen, die hauptsächlichsten physiologischen Functionen erklären.

Man kann hieraus entnehmen, dass das Neuron eine anatomische und eine physiologische Einheit bildet. Es entsteht nur eine andere Frage, die bis jetzt unentschieden geblieben ist, nämlich ob ein Neuron auch einheitlich functionirt, das heisst ob ein Neuron nur dann functioniren kann, wenn alle seine Bestandtheile intact sind, oder ob, wenn einer von den Bestandtheilen zugrunde geht, dann auch die ganze Neure zugrunde gerichtet wird. Zur Beantwortung dieser Frage muss man auf die Pathologie eingehen. Betrachten wir zunächst die Pathologie im Gebiet der Bewegungssphäre, so hat man gefunden, dass bei spinalen Amyotrophien die Vorderhornzellen zugrunde gehen und dass auch die motorischen Fasern oder die Nervenfortsätze dieser motorischen Zellen zugrunde gehen. Andererseits wissen wir, dass wenn eine Pyramidenfaser eine Trennung erfährt, eine secundäre Degeneration entsteht; das also zeigt, wenn in einem motorischen Neuron die Zelle zugrunde geht, andererseits wenn ein Nervenfortsatz an einer Stelle unterbrochen wird, so geht der periphere Theil derselben zugrunde, während der centrale Theil, der mit der Zelle verbunden ist, ganz bleibt. Darin besteht der Hauptkern des sogenannten Waller'schen Gesetzes. In der letzten Zeit aber wollte man dies Gesetz erschüttern. Man hat nämlich gefunden, dass bei den Amputationen, also wenn der Nervenfortsatz eigentlich zerstört wird, auch die motorische Zelle zugrunde ging. Nach dem Waller'schen Gesetz müsste man nun annehmen, dass wenn auch der Nervenfortsatz zugrunde geht, doch der centrale Theil der motorischen Faser erhalten bleibt. Man fand aber, dass auch dieser Theil mit zugrunde geht. Aber man hat sich diese scheinbare Abweichung vom Waller'schen Gesetz ganz anders erklärt. Marinresco meinte, dass wenn eine Amputation stattfindet, dann die Zelle keine functionellen Erregungen von der Peripherie mehr bekommt und dadurch zugrunde geht. Goldscheider hat diese Theorie verbreitet und sagt, diese Zelle geht zugrunde nicht nur weil sie keine functionelle Erregung von der Peripherie mehr bekommt, sondern auch ausserdem vom Centrum aus von den die Zelle umgebenden Nervenbahnen. Wenn man also diese Hypothese annimmt, so würde, wenn die motorische Zelle zugrunde geht und der centrale Theil der motorischen Faser ebenfalls, dies nicht da-

durch geschehen, dass hier die Degeneration von der Peripherie zum Centrum geht, sondern umgekehrt, dass zuerst die Zelle zugrunde geht, also erst das Centrale. Die Amputation erschüttert also nicht das Waller'sche Gesetz. Man könnte hiernach denken, dass der Hauptbestandtheil in einem Neuron der Zellkörper ist, und das hat auch Marie in seinen Vorlesungen über die Erkrankungen des Rückenmarks gesagt, dass Nervenfasern eigentlich nicht degeneriren können, wenn die Zelle, von der sie entspringen, intact ist, es sei zu viel Ehre, den Nervenfasern zuzumuthen, dass sie ganz primär degeneriren. Wenn wir diese Auffassung in die Neuronenprache übersetzen, würde es heissen, dass im Neuron der Zellkörper die Hauptfunction erfüllt. Es sind Thatfachen vorhanden, die das sehr wahrscheinlich machen und auf welche man bis jetzt sehr wenig Acht gegeben hat. Dr. Bregmann, am Institut von Obersteiner in Wien, hat nämlich folgendes nachgewiesen: wenn er den peripherischen Theil des Facialis durchschnitten hatte und das Thier kurz nach der Operation tödtete, sah er, dass dasjenige Stück des Facialis, welches beim Kern sitzt, degenerirt, während der Austrittsschenkel intact bleibt. Das ist sehr wichtig, denn frühere Beobachter würden den Process länger abgewartet haben, bis die ganze Faser degenerirt war, und dann gesagt haben, von der Stelle der Läsion geht eine aufsteigende Degeneration zur Zelle. Der Versuch von Bregmann beweist, dass zuerst die Zelle selbst degenerirt, und von da aus der centrale Theil. Auch Nissl hat nachgewiesen, dass schon 24 Stunden nach Ausreissung eines Nerven Veränderungen in der Zelle nachzuweisen sind. Auch Darkschewitsch in Moskau hat an Kaninchen gezeigt, dass wenn man rein motorische Fasern durchschneidet, die ganze Faser degenerirt und auch die Zelle selbst. Alle diese Thatfachen machen es sehr wahrscheinlich, dass das Neuron einheitlich functionirt und dass die Hauptrolle dem Zellkörper zukommt.

Auf dem sensiblen Gebiet wähle ich als Prüfstein der Neuronenlehre die Theorie von der Tabes. Die Hinterstrangdegeneration bei Tabes erklärte man sich meist, indem man zwei Theorien aufstellte. Die erste Theorie sagt, dass die Hinterstrangdegeneration bei Tabes ein primärer Process ist, und an der Spitze dieser Theorie steht Charcot und seine Schule. Eine andere Theorie sagt, dass die tabische Hinterstrangsdegeneration nichts anderes ist als ein secundärer Process, dessen primärer Sitz extramedullär sitzt, und diese Theorie hat Leyden zuerst 1863 veröffentlicht. Im Laufe der Zeit ist diese Leyden'sche Theorie mehr und mehr wahrscheinlich geworden. Zuerst hat das Experiment nachgewiesen, dass zwischen den hinteren Wurzeln und den hinteren Strängen ein enger Zusammenhang besteht (wenn man die hintere Wurzel durchschneidet, so degeneriren die Hinterstränge). Zweitens hat die Untersuchung pathologischer Fälle den Parallelismus zwischen der Erkrankung der hinteren Wurzeln und der im Rückenmark nachgewiesen, und drittens zeigt die Neuronenlehre, dass die Hinterstrangfaser und die hintere Wurzel und Spinalganglienzelle und die periphere sensible Nervenfasern nichts anderes darstellen, als ein einziges zusammenhängendes direktes sensibles Neuron. In der letzten Zeit ist eine neue Frage entstanden. Wenn wir annehmen, dass der primäre Sitz der tabischen Hinterstrangdegeneration auch extramedullär liegt, so fragt sich, wo eigentlich der Sitz liegt, ob in den peripherischen Nerven oder den Spinalganglien oder den hinteren Wurzeln. Hitzig sagt, dass es eine Erkrankung der hinteren Wurzeln, Marie dagegen, dass es eine Erkrankung der Spinalganglienzelle sei, dass diese zuerst erkrankt und später erst die Hinterstrangfasern und die peripherischen Nerven; in die Neuronenprache übersetzt, ergibt sich, dass nach Marie die Tabes eigentlich eine Erkrankung des sensiblen Neurons ist, wobei die Hauptrolle der Spinalganglienzelle zugeschrieben wird. Prüfen wir diese Theorie von Marie, so hat Wollenberg die genauesten Untersuchungen auf diesem Gebiet gemacht. Er hat 14 Fälle untersucht und überall Spinalganglienzellen alterirt gesehen, sagt aber, dass die Alterationen zu gering sind, um hierin den primären Sitz der Tabes annehmen zu dürfen. Die von Erb aufgestellte und von Strümpell angenommene Theorie zeigt aber, dass diese Deutung von Wollenberg doch nicht ganz einwandfrei ist. Erb sagt, dass eine motorische Zelle den grössten Einfluss auf die peripherischen Theile der Nervenfasern habe, nicht auf die centralen, dass also, wenn wir auch in einem Falle sehr grosse histologische Veränderungen im peripherischen Gebiet der motorischen Nerven sehen, trotzdem die motorische Zelle histologisch unter dem Mikroskop ganz normal erscheinen könne und dennoch schon krank sei. Auch bei Spinalganglienzellen kann man ebenso sagen, dass schon eine geringe Erkrankung derselben grosse Degenerationen in den Hintersträngen hervorrufen kann. Aber mikroskopisch können wir diese Veränderungen in den Zellen noch nicht feststellen. Diese Vermuthung ist auch von Oppenheim ausdrücklich betont worden.

Wenn diese Theorie richtig ist, können die Befunde von Wollenberg die Hinterstrangdegeneration sehr wohl erklären. Marie selbst aber sagt, dass die Untersuchungen der Spinalganglienzellen sehr verschieden sind und dass man dabei noch nicht zu bestimmten Resultaten kommen kann. Ich glaube, der Weg, dem wir folgen sollen, ist, dass wir sorgfältiger die Spinalganglienzellen untersuchen und den Parallelismus zwischen den Erkrankungen der Spinalganglienzellen und der Hinterstränge nachweisen, und dann, dass wir bei dem Experiment die Thiere erstens nur sehr kurze Zeit nach der Operation am Leben lassen (nur wenige Tage, um das Anfangsstadium der Degeneration festzustellen), zweitens sehr lange Zeit (ein Jahr und mehr) abwarten und erst dann die gefundenen Resultate mit den tabischen, die ja ebenfalls chronisch entstehen, in Vergleich ziehen. Ausser der Durchschneidung der peripheren Nerven und der hinteren Wurzeln müssen auch Versuche mit den spinalen Ganglien gemacht werden. Ich habe solche Experimente im Laboratorium von Prof. Mendel und von Prof. Gad angestellt, sie sind aber noch nicht abgeschlossen.

Was die Reflexbewegungen betrifft, so kann man sagen, sie können nicht mehr zustande kommen, wenn ein Neuron in der Neuronenkette zugrunde geht, und endlich im Gebiet der psychischen Vorgänge kann man sagen, dass wahrscheinlich bei psychischen Erkrankungen und schweren functionellen Nervenerkrankungen durch Circulationsstörungen und trophische Störungen zuerst die Structur der Zellen zugrunde geht und dann ihre Fortsätze auch verschiedene Umwandlungen und theilweise Vernichtung erfahren. Diese Zerstörung der contactartigen Verbindung der Associationsneurone kann dann zu verschiedenen psychischen Störungen führen. Bis jetzt hat man die Zellen bei den psychischen Erkrankungen wenig untersucht. Man hat hier die Golgi'sche Methode angewandt. Meine Modification zeigt klar die Protoplasma- und Achsencylinderfortsätze; sie giebt wenig Niederschlag und haltbare Präparate. Manche Collegen haben sie schon zu Untersuchungen im pathologischen Gehirn angewandt. Ramon y Cajal sagt, jede Epoche hat ihre Methoden, denen sie Fortschritte verdankt. Die Golgi'sche Methode hat sehr viel geleistet auf dem Gebiete der Anatomie und Physiologie, und ich hoffe, dass sie auch in das dunkle Gebiet der Pathologie des Nervensystems einen Lichtstrahl werfen wird.