

**XXVII.****Ueber Regeneration der terminalen Hornhautnerven.**

(Aus dem pathologischen Institut in Zürich.)

Von Gr. Bogoslovsckoy aus St. Petersburg.

In den zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen über Nervenregeneration, welche bis in die jüngste Zeit publicirt worden sind, zeigt sich das Bestreben, den Vorgang der Wiedervereinigung nach einfacher Durchschneidung oder nach Resection von Nerven mikroskopisch festzustellen. Abgesehen von mehreren Lehrbüchern, enthält die Arbeit von Eichhorst „über Nervendegeneration und Nervenregeneration“<sup>1)</sup> ein hierauf bezügliches ausführliches Literaturverzeichniß und eine kleine übersichtliche Skizze der auf diesem Forschungsgebiete erzielten (keineswegs übereinstimmenden) Resultate, so dass ich von einer nochmaligen Schilderung derselben hier absehen zu können glaube.

Sehr wenig verlautet dagegen bis jetzt über das Verhalten der feinsten Nervenendigungen nach deren Zerstörung, und Billroth<sup>2)</sup> ist meines Wissens der Einzige, welcher in dieser Richtung Beobachtungen — leider nur „aphoristische“ — mitgetheilt hat, die von ihm bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über Entzündung in den nach Verletzung regenerirten Froschlarsenschwänzen ange stellt wurden.

Demgemäss konnte es von einiger Bedeutung erscheinen, den Versuch zu machen, unsere Kenntniss von der Nervenregeneration durch neue Beobachtungen zu vervollständigen, und auf Empfehlung von Herrn Professor Eberth, auf dessen Veranlassung diese Arbeit unternommen wurde, wählte ich zum Untersuchungsobject die Cornea, um insbesondere der Regeneration ihrer sub- und intraepithelialen Nervenenden meine Aufmerksamkeit zu widmen.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. LIX. Hft. 1.

<sup>2)</sup> Med. Jahrbücher (Beilage zum Wochenblatt der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien). XVIII. Bd. IV. u. V. Hft. 1869.

Die relativ einfache und bekannte Structur der epithelialen Bedeckung der Hornhaut, in welcher die Nervenendigungen mark- und scheidenlos als nackte Axencylinder und feinste Axensibrillen verlaufen, die Möglichkeit, ihr Vorhandensein durch die treffliche Cohnheim'sche Vergoldungsmethode auf das Evidenteste nachzuweisen, ihre Zugänglichkeit experimentell-traumatischen Eingriffen, endlich die im Wesentlichen abgeschlossenen Acten über den Modus der Epithelneubildung — das Alles liess mich hoffen, eine deutliche Einsicht in den Nervenregenerationsprozess gewinnen zu können und durch die Eruirung der Frage an dem gewählten Untersuchungsobject gleichzeitig dem localen, ophthalmologischen Interesse gerecht zu werden<sup>1)</sup>.

Zuvörderst musste ich den normalen histologischen Bau der Cornea, namentlich ihre Nerven, aus eigener Anschauung genau kennen lernen, und da ich zur Controle der pathologischen Veränderungen immer auf's Neue die Norm in's Auge zu fassen hatte, so erlaube ich mir einige meiner an Kaninchenhörrhäutern gesammelten Erfahrungen hier einzuschalten.

Was zunächst die Tinctio anlangt, so muss ich von allen mehr oder weniger gerühmten Reagentien dem Goldchlorid und dem Goldchloridkalium das meiste Lob spenden. Den von Hoyer empfohlenen Zusatz der Gerlach'schen photographischen Verstärkungsflüssigkeit, welche Pyrogallussäure enthält, erkenne ich zwar als ein gutes Mittel an, um die Färbung der Nervenendigungen zu beschleunigen, finde aber, dass sie die Unzweideutigkeit der Bilder etwas beeinträchtigt, indem sich feine, körnige Niederschläge bilden und auch die Zellenkittsubstanz zu intensiv gefärbt wird. Die besten Präparate erhielt ich, wenn ich die sammt einem schmalen Scleralsaum rasch excidierte Hornhaut noch im Humor aqueus von der anhaftenden Iris in einem Zuge befreite, sie auf einen Augenblick in destillirtes Wasser eintauchte und sie alsdann einer einständigen Durchtränkung mit 0,5 procentiger Goldchlorid- oder Goldchloridkaliumlösung überliess. War das geschehen, so badete ich die Hornhaut sorgfältig in Wasser, um sie von etwaigen Niederschlägen zu reinigen, legte sie in mit Acidum acetic. ganz schwach

<sup>1)</sup> Bekanntlich vermisst man auch in dem neuesten Handbuch der gesammten Augenheilkunde (red. v. Graefe u. Saemisch) jedwede Angabe über Regeneration der Hornhautnerven,

angesäuertes, fleissig zu erneuerndes Wasser und exponirte das Glas dem hellen Tageslicht.

Beobachtet man diese wenigen Cautelen, so bekommt man in der Regel die prägnantesten Nervenzeichnungen und hat wenig Ursache, in die häufigen Klagen über die Launenhaftigkeit des Goldes als Tinctionsmittel mit einzustimmen. Am dritten oder vierten Tage ist schon genügende Reduction eingetreten, um die mikroskopische Untersuchung mit Erfolg vornehmen zu können und an zweckdienlichen Schnitten überzeugt man sich von der Richtigkeit der bestehenden Lehre über die Nerven der Cornea.

Ueber die Anordnung der gröberen Nervenäste herrschen zur Zeit bekanntlich keine Meinungsverschiedenheiten mehr, und es erübrigts nur, den terminalen Nervenfasern ihre wahre Endigungsweise zu sichern. In der Substantia propria cornea findet man auch bei Kaninchen eine beträchtliche Menge feinster Endästchen, die sich bis zu den Protoplasmafortsätzen der fixen Hornhautzellen verfolgen lassen und oft in einem so intimen Verhältniss mit diesen zu stehen scheinen, dass ich mich gern positiv für ihre organische Verbindung aussprechen würde, wenn nicht die ausserordentliche Subtilität dieser Bilder bei deren Deutung zur Vorsicht mahnen würde. Dazu kommt noch der Umstand, dass ich solche Verschmelzungen nicht durchweg zu constatiren vermochte, dass sie in meinen Schnittpräparaten nur den mittleren Schichten der Corneasubstanz angehörten, und dass es nicht auch an solchen Fibrillen fehlt, welche unbekümmert um die am Wege liegenden Hornhautzellen auf lange Strecken schnurgerade dahinziehen, ohne dass es möglich wäre, ihr Endziel zu bestimmen, wenn man sich nicht damit begnügen will, sie als freidendend, wie sie sich eigentlich präsentiren, anzusehen. Es ist mir niemals gelungen, die mit den Protoplasmafortsätzen zusammenhängenden Nervenfasern bis an die Kerne oder gar bis an die Kernkörperchen der Hornhautzellen zu verfolgen. Dem Verhalten der Nerven zur Membrana Descemeti und ihrem Endothel habe ich nicht genügende Aufmerksamkeit gewidmet, um hierüber ein Urtheil abgeben zu können. Mit um so grösserer Aufmerksamkeit wurde aber von mir der Eintritt der Nerven in das Epithel der Cornea und ihre dortige Verbreitung studirt. Folgt man den vom Stromplexus an die Oberfläche strebenden Nervenzügen, so erkennt man sie in ihrer verschiedenen Dicke noch als aus Axenfibrillen zusammengesetzte,

die Reichert-Bowman'sche Lamelle mehr oder weniger schräg durchbohrende Aestchen. Zwischen dieser Lamelle und der tiefsten Epithelschicht (Fusszellen) theilen sie sich quastenförmig in eine überreiche Anzahl Fibrillen und bilden den subepithelialen Plexus, von dem Hoyer<sup>1)</sup> eine so anschauliche Schilderung gegeben hat, dass ich derselben kaum ein Wort beizufügen habe. Mit gutem Gewissen kann ich auch bestätigen, dass von diesem flächenhaft ausgebreiteten Plexus sehr zahlreiche Fibrillen meist senkrecht zwischen den Fusszellen in die Riff- und Pflasterzellen-Schichten eintreten und hier erst, ohne mit den Epithelzellen eine organische Verbindung einzugehen, in Gestalt des intraepithelialen Plexus ihr Ende erreichen. Mag man noch so skeptisch zu Werke gehen, jede vorgefasste Meinung von der Möglichkeit einer anderen Endigungsweise der Nerven im Hornhautepithel schwindet bei der Durchmusterung der Bilder, wie sie die Goldimprägnation darbietet. Namentlich ist es ein gewisses Stadium der Färbung, in welchem die Epithelzellen und ihre Kittsubstanz noch hellgrau, dagegen die Axenfibrillen schon tief violett tingirt sind, welches ausserordentlich günstig ist, um sich überzeugen zu können, dass man es hier nicht mit Kunstproducten zu thun hat. Abgesehen von der ganz differenten Färbung der Zellenkittsubstanz und der Nervenfibrillen, wodurch eine Verwechselung derselben miteinander unmöglich wird, sind die Fibrillen durch die ihnen eigenthümlichen Varicositäten gekennzeichnet und lassen sich rückwärts bis zu den tieferliegenden, unverkennbaren Nervenfasern verfolgen. Das Alles sichert ihre Existenz. Die heikle Frage, ob die intraepithelialen Fasern ein wirkliches Endnetz oder nur ein Endgeflecht bilden, bin ich zwar nicht im Stande, befriedigend zu beantworten, denn zwingen mich auch meine Wahrnehmungen, der letzteren Ansicht zu huldigen, so kann ich, in Anbetracht der bekannten Einwände, die erstere Möglichkeit doch nicht gänzlich in Abrede stellen. Für meinen speciellen Zweck musste übrigens diese Frage von untergeordneter Wichtigkeit erscheinen, denn es handelte sich hierbei hauptsächlich um Erlangung eines sicheren Maassstabes zur Abschätzung der zu eruirenden Regenerationsvorgänge, und einen solchen besitze ich, wie aus dem Erörterten hervorgeht.

---

<sup>1)</sup> Max Schultze's Archiv für mikroskop. Anatomie. Bd. IX.

Zu meinen Versuchen benutzte ich Kaninchen verschiedenen Alters. Der operative Eingriff, welchem sie unterzogen wurden, bestand in einer Abtragung des Hornhautepithels in geringerer oder grösserer Ausdehnung, in die Tiefe bis zur Reichert-Bowman-schen Lamelle reichend. Nur mittelst eines scharfen Messers konnte dieses exact ausgeführt werden, weil die Erfahrung gelehrt hatte, dass die in Beziehung auf ihre Intensität nicht genau berechenbare Zerstörung durch Caustica viel heftigere Entzündungsscheinungen in der Cornea hervorruft und unter Umständen die Epithelneubildung verlangsamt. Beides musste aber nach Möglichkeit vermieden werden, um unabhängig von etwaigen Erkrankungen des Auges, die bezweckte Untersuchung zu beliebiger Zeit vornehmen zu können.

Mit der Entfernung einer umschriebenen centralen Partie des Epithels treten dieselben Veränderungen am Auge auf, wie sie durch das oberflächliche Eindringen von Fremdkörpern hervorgerufen werden. Beachtenswerth bleibt hierbei die sofort erfolgende und im Vergleich zur Geringfügigkeit des einwirkenden Reizes auffallende Dilatation und Blutüberfüllung der conjunctivalen Gefässe, eine Erscheinung, welche für die Wahrscheinlichkeit spricht, dass dieses prädisponirende Moment der Entzündung hier nur reflectorisch in Scene gesetzt wird. Nach dem Aufhören des Reizes verschwindet die Injection schon nach wenigen Stunden. Dagegen entwickelt sich später unterhalb des abgelösten Epithels eine leichte Trübung der Cornea, welche gewöhnlich bis zum nächsten Tage deutlich sichtbar ist, dann aber nach und nach verschwindet, so dass das Auge am dritten Tage wieder normal erscheint, um so mehr, als auch das Epithel inzwischen Zeit hatte, sich zu regeneriren. Aeussert sich die Hornhauttrübung durch stärkere Sättigung und überdauert sie die Regeneration des Epithels, so ist sie gewöhnlich zugleich entzündlichen Ursprungs, während ich sonst, in der Mehrzahl der Fälle, sie nur im Sinne Leber's<sup>1)</sup> kennen gelernt habe: nämlich als Quellung der fibrillären Hornhautgrundsubstanz in Folge mangelhaften Schutzes des Epithels gegen die die Cornea von aussen benetzende Bindegauflüssigkeit. Das spärliche Vorkommen von Entzündungselementen legt dafür Zeugniss ab.

<sup>1)</sup> A. v. Graefe's Archiv für Ophthalmologie. Bd. XIX. 2. Abtheilung.

Wenden wir uns der Frage zu, wie die Nerven sich zum ausgefüllten Epitheldefect verhalten, so finden wir dieselben hier vollkommen regenerirt, denn excidirt man jetzt, nach erfolgter Ueberhäutung die Hornhaut und färbt sie in der angegebenen Weise mit Goldchlorid, so zeigen entsprechende Schnitte auch an der mit neuem Epithel bedeckten Partie dieselben Nervenzeichnungen, wie wir sie in der normalen Cornea kennen gelernt haben. Die epithelialen Geflechte sind wieder in ihrer Totalität sichtbar, und ist es auch nicht möglich die neugebildeten Fibrillen ihrer übergrossen Menge halber numerisch festzustellen, so hat man doch auf dem Wege des Vergleiches mit der Norm in der approximativten Schätzung ein genügend sicheres Criterium für die stattgehabte Regeneration.

Anders ist es, wenn man die ihres Epithels zum Theil beraubte Hornhaut unmittelbar nach diesem Eingriff behufs mikroskopischer Untersuchung tingirt. Dann fehlen die Nerven auf dem Grunde der Epithellücke oder sind einige dem subepithelialen Plexus angehörende Fibrillen bei der Zerstörung zurückgeblieben, so erscheinen sie an ihren Enden eine Strecke weit verdickt, stark geschlängelt und von ganz kleinen Vacuolen durchsetzt. Dasselbe gilt auch für die amputirten Fasern, welche, im intacten Epithel liegend, die Lücke umgeben und hin und wieder über den Rand hineinragen. Andere Veränderungen lassen sich an den restirenden Fibrillen nicht wahrnehmen.

Untersucht man spätere Stadien der Restitution, so ist es hier eben so schwierig, in den vergoldeten Fibrillen irgend welche degenerative Veränderungen zu entdecken. Man erkennt nur, dass der fortschreitenden Regeneration des Epithels auch eine Vermehrung der Axensfibrillen folgt. Immer ist es aber das Epithel, welches sich zuerst regenerirt und das Terrain für die nachwachsenden Nerven präformirt, denn bei gehemmter Epithelregeneration habe ich niemals neugebildete Fasern in dem Defecte gefunden. Es scheint, dass sie zu ihrer Wiederentstehung diesen Schutz gegen die Aussenwelt nicht entbehren können.

Um über die Zeitdauer der Nervenregeneration stricte Angaben machen zu können, habe ich in einer Reihe von Experimenten gleichgrosse Epithelablösungen im centralen Gebiete der Hornhaut vorgenommen, die Versuchsthiere unter möglichst ähnlichen, günstigen Lebensbedingungen gehalten, und bin zum Resultate gelangt,

dass regenerirte runde Abschnitte der Epitheldecke, welche vor der Ueberhäutung bis zur Reichert-Bowman'schen Lamelle drangen und einen Flächendurchmesser von 4 bis 5 Mm. besassen, am fünften Tage nach vorgenommener Operation auch schon eine vollendete Regeneration der Nervenendgeflechte aufweisen.

Es fragt sich nun, woher die neugebildeten Fibrillen stammen? Zweifelsohne direct von den übriggebliebenen, denn die Beteiligung anderer Gewebelemente bei diesem regenerativen Prozess lässt sich in unserem Untersuchungsobject mit Sicherheit ausschliessen. Den Epithelzellen ist die Aufgabe zugeschrieben, ihres Gleichen zu erzeugen und es fehlt auch jede Andeutung, dass sie von dieser Aufgabe abweichen. Die häufig beschriebene Entstehung neuer Nervenfasern aus den Kernen des Neurilems kommt nicht in Betracht, denn die vorliegenden Fibrillen besitzen kein solches. Wenn Waldeyer<sup>1)</sup> auch angiebt, dass die verzweigten Nervenfasern selbst zum grossen Theil den Charakter vollkommen nackter Axencylinder und Axenfibrillen nicht haben und wenn er auch an den feinsten Fäserchen vielfach noch eine dünne Scheide einer zart granulirten Substanz findet, so ist es doch unbestreitbar, dass diese Gebilde keine Kerne besitzen. Die fixen Hornhautzellen stehen in keiner Beziehung zu den epithelialen Nervengeflechten, und was endlich die sich in Goldechlorid sehr dunkel färbenden, daher leicht kenntlichen Wanderzellen betrifft, so verhalten sich auch diese passiv bei der Nervenreproduction. Wie schon erwähnt, tritt bei der einfachen Abschabung einer circumscripten Stelle entweder keine Anhäufung von Eiterzellen im Hornhautgewebe auf, oder wenn man sie auch in grösserer Menge an der Grenze des Epithels findet, so sind an ihnen doch keine Veränderungen bemerkbar, welche auf eine Umbildung derselben in Nervenfasern deuten könnten. Per exclusionem gelangt man somit zum Schluss, dass die neuen Axenfibrillen durch Aussprossen der noch vorhandenen entstehen müssen.

Diese Art der Nervenregeneration würde demnach bestätigen, was Billroth, gestützt auf seine Eingangs citirten Beobachtungen an Froschlarvenschwänzen, seitdem als wahrscheinlich urgirt hat, dass die jungen regenerirten Nervenfasern sich nicht aus Spindel-

<sup>1)</sup> Graefe und Saemisch, Handb. der gesammten Augenheilkunde. Bd. I. Tbl. 1.

zellen zusammensetzen, sondern durch Auswachsen der durchschnittenen Axencylinder entstehen. In der neuesten, siebenten Auflage seines Handbuchs der allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie bringt Billroth das Resultat der Untersuchungen von Neumann und Eichhorst als einen wichtigen Factor in Rechnung, um nunmehr nicht nur für Muskeln, Gefäße und Epithelien, sondern auch für Nerven es schon als festgestellt gelten zu lassen, „dass sie sich weder aus heerdeweise proliferirenden Bindegewebszellen, noch aus Wanderzellen regeneriren, sondern durch Sprossenbildung aus ihrem Gewebe, resp. aus Zellen, welche aus dem Protoplasma ihres Gewebes hervorgegangen sind“.

Dem lebhaften Interesse des Herrn Prof. Eberth am Fortgange meiner Untersuchungen und seiner genauen Prüfung der gewonnenen Resultate verdanke ich, dass ich diesen kleinen Beitrag zur Kenntniß der Nervenregeneration der Oeffentlichkeit übergeben kann.

## XXVIII.

### Zur Kenntniß der syphilitischen Epiphysenablösung.

(Aus dem pathologischen Institute in Zürich.)

Von Dr. O. Haab,  
erstem Assistenten am pathologischen Institute in Zürich.

(Hierzu Taf. XVII.)

Nachdem zuerst Wegner<sup>1)</sup> auf die höchst charakteristischen Veränderungen aufmerksam gemacht hatte, welche sich constant bei Neugeborenen, die mit Syphilis congenita behaftet sind, an der Grenze zwischen Diaphyse und Epiphyse der Röhrenknochen und an der Grenze der Rippenknorpel vorfinden und bald nachher von Waldeyer und Köbner<sup>2)</sup> eine Anzahl ähnlicher Befunde veröffentlicht worden waren, konnte diese bis dahin nicht bekannte Erkrankung des Epiphysengrenzen-Bezirkes als ein weiteres, sicheres Kennzeichen der congenitalen Lues betrachtet werden. Gleichwohl

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. L. S. 305.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. LV. S. 367.