

(Aus dem Neurologischen Institute der Universität Wien [Vorstand: Prof. O. Marburg].)

Physikalisch-chemische Untersuchungen am Nervensystem.

I. Mitteilung.

Quellung und Doppelbrechung der Markscheide.

Von

E. A. Spiegel,

Assistenten des Institutes.

(Eingegangen am 27. Juli 1921.)

Für die Untersuchung des physikalischen Zustandes der Gewebe bieten die optischen Methoden den Vorteil, daß sie eine Beobachtung gestatten, ohne die intra vitam, resp. im Augenblicke des Todes gegebenen Verhältnisse zu verändern. Speziell am Nervensystem scheint ihre Anwendung aussichtsreich, da die markhaltigen Nerven in ihrer Myelinscheide ein Gebilde von relativ starkem Doppelbrechungsvermögen besitzen. In den folgenden Arbeiten wird daher der Versuch unternommen, mittels der Untersuchung im polarisierten Lichte physikalisch-chemische Zustandsänderungen am Nerven zu studieren.

Die erste Frage, die beantwortet werden mußte, schien die, wie verhält sich der lebende markhaltige Nerv bezüglich seiner Doppelbrechung gegenüber dem toten, und weiter, welches sind die Ursachen seiner doppelbrechenden Eigenschaften, schließlich, was bedeutet eine Veränderung dieser Eigenschaft?

Die Doppelbrechung ist eine Eigenschaft des lebenden Nerven. Von den Objekten, an welchen die Beobachtung des lebenden Nerven versucht wurde, erwiesen sich Zunge, Schwimmhaut und Nickhaut des Frosches infolge relativen Reichtums an sonstigen stark doppelbrechenden Fasern (Bindegewebe, Muskel) ungeeignet. Eher gelang es manchmal, am ausgespannten Mesenterium des Frosches feine Fäserchen zu finden, die zwischen gekreuzten Nicols in der Richtung parallel zur optischen Achse eines untergelegten Gipsplättchens Rot I. Ordnung die Interferenzfarbe Gelb I. Ordnung, in der dazu vertikalen Richtung Blau II. Ordnung gaben. Mit Sicherheit läßt sich dagegen am Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat zeigen, daß der für den elektrischen Strom noch deutlich erregbare Nerv dieselbe Doppelbrechung hat wie der abgestorbene. Es gelingt leicht, den mit der Unterschenkelmuskulatur

noch in Verbindung stehenden Nerven in genügend feine Bündel zu zerzupfen, so daß deutlich deren Doppelbrechung beobachtet werden kann, während die gleichzeitige Reizung dieser Bündel durch die darunterliegenden, am Objektträger fixierten Elektroden die Erregbarkeit des Präparates beweist. Damit ist die Möglichkeit gegeben, die Doppelbrechung des lebenden Nerven und ihre Veränderung durch verschiedene Eingriffe zu studieren.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, was Änderungen der Doppelbrechung bedeuten. Sie hängt innig zusammen mit der Frage nach der Art und der Ursache der Anisotropie des markhaltigen Nerven. Die Untersuchungen von Klebs¹⁾, Ebner²⁾, Ambronn³⁾, Göthlin⁴⁾ haben erwiesen, daß das Nervenmark nur scheinbar optisch negativ ist, wie Valentin⁵⁾ glaubte, denn Querschnitte durch den markhaltigen Nerven zeigen ein positives Kreuz [blau in der Richtung der kürzeren Achse der Fresnelschen Schnittellipse des Gipsplättchens, also in der Paragonallage⁶⁾, gelb in der darauf normalen Epigonallage]. Es ergibt sich also, daß die Markscheide positiv doppelbrechend ist, die optischen Achsen liegen im Querschnitt radiär, senkrecht zur Längsachse des Nerven. Eine Ebene, welche durch die Längsachse der Nervenfasern gelegt wird, steht senkrecht zu den Querschnittsebenen, in welchen die optischen Krystallachsen liegen, sie schneidet diese Ebenen in Geraden, die normal zur Längsrichtung der Markscheide stehen. Liegt demnach die Markscheide parallel zur kürzeren Achse der Fresnelschen Schnittellipse des Gipsplättchens, so stehen die für das Zustandekommen des mikroskopischen Bildes in Betracht kommenden, zur Ebene des Gipsplättchens parallel liegenden optischen Achsen normal zur Längsachse der Markscheide und damit zur kürzeren Achse der Fresnelschen Schnittellipse des Gipsplättchens und täuschen so eine negative Brechung der Markscheide vor.

Als jenen Teil der Markscheide, welcher als Träger der Doppelbrechung zu betrachten ist, müssen wir lecithinähnliche Substanzen ansprechen. Schon Ebner⁷⁾ wies darauf hin, daß das Protagon wegen seiner geringen Löslichkeit in kaltem Äther nicht die gesuchte Substanz sein könne. Ambronn⁸⁾ zeigte, daß Cholesterin bei Aufstreichen auf

1) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **32**, 1865.

2) Ebner, V., Untersuchungen über die Ursachen der Anisotropie. Leipzig 1882.

3) Ber. d. sächs. Akad., math.-physik. Klasse. Leipzig 1890.

4) loc. cit.

5) Die Untersuchung der Tier- und Pflanzengewebe im polaris. Licht. Leipzig 1861.

6) Ich folge der Nomenklatur Göthlins (Kungl. Svenska Vetenskaps Akad. Handlingar **51**, H. 1. 1913); bzgl. der sonstigen, die Doppelbrechung betreffenden Begriffe siehe Schaffer (Vorlesungen über Histologie. Leipzig 1920).

7) loc. cit.

8) loc. cit.

eine Glasplatte in bestimmter Richtung optisch positiv, Lecithin dagegen optisch negativ wird. Aus Lecithin, nicht aber aus Cholesterin kann man durch Zusatz von Wasser ähnliche Myelinfiguren erhalten wie aus markhaltigen Nervenfasern. Diese Myelinfiguren geben über einem Gipsplättchen Rot I. Ordnung ebenso wie die markhaltigen Nerven ein lebhaftes Gelb I. in der Additions-, Blau II. in der Subtraktionsrichtung. Ambronn¹⁾ kommt daher ähnlich wie Gad) und Heymans²⁾ zu dem Schlusse, daß das Lecithin der im Nervenmark vorhandene, optisch wirksame Körper sei.

Neuerdings hat Göthlin³⁾ an den aus der weißen Substanz des Ochsengehirns dargestellten Substanzen untersucht, welcher Körper die Anisotropie der Markscheiden bedingt. Er findet, daß die für den Markscheideninhalt charakteristische Myelinbildung von Glycerophosphatiden ausgeht und keine andere organische Substanz als Glycerophosphatide neben Wasser anwesend zu sein braucht, um die charakteristische Doppelbrechung zustande kommen zu lassen. Es ist nach ihm wahrscheinlich, daß es vor allem das Ölsäureradikal ist, welches die myelogenen Eigenschaften in das Lecithinmolekül einführt.

Als Ursache der Anisotropie der in die Markscheide eingelagerten Glycerophosphatide kommen 2 Möglichkeiten in Betracht, ihre krystallinische Struktur oder das Vorhandensein bestimmt orientierter Druck- oder Zugkräfte. Klebs⁴⁾, Kühne⁵⁾ knüpften an die Vorstellung Ehrenbergs⁶⁾ und Naegelis⁷⁾ an, daß die organisierten Substanzen aus krystallinischen Molekülaggregaten (Micellen) bestehen, und führten die Doppelbrechung des markhaltigen Nerven auf die Einlagerung kleinster, krystallinischer, radiär angeordneter Teilchen zurück. Ebner⁸⁾ der den Einfluß wechselnder Druck- und Zugwirkung auf die Doppelbrechung von Sehnen, Muskeln und Nerven zeigte, greift auf die Vorstellung Brewsters⁹⁾ zurück und sieht die in den Geweben vorhandenen Druck- und Zugkräfte als Ursache der Anisotropie an. Die Spannungshypothese ist zwar in ihrer ursprünglichen Form nicht haltbar und die Anisotropie kann nicht auf Spannungen zurückgeführt werden, welche auf Gegenwirkung großer Massenbezirke der Substanz beruhen, da die organisierten Substanzen, z. B. durch Spannung doppelbrechend gewordener Leim, weitgehend zerkleinert werden können, ohne daß ihre

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1890, S. 530.

³⁾ loc. cit. ⁴⁾ loc. cit.

⁵⁾ Kühne, Lehrb. d. physiol. Chemie. Leipzig 1868.

⁶⁾ Monatsber. d. preuß. Akad. Berlin 1849, S. 60.

⁷⁾ Zit. bei Ebner.

⁸⁾ loc. cit.

⁹⁾ Philos. Transact. Roy. Society of London 1816, **1**, 315. — Proc. Roy. Soc. of Edinburgh, **20**, 535. 1853.

Doppelbrechung verschwindet. Daher modifiziert Ebner¹⁾ die Spannungshypothese dahin, daß er an den Elementarteilchen wirkende Druck- und Zugkräfte annimmt, welche die Anisotropie der organisierten Substanz erklären könnten. Welchen Ursprungs diese Kräfte sind, läßt sich natürlich schwer sagen; Ebner¹⁾ denkt an die Zug- und Druckwirkungen der wachsenden Elementarteilchen, an Spannungen, bedingt durch die Art, wie die Masse der Molekülkomplexe vermehrt wird (intussusceptionell oder appositionell). Speziell für das Nervenmark erwächst dieser Vorstellung die Schwierigkeit, daß bei Annahme eines intussusceptionellen Wachstums der Markscheide erwartet werden müßte, daß das Mark optisch zweiachsig ist, wie Ebner¹⁾ selbst hervorhebt. Nur wenn man mit Ebner¹⁾ die weitere Hypothese macht, daß die Zahl der sich einlagernden Teilchen von den Widerständen beeinflusst wird, welche sich der Einlagerung entgegensetzen, kommt man über diese Schwierigkeit hinweg. Denn dann würde der Widerstand für die Einlagerung der Teilchen in der tangentialen Quer- und Längsrichtung nicht mehr verschieden sein und ein optisch einachsiges Gebilde resultieren können. Diese Schwierigkeiten, welche sich der Anwendung der Ebnerschen Hypothese auf die Markscheide entgegenstellen, fallen hinweg, wenn wir unter Beibehaltung des wesentlichen Kerns dieser Lehre, nämlich, daß die Druck- und Zugwirkungen an den Elementarteilchen angreifen, uns nur von der Art dieser Kräfte eine andere Vorstellung machen. Das Nervenmark zeigt bekanntlich dieselben optischen Eigenschaften wie in der Markscheide, auch wenn es aus derselben ausgeflossen ist. Im letzteren Falle können an ihm wohl nicht mehr die durch intussusceptionelles Wachstum entstandenen Kräfte wirken, wohl aber müssen Kräfte vorhanden sein, welche die „Myelinfiguren“ in ihren seit Virchow²⁾ bekannten, charakteristischen Formen erhalten. Quincke³⁾ hat an künstlich erzeugten Seifengallerten gezeigt, daß Myelinformen sich im polarisierten Lichte analog wie schrumpfende und quellende Leimgallerte verhalten, ihr optisches Verhalten also auf Druck- und Zugwirkungen zurückzuführen ist. Jene Kräfte, welche die charakteristische Form der Myelinschläuche bedingen, müssen in engstem Zusammenhange mit jenen molekularen Anziehungskräften stehen, welche die Oberflächenspannung an der äußeren Grenzfläche bedingen, sie müssen mithin senkrecht zur Oberfläche gegen die Zentralachse der Markschläuche gerichtet sein. Die Annahme, daß diese radiär zur Längsachse gerichteten Kräfte es sind, deren Wirkung auf die Elementarteilchen die Doppelbrechung des Nervenmarks bedingt, würde es verständlich machen, daß die optischen Achsen am Nervenquer-

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Siehe bei Göthlin.

³⁾ Ann. d. Physik u. Chemie, IV. Folge, **14**, 849. 1904; **15**, 1. 1904.

schnitt radiär, also vertikal zur Oberfläche des Markes stehen. Daß das Mark positiv doppelbrechend ist, steht mit der Annahme der Entstehung dieser Doppelbrechung durch einen von der Oberfläche gegen das Zentrum gerichteten Druck nicht in Widerspruch, nachdem Ambonn¹⁾ am Lecithin gezeigt hat, daß dieses durch Ausstreichen in einer bestimmten Richtung auf einer Glasplatte, also durch Zugwirkung, entsprechend dieser Richtung optisch scheinbar negativ wird, woraus sich ergibt, daß es auf Druck entgegengesetzt reagiert, also in der Druckrichtung positiv doppelbrechend werden muß.

Wir kommen also zur Vorstellung, daß die optische Anisotropie des Nervenmarks durch radiär gerichtete Druckkräfte bedingt wird, welche mit der durch die molekulare Attraktion bedingten Oberflächenspannung in enger Beziehung stehen.

Von den Einwänden, welche gegenüber der Spannungshypothese erhoben wurden, ist dem von Ambonn¹⁾, daß sie nicht erklärt, warum durch Alkohol-Ätherbehandlung Verlust der Doppelbrechung eintritt, wohl unschwer zu begegnen. Bei längerer Einwirkung wirken diese Substanzen lösend auf Glycerophosphatide der Markscheide, entfernen also das wirksame Substrat der Doppelbrechung. Bei kurzdauernder Einwirkung handelt es sich aber, wie in der zweiten Mitteilung noch näher zu zeigen sein wird, um einen reversiblen Prozeß, der sich wohl mit der Änderung der Oberflächenspannung des Lecithins durch die erwähnten Substanzen in Beziehung bringen läßt.

Neuerdings vertritt wieder Göthlin²⁾ die Anschauung einer kristallinen Struktur des Markscheideninhalts, allerdings sieht er in ihm, der Vorstellung O. Lehmanns³⁾ folgend, einen flüssigen Mischkristall. Diese Vorstellung erscheint mir aber mit der Spannungshypothese in der hier vorgebrachten Form nicht so unvereinbar, wie es auf den ersten Blick scheinen mag. Betont ja Göthlin²⁾ selbst, daß die Myelinformen, solange sie wohl abgegrenzte Bildungen darstellen, unter dem Einfluß der komprimierenden Kräfte stehen müssen, die infolge der Kohäsion von ihrer Oberflächenschichte ausgehen. Er findet auch in Übereinstimmung mit älteren Befunden, insbesondere Ambonn¹⁾, daß die myelinogenen Glycerophosphatide bei der Einwirkung von Druck- und Zugkräften sich entgegengesetzt wie Glas und Gelatine verhalten. Er kommt also selbst zur Vorstellung, daß die an Wasser gebundenen Glycerophosphatide innerhalb der Markscheide unter dem Einfluß eines auf der Kohäsionskraft beruhenden Oberflächendrucks stehen, der radiär gerichtet ist, so daß sich ihre optische Achse radiär zur Achse dieser Nervenfasern einstellt. Ob man eine kristalli-

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Ann. d. Physik, IV. Folge, **16**, 160. 1905; Biochem. Zeitschr. **63**, 74. 1914.

nische Struktur annimmt, die in diesem Falle so klein ist, daß sie durch unsere optischen Hilfsmittel nicht aufgelöst werden kann, oder nicht, scheint mir von geringerer Bedeutung. Das Wesentliche scheint vielmehr die Tatsache, daß innerhalb der Markscheide am Querschnitt radiär zur Längsachse gerichtete Druckkräfte vorhanden sein müssen, denn ohne die Existenz dieser Kräfte kann man, auch bei Annahme einer krystallinischen Struktur, die dauernde Anisotropie der Markscheide nicht erklären.

Die Doppelbrechung der Markscheide kann demnach auf zweierlei Weise verändert werden: durch chemische Prozesse, die an den Glycerophosphatiden angreifen, oder durch physikalische Zustandsänderungen, welche die in der Markscheide wirksamen, radiär zur Längsachse gerichteten Druckkräfte ändern.

Die Wirkung der Quellung ist ein Beispiel für das Parallelgehen der chemischen mit der physikalischen Zustandsänderung. Rein chemisch betrachtet, ist die Quellung durch die Aufnahme von Wasser, wenn auch in lockerer, leicht reversibler Bindung charakterisiert, physikalisch äußert sie sich in einer Volums- und Oberflächenveränderung, welche mit gleichzeitiger Veränderung der Druck- und Zugkräfte einhergehen muß. Diese Wirkung kann am einfachsten an einem Lecithintropfen studiert werden, dem man einen Tropfen destillierten Wassers zusetzt. Das Auftreten der bekannten schlauchförmigen Auswüchse ist nichts anderes als der Ausdruck der Oberflächenvergrößerung, was also gleichbedeutend ist mit einer Abnahme jener Kräfte, die den Lecithintropfen in der Kugelform zusammenzuhalten suchen¹⁾. Tatsächlich zeigt sich auch die zu erwartende Abnahme der Anisotropie des Nervenmarks bei der Quellung.

Die Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, daß der N. ischiadicus normaler, ausgewachsener Ratten intra vitam gleich nach der Tötung des Tieres durch Herzstich auspräpariert und in physiologischer NaCl-Lösung zerzupft wurde. Nachdem alle Teile in physiologischer NaCl-Lösung suspendiert, im polarisierten Licht untersucht und ihre gleichstarke Doppelbrechung festgestellt war, wurden die zerzupften Fasern zum Teil in die physiologische NaCl-Lösung zurückgebracht, zum Teil auf die Untersuchungsflüssigkeiten verteilt, so daß man nach verschiedenen Zeiten immer die Wirkung der Untersuchungsflüssigkeit mit der der physiologischen NaCl-Lösung vergleichen kann. Die neuerliche Untersuchung der Fasern wurde immer in einem Tropfen der betreffenden Flüssigkeit vorgenommen. Die Farbdifferenzen erwiesen sich in der Epigonallage des Nerven, welche die

¹⁾ Manche Autoren [vgl. Ostwald²⁾] erwägen auch die Wirkung besonderer Extensionskräfte.

²⁾ Grundriß der Kolloidchemie. Dresden 1909.

Additionsfarben zeigt, deutlicher ausgeprägt als in der Paragonallage, weshalb vor allem die erstere in den folgenden Tabellen beschrieben werden soll. Um sicher immer Fasern gleicher Dicke miteinander zu vergleichen, wurde ein Okularmikrometer verwendet, dessen Teilstriche gleichzeitig die Richtung der optischen Achse des Gipsplättchens angaben. Die meisten Untersuchungen wurden bei schwachen Vergrößerungen (30—80fach) ausgeführt. Einige Versuche seien in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I. Quellung.

Untersuchungsflüssigkeit	Dauer der Einwirkung der Untersuchungsflüssigkeit	Optisches Verhalten in	
		Paragonallage	Epigonallage
Ausgangsmaterial in physiologischer NaCl-Lösung	einige Minuten	Hellgelb I	Blau II
Aqua destillata	6 Stunden	Aufhebung der Doppelbrechung	
	17 "	} Einzelne Fasern zeigen Umkehrung der Doppelbrechung	
	19 "		
	90 "		
0,3 % NaCl	6 Stunden		Purpur I

Es zeigt sich demnach, daß die Markscheide bei fortschreitender Quellung in destilliertem Wasser oder in hypotonischer Salzlösung ihre Anisotropie einbüßt, ja daß diese Doppelbrechung schließlich ihren Charakter ändert und entgegengesetzten Charakter annimmt.

Die Tatsache der Abnahme der Doppelbrechung im Zustande der Quellung steht im Einklang mit analogen Befunden am Bindegewebe, an Sehnen und am Muskel [W. Müller¹⁾, Brücke²⁾, Nasse³⁾, Ebner⁴⁾, Engelmann⁵⁾]. Wir müssen schließen, daß während der Quellung die Druckkräfte in der Markscheide, welche deren Anisotropie bedingen, abnehmen. Es wurde schon früher angeführt, daß ein Lecithintropfen bei Berührung mit destilliertem Wasser allseitig seine Oberfläche zu vergrößern sucht. Es müssen also bei der Bindung von Wasser an die Glycerophosphatide der Markscheide Kräfte auftreten, die jenen entgegenwirken, welche die ursprüngliche Anisotropie bedingen. Das schließliche Auftreten einer schwach positiven Doppelbrechung scheint darauf zurückzuführen zu sein, daß die Glycerophosphatide

¹⁾ Zeitschr. f. rationelle Medizin. 3. Reihe. 10, 43. 1861.

²⁾ Denkschr. d. Wien. Akad. d. Wissensch. Math.-naturw. Klasse. 15, 1858.

³⁾ Nasse, O., Zur Anatomie u. Physiol. d. quergestreiften Muskelsubstanz. Leipzig 1882.

⁴⁾ loc. cit.

⁵⁾ Sitz.-Ber. d. preuß. Akad. 1906, S. 694.

in optisch positiver Substanz eingebettet sind, deren relativ schwaches Brechungsvermögen normalerweise von dem viel stärkeren der Glycerophosphatide überdeckt wird, wie es sich schon Ambrohn¹⁾ vorstellte, der die Umkehrung der Doppelbrechung nach Ätherextraktion des Myelins beobachtete, teils darauf, daß die positive Doppelbrechung der Neurofibrillen hervortritt. Daß der neurofibrilläre Apparat optisch positiv doppelbrechend ist, geht schon daraus hervor, daß die marklosen Nervenfasern von Embryonen optisch positiv sind [Valentin²⁾], sie ist neuerdings durch die Untersuchungen von Göthlin³⁾ nahegelegt, während Apáthy⁴⁾ noch die Anisotropie der Nervenprimitivfibrillen leugnet.

Man könnte einwenden, daß die Herabsetzung der Doppelbrechung nach längerer Einwirkung von Wasser auf einer Zerstörung der lecithin-ähnlichen Substanz beruht, nachdem wir ja wissen, daß diese Substanzen bei längerer Berührung mit Wasser zerlegt werden [vgl. J. Bang⁵⁾]. Die leichte Reversibilität des Prozesses beweist, daß es sich um eine physikalische Zustandsänderung und nicht um einen chemischen Abbau handelt. Denn ebenso wie die verschiedenen Phasen der Quellung der Markscheide kann im polarisierten Licht auch die Rückbildung dieses Prozesses verfolgt werden. Eine Entquellung wird bewirkt durch konzentrierte (kalt gesättigte) NaCl-Lösung, Glycerin, konzentrierte Formollösungen (vgl. Tab. II).

Daß die Wirkung dieser verschiedenen Flüssigkeiten prinzipiell die gleiche ist, nämlich einfach auf Entziehung des locker gebundenen Wassers beruht, geht daraus hervor, daß man durch einfaches Verdunstenlassen die gleiche Rückkehr der Doppelbrechung erzeugen kann.

Die leichte Reversibilität der Quellung legt ihre große Bedeutung in der Physiologie und Pathologie nahe. Reichardt⁶⁾ hat bekanntlich zuerst die Bedeutung der Hirnschwellung in der Pathologie der Psychosen erkannt und die scharfe Abgrenzung dieses Begriffs vor allem vom Ödem durchzuführen versucht. Als Hirnschwellung haben wir nach ihm einen Sammelbegriff für solche Volumsvermehrungen des Gehirns zu verstehen, welche nicht Folge von Hyperämie, von Anwesenheit freier Flüssigkeit sind, welche auch nicht durch Geschwulstbildungen oder Entzündungen restlos erklärt werden können. Die Hirnschwellung unterscheidet sich nach ihm vom Hirnödem durch das Fehlen freien Organwassers. Man muß sich also vorstellen, daß die Volumsvergröße-

¹⁾ loc. cit.

²⁾ loc. cit.

³⁾ loc. cit.

⁴⁾ Biol. Zentralbl. **9**, 625. 1889.

⁵⁾ Biochemie der Zellipoide in *Ergebn. d. Physiol.* **6**. 1907.

⁶⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. **3**, 1. 1911; *Allg. Zeitschr. f. Psych.* **75**, 34. 1919.

Tabelle II. Reversibilität der Quellungswirkung.

		Dauer der Einwirkung	Epigonallage
Vers. I	Ausgangsmaterial in physiol. NaCl-Lösung . .	einige Min.	blau II
	Aqua destill.	1 Tag	fehlende Doppelbrechung
	Konzentrierte (kalt gesättigte) NaCl-Lösung	3 Tage	purpur I-violett I
Vers. II	Ausgangsmaterial in physiol. NaCl-Lösung . .	einige Min.	blau II
	Aqua destill.	17 Stunden	fehlende Doppelbrechung
	Glycerin	1 Stunde	indigo I
Vers. III	Ausgangsmaterial in physiol. NaCl-Lösung . .	einige Min.	blau II
	0,32% NaCl-Lösung . .	102 Stunden	tiefrot I
	30% Formol	2 Tage	indigo I-violett I
Vers. IV	Ausgangsmaterial in physiol. NaCl-Lösung . .	einige Min.	blau II
	Aqua destill.	1 Tag	fehlende Doppelbrechung
	Verdunstenlassen . . .	einige Min.	blau II

rung des Gehirns vor allem durch Flüssigkeitsaufnahme in die Substanz des Gehirns, durch intravitale Quellungsvorgänge zustande kommt.

Der Nachweis dieser Zustände und das Studium ihrer Entstehungsbedingungen ist bisher nur mit Hilfe der Wägungsmethoden möglich, Methoden, die eine genauere Differenzierung, welche Gewebelemente an der Quellung beteiligt sind, vor allem aber ein Studium des feineren Mechanismus dieser Prozesse und ihre Abtrennung vom Ödem nicht ermöglicht haben. So bezweifelt beispielsweise Reichardt¹⁾, ob die von Pötzl und Schüller¹⁾ als Hirnschwellung angesprochenen Fälle nicht vielmehr Hirnödem waren. Auch die bisherigen mikroskopischen Befunde bei der Hirnschwellung sind ungenügend, ein für die Hirnschwellung charakteristischer histologischer Befund ist bisher nicht bekannt. Die amöboide Glia, welche von Alzheimer²⁾ zum Verständnis der Pathogenese der Hirnschwellung herangezogen wurde, kann deren Entstehung wohl nur zum Teil erklären und wurde auch ohne nachweisliche Hirnschwellung gefunden.

Die Tatsache, daß Quellung der Markscheide mit einer Abnahme resp. Umkehrung ihrer Doppelbrechung einhergeht, scheint uns ein Mittel in die Hand zu geben, um die Abtrennung der Hirnschwellung vom Hirnödem schärfer durchzuführen und festzustellen, ob und inwie-

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **3**, 1910.

²⁾ Nissls Arbeiten **3**, 401.

fern eine vorhandene Volumsvermehrung auf Quellung der Markscheide zurückzuführen ist. Meint ja Reichardt¹⁾ selbst, daß unter den Begriff der Hirnschwellung verschiedenartige Vorgänge fallen, deren Gemeinsames nur die Volumsvergrößerung des Gehirns ist. Inwiefern in einem bestimmten Falle tatsächlich Quellungsvorgänge beim Zustandekommen der Hirnschwellung beteiligt sind, wird sich voraussichtlich durch Bestimmung der Doppelbrechung der Markscheide entscheiden lassen. Weiterhin gewinnen wir aber damit auch eine Methode, um die Entstehungsbedingungen der Hirnschwellung näher zu analysieren.

So wurde insbesondere in Anlehnung an die Theorien Martin Fischers²⁾ die Säuerung des Organismus, also die Vermehrung der H⁺-Ionen, als ein ursächliches Moment bei der Entstehung der Hirnschwellung vermutet [z. B. Klose und Vogt³⁾], Pötzl und Schüller⁴⁾]. J. Bauer⁵⁾ konnte seinerzeit wahrscheinlich machen, daß diese Vermutung nicht zutrifft. Er studierte die Gewichtszunahme von Rückenmarks- bzw. Gehirnstückchen in verschiedenen Flüssigkeiten nach verschiedenen Zeiten und fand, daß die Gewichtszunahme in Säuren von einer Normalität über $5 \cdot 10^{-10}$ n geringer war als bei gleichlanger Einwirkung von destilliertem Wasser. Im Anschluß an die Untersuchungen von Porges und Neubauer⁶⁾, die fanden, daß Lecithinsuspension durch Säure ausgeflockt wird, und jene von Handovsky und Wagner⁷⁾, welche die innere Reibung von Lecithinemulsion durch Säurezusatz abnehmen sahen, führt er diese Erscheinungen auf die entquellende Wirkung der Säure auf das Lecithin zurück. Die ausnahmsweise beobachtete Quellungsförderung durch Säure (bei niedriger Konzentration) erklärt er damit, daß bei dem im Nervengewebe vorhandenen Gemenge von Kolloiden und Eiweißkörpern nicht immer die Lipoide überwiegen müssen, und denkt, ob bei diesen minimalen Konzentrationen nicht vielleicht die Wirkung der Säuren auf Eiweißkörper den Ausschlag geben. Tatsächlich findet man auch unter seinen Kurven einige, welche zeigen, daß bei steigendem Säurezusatz ein Maximum des Quellungsvermögens überschritten wird, ähnlich wie wir es von der Wirkung von Säuren auf Eiweiß kennen.

Bauer⁸⁾ hat auch selbst, auf eine Bemerkung Liesegangs⁹⁾ hin, seine ursprüngliche Schlußfolgerung, daß Säuren entquellend auf Nerven-

¹⁾ loc. cit.

²⁾ M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910.

³⁾ Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **69**, 1910.

⁴⁾ loc. cit.

⁵⁾ Arb. aus der Neurolog. Instit. Wien. **19**, 87. 1911.

⁶⁾ Bioch. Zeitschr. **7**, 152. 1908.

⁷⁾ Bioch. Zeitschr. **31**, 32. 1911.

⁸⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **13**, 498. 1912.

⁹⁾ Ergebn. d. Neurol. u. Psychiatr. **7**, 157. 1912.

gewebe wirken, dahin modifiziert, daß Säure die Quellbarkeit des Nervengewebes gegenüber Wasser herabsetzt. Einem weiteren Einwand des letztgenannten Autors, daß seine Untersuchungen sich nur auf totes Material beziehen, sucht er damit zu begegnen, daß sich aus den Tabellen von Hooker und Fischer¹⁾, die an frisch abgestorbenem Material arbeiteten, anscheinend ebenfalls ergab, daß Nervengewebe in Säure über $5 \cdot 10^{-4}n$ weniger stark als in Wasser quelle. Schließlich glaubt Bauer, daß dieselbe Gesetzmäßigkeit wie für die exogene Säuerung auch bei endogener Säuerung, d. h. also bei Bildung der Säure aus dem Gewebe selbst, gelte, weil die Beobachtungen Reichardts²⁾, sowie Murachis³⁾ ergeben, daß die Quellbarkeit des Gehirns mit der seit dem Tode verstrichenen Zeit abnimmt, post mortem aber die „endogen“ bedingte Acidität des Gehirns zunimmt. Immerhin muß aber Bauer⁴⁾ gestehen, daß die von ihm angewendete Wägungsmethode nur über die Quellungsbedingungen des toten Nerven Aufschluß gibt, und auch die von ihm zitierten Untersuchungen von Hooker und Fischer¹⁾ beziehen sich auf abgestorbenes Gewebe. Er muß darum die Frage offen lassen, wie die Verhältnisse intra vitam liegen. Mittels der von

Tabelle III. Säurewirkung.

	Dauer der Einwirkung	Epigonallage
$n \text{ H}_2\text{SO}_4$. . .	16 Stunden	blau II
$n/2 \text{ H}_2\text{SO}_4$. . .	16 "	"
$n/4 \text{ H}_2\text{SO}_4$. . .	16 "	violett
$n/10 \text{ H}_2\text{SO}_4$. .	16 "	"
$n \text{ HNO}_3$. . .	24 .	blau II
$10^{-1} n \text{ HNO}_3$.	24 "	"
$10^{-2} n \text{ HNO}_3$.	24 "	indigo II
$10^{-3} n \text{ HNO}_3$.	24 "	indigo II-violett I
$10^{-4} n \text{ HNO}_3$.	24 "	violett
$10^{-5} n \text{ HNO}_3$.	24 "	fast Aufhebung
		} durch Trock-
		nen reversib.
$10^{-1} n \text{ HCl}$. .	$1\frac{1}{2}$ "	blau II-indigo II
$10^{-2} n \text{ HCl}$. .	$1\frac{1}{2}$ "	indigo II
$10^{-4} n \text{ HCl}$. .	$1\frac{1}{2}$ "	tiefrot I
$10^{-5} n \text{ HCl}$. .	$1\frac{1}{2}$ "	fast Aufhebung
$10^{-1} n \text{ HCl}$. .	$17\frac{1}{2}$ "	blau II-indigo II
$10^{-2} n \text{ HCl}$. .	$17\frac{1}{2}$ "	purpur I-tiefrot I
$10^{-4} n \text{ HCl}$. .	$17\frac{1}{2}$ "	rot I
$10^{-5} n \text{ HCl}$. .	$17\frac{1}{2}$ "	Aufhebung
		} durch Trocknen
		reversibel

¹⁾ Zeitschr. f. Chemie u. Industrie d. Kolloide, **10**, 283. 1912.

²⁾ loc. cit.

³⁾ Arb. a. d. Wiener Neurol. Institut **19**, 327. 1912.

⁴⁾ loc. cit.

uns angewendeten optischen Methode gelingt es unschwer, diese Frage zu beantworten, soweit es sich um das Quellungsvermögen der Markscheide handelt.

Zuerst wurde zum Vergleich mit den Resultaten Bauers¹⁾ die Wirkung der Säure auf die Quellung des abgestorbenen Nerven studiert. Die Resultate sind im Prinzip konform jenen Bauers, indem bei steigender Säurekonzentration die Abschwächung der Doppelbrechung, also die Quellung des Marks geringer wird, wobei natürlich betont werden muß, daß unsere Beobachtung sich nur auf die Glycerophosphatide der Markscheide als dem die optische Anisotropie beherrschenden Faktor bezieht (vgl. Tab. III).

Die Untersuchung des noch erregbaren Nerven wurde so vorgenommen, daß Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparate vom Frosch angefertigt, die Sehne des Muskels an einem Korkstöpsel aufgehängt wurde, der eine breithalsige, die Untersuchungsflüssigkeit enthaltende Flasche verschloß. Die Länge des Fadens, welcher den Muskel trug, wurde so

Tabelle IV. Säurewirkung am Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat.

Untersuchungsflüssigkeit: 50 cem 4 fach verdünnte Ringerlösung +	Dauer der Einwirkung	Erregbarkeit des Nervus ischiadicus	Epigonallage
5 cem Aqua destill. . . .	3 ^h	+	blau II-indigo II
5 " $\frac{1}{5}$ n HCl	3 ^h	negativ bis auf den proximalsten, aus der Flüssigkeit ra- genden Anteil	violett
5 " n HCl	3 ^h	negativ	indigo
5 " 2 n HCl	3 ^h	"	indigo-violett
5 " Aqua destill. . . .	6 ^h	+	indigo II-violett
5 " 10^{-5} n HCl	6 ^h	+	" "
5 " 10^{-4} n HCl	5 ^h 45'	+	" "
5 " 10^{-3} n HCl	5 ^h 45'	+	" "
5 " 10^{-2} n HCl	5 ^h 15'	+	" "
5 " 10^{-1} n HCl	5 ^h 15'	spurweise	violett
5 " $\frac{1}{2}$ n HCl	5 ^h 15'	—	violett-purpur
5 " n HCl	5 ^h 15'	—	" "
5 " 2 n HCl	6 ^h	—	indigo II
10 " Aqua destill. . . .	3 ^h 15'	+	indigo-violett
10 " 10^{-1} n HCl	3 ^h 15'	—	violett-purpur
10 " n HCl	3 ^h 15'	—	indigo-violett
10 " 2 n HCl	3 ^h 15'	—	" "
10 " Aqua destill. . . .	5 ^h	—	violett
10 " 10^{-1} n HCl	5 ^h	—	violett-purpur
10 " n HCl	5 ^h	—	indigo II-violett
10 " 2 n HCl	5 ^h	—	" "

¹⁾ loc. cit.

gewählt, daß der Muskel selbst über der Flüssigkeit suspendiert war und nur der Nerv in diese tauchte (ähnliche Anordnung bei *Urano*, Zeitschr. f. Biol. 50, 459. 1908). Nach verschieden langer Zeit, während der sich die Präparate im Kühlschrank befanden, wurden Lichtbrechungsvermögen und Reizbarkeit des N. ischiadicus in der eingangs beschriebenen Weise geprüft. Ein Teil der Versuche ist in der linksstehenden Tabelle zusammengestellt.

Es zeigt sich demnach beim Versuch am Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat, daß wohl eine Zone vorhanden ist, innerhalb welcher der Säurezusatz in geringem Grade quellungsfördernd wirkt, daß aber diese Zone der Säurekonzentration schon in den Beginn jenes Bereiches fällt, in dem durch den Säurezusatz die Lebensfähigkeit des Nerven vernichtet wird (soweit aus der Erregbarkeit des Nerven geschlossen werden kann). Bei weiterem Säurezusatz nimmt wieder die Quellung der Markscheide ab, ein Verhalten, das aber schon den nicht mehr erregbaren Nerven betrifft. Innerhalb der Grenze der erhaltenen Erregbarkeit konnte dagegen durch Säurezusatz kein sicherer Unterschied gegenüber der Wirkung der bloß durch destilliertes Wasser verdünnten Ringerlösung auf die Quellung der Markscheiden festgestellt werden.

Um auch die von M. Fischer¹⁾ geübte Methode der „endogenen Säuerung“ anzuwenden und die Wirkung von im Gewebe *intra vitam* entstehender Säure zu studieren, wurden Frösche nach dem Vorgang von M. Fischer mit Urannitrat vergiftet. *Araki*²⁾ hat bekanntlich gezeigt, daß es bei Sauerstoffmangel zu Milchsäureausscheidung im Urin kommt, und Fischer fand, daß Sauerstoffmangel erzeugende Gifte, welche exzessive Bildung von Säuren im Gefolge haben sollen (Morphium, Strychnin, Cocain, Arsen, Uranylsalze), bei Fröschen zu einer Wasserbindung führen, welche 15–60% des normalen Froschgewichtes ausmacht.

Ich verwendete vor allem jenes Gift, das nach Fischer die stärkste Gewichtszunahme bei Fröschen zur Folge habe, nämlich Uranyl nitrat. Die Tiere wurden einige Tage in destilliertem Wasser gehalten, täglich gewogen und erhielten, sobald annähernd Gewichtskonstanz eingetreten war, eine Urannitratinjektion in den dorsalen Lymphsack. Hierauf wurden sie in getrennte Gläser gesetzt, welche 100 ccm destilliertes Wasser enthielten, das täglich gewechselt wurde. 2 Versuche seien beispielsweise angeführt.

Versuch I.

Rana escul. 11. III. 1921. 25,17 g.

13. III. 24,85 g.

14. III. 24,8 g. 5^h 15' p. m. 0,05 g Urannitrat in den Dorsallymphsack.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie 15, 335. 1891.

15. III. 1^h. 27,5 g.

16. III. 11^h. 28,6 g. Das Tier wird getötet, der sofort auspräparierte N. ischiadicus zeigt normale Doppelbrechung (blau II/ gelb I).

Versuch II.

Rana escul. 5. VI. 1921. 70,5 g.

6. VI. 70,5 g. 7 Uhr abends 0,07 g Urannitrat in den Dorsallymphsack.

7. VI. 11 Uhr 71,5 g. Injektion von 0,05 g Urannitrat.

8. VI. 1 Uhr 87,5 g. Der dem eben getöteten Tier entnommene Nervus ischiadicus zeigt in Epigonallage blau II.

Auch bei Vergiftung mit noch stärkeren Dosen Urannitrat, die schließlich zum Exitus führten, konnte keine sichere Änderung der Doppelbrechung gefunden werden.

Schließlich wurde an Kaninchen perorale Säuerung nach der Methode von Walter¹⁾ ausgeführt. Ein Versuch, bei dem die Säuerung bis zum spontanen Tod des Tieres durchgeführt wurde, sei wiedergegeben.

Weißes Kaninchen, Gewicht 1,13 kg.

5. I. 1921. 11^h 60 ccm $\frac{n}{10}$ HCl mittels Schlundsonde eingeführt.

10. I. 6^h p. m. 65 ccm $\frac{n}{10}$ HCl mittels Schlundsonde eingeführt.

11. I. 6^h 70 ccm $\frac{n}{10}$ HCl mittels Schlundsonde eingeführt.

13. I. 11^h a. m. und 6^h p. m. 80 ccm mittels Schlundsonde eingeführt.

13. I. 11^h a. m. und 6^h p. m. 100 ccm mittels Schlundsonde eingeführt.

14. I. 11^h a. m. und 6^h p. m. 100 ccm mittels Schlundsonde eingeführt.

15. I. 6^h p. m. 60 ccm. Spontaner Exitus. Der Nervus ischiadicus zeigt keine Veränderung der Doppelbrechung gegenüber der Norm.

Es zeigt sich demnach, daß sowohl peroral zugeführte als auch endogen entstandene Säure innerhalb der mit dem Leben des Tieres verträglichen Grenzen zu keiner nachweislichen Änderung des Lichtbrechungsvermögens der Markscheide führt. Es konnte am lebenden Tiere jene Zone nicht erreicht werden, innerhalb welcher wir am ausgeschnittenen Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat eine leichte Erhöhung der Quellbarkeit durch den Säurezusatz feststellten. Soweit sich aus der Beobachtung der Doppelbrechung Schlüsse ziehen lassen, kann man demnach in *travital* entstehende und *wiederrückbildungs*-fähige Quellungszustände der Markscheide nicht auf eine Vermehrung der H-Ionen zurückführen.

Zusammenfassung.

1. Die Doppelbrechung ist eine Eigenschaft des lebenden Nerven, ihre Beobachtung ermöglicht daher das Studium physikalischer Zustandsänderungen unter gleichzeitiger Registrierung der Erregbarkeit, also des Funktionszustandes des Nerven.

2. Änderungen der Doppelbrechung sind der optische Ausdruck für Änderungen der normalerweise in der Myelinscheide herrschenden, normal zur Längsachse des Nerven gerichteten Druckkräfte.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 7, 148.

3. Die Quellung geht mit einer Herabsetzung der Anisotropie des Nerven einher, welche schließlich ganz aufgehoben werden und sogar entgegengesetzten Charakter annehmen kann.

4. Säurezusatz zu verdünnter Ringerlösung wirkt auf den lebenden Nervus ischiadicus erst in Konzentrationen in geringem Grade quellungsfördernd, welche die Erregbarkeit des Nerven schon zu schädigen beginnen. Bei noch höherer Acidität nimmt die Quellungsförderung wieder ab. Am lebenden Tier konnte weder durch endogene noch exogene Säuerung innerhalb der mit dem Leben des Tieres verträglichen Grenzen die Zone der quellungsfördernden Wirkung der Säure erreicht werden.
