

lich nicht entscheiden, jedenfalls möchte ich mich hüten, einen „Typus“ aufzustellen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX, X.

- Fig. 1, Taf. IX. Vestibulum und Bogengang rechts: F Fissur, E Epithelzyste, K neugebildeter Knochen.
- Fig. 2, Taf. IX. Stapesplatte rechts, F Fissur, E Epithelzysten.
- Fig. 3, Taf. IX. Hintere Ampulle, F Fissur, K neugebildeter Knoten, NE Nerveneintrittsstelle.
- Fig. 4, Taf. IX. Bogengangsquerschnitt rechts, K Knochen, Bg Bindegewebe.
- Fig. 5, Taf. X. Schnecke links, K Knochen in der Scala vestibuli, MR Membrana Reissneri, GS Ganglion spirale. Cortisches Organ und Membrana tectoria fehlen vollständig.
- Fig. 6, Taf. X. Feine Nervenverzweigungen im Modiolus, NF Nervenfasern (atrophisch), Pn Perineuritis (hyalines Bindegewebe).
- Fig. 7, Taf. X. Schnecke rechts, EB Epithel-Brücken.
- Fig. 8, Taf. X. Axialer Teil des Ductus cochlearis rechts, MR Membrana Reissneri, MC Membrana Corti, eingerollt und von kernhaltiger Hülle umgeben.
-

VIII.

Ältere und neuere Lehren über die Regeneration der Nerven.

Von

Professor E. Neumann
in Königsberg i. Pr.

Die Erforschung der Regeneration peripherischer Nerven nach Kontinuitätstrennungen hat in den letzten Jahren durch die Benutzung der ausgezeichneten Untersuchungsmethoden von Golgi und Ramón Cajal eine neue Anregung erfahren; es liegen bereits mehrere Arbeiten vor, darunter solche von Cajal selbst, welche sehr überraschende neue Mitteilungen über das seit langer Zeit strittige Problem enthalten und leicht dazu ver-

leiten können, die frühere technische Behandlung der Objekte und die mit Hilfe derselben gemachten Beobachtungen als wertlos beiseite zu werfen. Selbstverständlich wäre dies durchaus ungerechtfertigt, und der Fortschritt, welchen die neuen Methoden in Aussicht stellen, würde durch eine solche einseitige Überschätzung derselben gefährdet sein. Darum dürfte es gerade im gegenwärtigen Zeitpunkt angemessen sein, den durch ältere, bewährte technische Mittel gewonnenen Besitzstand der Lehre von der Nervenregeneration, welcher durch weitere Forschungen sich füglich nicht umstoßen, wohl aber ergänzen läßt, festzustellen. Die in der sehr ausgiebigen Literatur niedergelegten Beobachtungstatsachen, welche eine feste Basis geben, sind jedenfalls zahlreicher, als es nach den endlosen Kontroversen über gewisse Haupt- und Nebenfragen der Fall zu sein scheint.

Unsere bisherige Kenntnis des Regenerationsprozesses der Nerven beruht bekanntlich hauptsächlich auf Beobachtungen an Osmiumpräparaten. Vor fast vierzig Jahren ist von mir, nachdem kurz zuvor Max Schultze die Überosmiumsäure in die histologische Technik eingeführt hatte, dieses Mittel für das Studium der Veränderungen der Nerven nach Verletzungen empfohlen und die erste unter Anwendung desselben durchgeführte Untersuchungsreihe mitgeteilt worden (E. Neumann, Degeneration und Regeneration nach Nervendurchschneidungen. E. Wagners Arch. d. Heilkunde, 9. Jahrg., 1868); seitdem haben (von einzelnen Ausnahmen abgesehen) fast alle Untersucher der Nervenregeneration von Ranvier bis Bethé dieser Behandlung den Vorzug vor allen andern gegeben, indem sie teils, meinem Beispiele folgend, einfache Osmiumlösungen, teils aber auch verschiedene Osmiumgemische (Flemingsche oder Herrmannsche Flüssigkeit, Kombinationen mit Kali bichromicum nach Marchi und Ramón Cajal) in Anwendung zogen. Der große Wert der Osmiumsäure besteht, wie von allen Autoren anerkannt wird, eben sowohl darin, daß sie einen bestimmten Bestandteil der Nervenfasern, ihre Markscheide, durch Schwärzung leicht kenntlich macht, als auch anderseits in dem Umstande, daß sie die histologischen Strukturverhältnisse der Nervenfasern sowie aller übrigen Gewebe in ausgezeichneter Weise fixiert und konserviert, so daß eine Entstellung der Präparate und eine Erzeugung von

Trugbildern fast unbedingt ausgeschlossen erscheint. Daß die Leistungsfähigkeit der Osmiumsäure begrenzt ist und daß sie über die Veränderungen der Achsenzylinder ebensowenig genügenden Aufschluß zu geben vermag wie die Untersuchung frischer Nervenfasern in indifferenter Zusatzflüssigkeit oder *in vivo*, kann natürlich nicht in Abrede gestellt werden, und es erklärt sich daraus, daß immer wieder einige Beobachter (wie Stroebe, Lapiński u. a.) sich anderen Untersuchungsmethoden zugewandt haben; die Resultate, die sie damit erreicht haben, sind jedoch, trotz der gelungenen Achsenzylinderfärbung, wenig befriedigend. Wer die von ihnen abgebildeten Objekte in ihrem natürlichen Zustande oder nach Osmiumbehandlung gesehen hat, wird leicht erkennen, daß hier zum Teil bis zur Unkenntlichkeit entstellte Zerrbilder von Nervenfasern vorliegen, bei deren Verwertung die größte Reserve geboten ist.

In den Beschreibungen von Osmiumpräparaten degenerierter und regenerierter Nerven sowie in den bildlichen Darstellungen derselben zeigt sich im allgemeinen eine große Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern; gewisse Differenzen lassen sich zum Teil leicht auf technische Modifikationen der Anwendung der Osmiumsäure zurückführen, und es dürften nach meinen Erfahrungen folgende Punkte hierbei zu berücksichtigen sein.

1. Es ist zweckmäßiger, kleine Nerven zu benutzen, als größere, denn nur bei ersteren dringt die Osmiumeinwirkung durch und erstreckt sich gleichmäßig auf alle, auch die zentral gelegenen Fasern; in dicken Nerven werden letztere von der Osmiumsäure entweder gar nicht oder nur unvollkommen erreicht. Den von vielen Beobachtern mit Vorliebe benutzten Ischiadicus oder ähnliche dicke Nervenstämme von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen oder Ratten halte ich deshalb für das ungünstigste Objekt und glaube es gerade meiner Wahl kleiner Extremitätennerven jener Tiere zu verdanken, daß ich stets sehr konstante und prägnante Bilder erhalten habe. Bei Fröschen freilich ist auch der Ischiadicus gut zu gebrauchen, aber Nerven von größerem Kaliber sollte man überhaupt nicht wählen.

2. Die einfachen Osmiumlösungen sind im allgemeinen den Osmiummischungen vorzuziehen. Ein Vorzug der Flemming-

schen, Hermannschen und anderer Fixierungsflüssigkeiten besteht allerdings in leichter Sichtbarmachung der Mitosen; die spezifische Wirkung auf das Nervenmark wird durch sie aber mehr oder weniger abgeschwächt, und das ist ein wohl zu beachtender Übelstand, der sich sehr geltend macht, wenn es darauf ankommt, die ersten Anfänge der Markbildung an den neugebildeten Nervenfasern festzustellen. Auch sind gewisse Schrumpfungserscheinungen bei jenen zusammengesetzten Flüssigkeiten nicht ausgeschlossen, ich habe wenigstens den Eindruck gehabt, daß sich durch dieselben das Aussehen des Inhalts der degenerierten Fasern nicht unwesentlich verändert, während in einem mit reiner Osmiumsäure behandelten Präparat, wie ein Vergleich mit der Untersuchung in indifferenter Flüssigkeit lehrt, die Nervenfasern gänzlich intakt, ohne Schrumpfung oder Quellung und nur durch die dunkle Färbung des Markes und seiner Derivate modifiziert erscheinen. Wenn in früherer Zeit den reinen Osmiumpräparaten der Vorwurf einer schlechten Färbbarkeit der Kerne gemacht werden konnte und sie in dieser Beziehung allerdings gegenüber den Osmiummischungen im Nachteil waren, so ist auch diesem Mangel gegenwärtig abgeholfen, da eine größere Zahl schnell und sicher färbender, also sehr brauchbarer Kernfärbemittel, unter denen namentlich verschiedene Hämatoxylinpräparate zu nennen sind, zur Verfügung steht. Über die jüngst von O. Schultz¹⁾ empfohlene Nachbehandlung der Osmiumpräparate mit Kalumbichromat und darauf folgender Hämatoxylinfärbung besitze ich zurzeit keine Erfahrung, würde sie jedoch für besonders empfehlenswert halten, da der Erfinder ihr nachröhmt, daß sie geeignet ist, die ersten Spuren des Marks an marklosen Fasern oder sog. nackten Achsenzylindern mit Sicherheit zur Anschauung zu bringen.

3. Man möge ferner darauf achten, daß die m a z e r i e r e n d e Wirkung der Osmiumsäure zur Geltung kommt, was ebensowohl durch den Gebrauch dünner Lösungen als bei Benutzung stärkerer konzentrierter Lösungen durch Übertragen in destilliertes Wasser und längeres Liegenlassen daselbst während mehrerer Tage oder selbst Wochen erreicht werden kann; weder Struktur noch Färb-

¹⁾ O. Schultz, Sitzungsber. d. Physikal.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg, Jahrgang 1906.

barkeit wird man dabei leiden sehen. Der Vorteil, den man damit erreicht, ist nicht gering anzuschlagen: am mazerierten Nerven gelingt es leicht, die Nervenfasern in größerer Ausdehnung in einer Länge von 1 cm und darüber durch Zerzupfen zu isolieren und eventuell, falls es sich nämlich um eine einfache Quetschung handelt, das Verhalten jeder einzelnen Faser durch die Quetschstelle hindurch vom zentralen bis zu dem peripherischen Nerventeile zu überblicken. Dies gelingt namentlich an Froschnerven, deren Fasern an sich schon in sehr lockerer Verbindung miteinander stehen und nur durch ein spärliches Zwischengewebe zusammengehalten werden. Mit Unrecht ist daher von einigen Autoren der Frosch als ein ungeeignetes Untersuchungsobjekt bezeichnet worden; der etwas langsamere Verlauf des Regenerationsprozesses, der bekanntlich überhaupt nur im Sommer zustande kommt, kann auch kaum als Nachteil bezeichnet werden, er reduziert sich erheblich bei jungen Fröschen und gestattet außerdem mit größerer Sicherheit, als es bei Säugetieren und Vögeln der Fall ist, die Reihenfolge der einzelnen Stadien des Prozesses zu verfolgen.

Daß durch Mazeration isolierte Fasern den besten Einblick in ihre Veränderungen gestatten, scheint mir selbstverständlich, und ich habe bereits in meinen früheren Arbeiten den großen Vorzug von Zerzupfungspräparaten gegenüber Schnittpräparaten hervorgehoben. Dagegen ist eingewandt worden, daß nur bei letzteren eine zuverlässige topographische Orientierung möglich sei, so behauptet Stroebe,¹⁾ daß man bei Zupfpräparaten „a priori nicht sicher wissen könne, ob die gerade beobachtete Nervenfaser zentralwärts oder peripherwärts der Läsionsstelle oder in dieser selbst ihren Sitz hatte“. Hierzu ist zu bemerken, daß nur ein gänzlich unerfahrener Beobachter bei der Besichtigung von Osmiumpräparaten, welche Stroebe leider bei seinen Untersuchungen nicht berücksichtigt hat, in Zweifel darüber geraten kann, ob ein Teil einer isolierten Faser bzw. welcher Teil derselben dem zentralen oder dem peripherischen Abschnitte oder dem Verbindungsstücke entspricht, und wenn eine Methode in dieser Beziehung Schwierigkeiten bereitet, so ist das sicher der

¹⁾ Ströbe, Zieglers Beitr. Bd. XIII S. 180, 1893.

beste Beweis dafür, daß sie ganz unzureichend ist, wenn sie auch wirklich gewisse Vorteile bietet. Ein großer, nicht zu beseitigender Übelstand bei der Untersuchung von Mikrotomschnitten besteht aber sodann darin, daß sie das Verfolgen der einzelnen Fasern auf längere Strecken, welches beim Zerzupfen leicht gelingt, nur ausnahmsweise gestattet, und zwar am wenigsten an dem wichtigsten Teil der Nerven, nämlich an seiner Unterbrechungsstelle, denn hier wird die normale parallele Anordnung der Fasern gestört, sie werden mehr oder weniger erheblich von ihrer axialen Richtung abgelenkt und es werden demnach meistens auch nur kleinere oder größere Segmente in die Schnittebene fallen, während die Mazeration, wie gesagt, die Isolierung sämtlicher Fasern in ihrer Kontinuität möglich macht, so daß z. B. die Übergangsstellen zwischen alten und neuen Fasern in sehr charakteristischen Bildern sofort in großer Zahl sichtbar werden. Wenn aber ferner das Bedenken erhoben werden sollte, daß nach dem Zerzupfen der Situs der neugebildeten Fasern nicht mehr beurteilt werden kann, so daß nicht zu erkennen ist, ob sie in den alten Fasern oder im Zwischengewebe sich entwickelt haben, so erledigt sich dieser Skrupel dadurch, daß in beiden Fällen die Fasern ein ganz verschiedenes Bild darbieten: endogen entwickelte Fasern erscheinen bis in die späteren Stadien des Regenerationsprozesses hinein von einem Mantel degenerierter Nervensubstanz (S. Mayer's „Regenerationsgarnitur“¹⁾ umhüllt, aus dem sie auch bei der Mazeration niemals frei hervortreten, Fasern dagegen, welche zwischen den alten Elementen im interstitiellen Bindegewebe liegen, sind frei von diesem Mantel. Man wird daher kaum das Bedürfnis fühlen, sich darüber an Schnittpräparaten Aufklärung zu verschaffen, diese erschweren sogar die Beurteilung; an Präparaten z. B., wie sie Stroebe (a. a. O.) in seinen Fig. 4 und 5 abbildet, erscheint es ebensowohl unmöglich, nervöse und bindegewebige Elemente sicher zu unterscheiden, als auch die Lagebeziehungen der degenerierten und regenerierten Fasern zueinander zu erkennen.

Wir beginnen den Rückblick auf die bisherigen Forschungsresultate mit den zuerst zutage tretenden Degenerationserscheinungen.

¹⁾ S. Mayer, Über Vorgänge der Degen. u. Regen. im unversehrten peripher. Nervensystem, Prag 1881, S. 39.

I. Die Wallersche Degeneration.

Als allgemeingültiges Gesetz hat sich gezeigt, daß eine jede Kontinuitätsstrennung eines peripherischen Nerven Veränderungen in seinem ganzen Verlauf, einerseits zentralwärts bis zu seinen Ursprungsganglienzellen hin, anderseits peripheriwärts bis zu den Endapparaten nach sich zieht.¹⁾ Die in dem peripherischen Nervenabschnitt zu stande kommende Degeneration, bereits von H. Nasse²⁾ beschrieben, ist namentlich durch die Untersuchungen von A. Waller³⁾ bekannt geworden, sie bildet jedoch nur eine durch größere Augenfälligkeit hervorstechende Teilerscheinung des Gesamtprozesses, die Kenntnis der Veränderungen der zentralen Bahn ist neueren Ursprungs, sie sind von Waller nicht erkannt und bei der Aufstellung seines bekannten Gesetzes nicht berücksichtigt worden, erst die genauere Untersuchung der Nerven älterer Amputationsstümpfe und des Rückenmarks Amputierter, wie sie zuerst von Dickinson⁴⁾ vorgenommen worden ist, hat sichere Aufschlüsse darüber gegeben, und diese wurden später durch die experimentellen Ergebnisse von Gudden,⁵⁾ Forel,⁶⁾ Nissl⁷⁾ u. a. in sehr wertvoller Weise ergänzt. Durch diese Forscher scheint auch die früher von C. Friedländer und F. Krause⁸⁾ vertretene Ansicht, daß von den zentripetalen Veränderungen nur die sensiblen Bahnen betroffen werden, endgültig widerlegt zu sein.

Mit dieser großen Ausdehnung der konsekutiven Erscheinungen verbindet sich nun aber eine sehr differente Gestaltung derselben im zentralen und peripherischen Teil der Leitungsbahnen. In ersterem beschränkt sich die Alteration der Nerven-

¹⁾ Ausnahmeverhältnisse bestehen im embryonalen Leben, wie meine an amyelinischen Früchten angestellten Beobachtungen gezeigt haben (Roux' Archiv Bd. XIII, 1901).

²⁾ H. Nasse, Müllers Archiv 1839.

³⁾ Waller *ibidem*. 1852.

⁴⁾ Dickinson, Journal of Anat. and Physiol., 1869.

⁵⁾ Gudden, Ges. Abhandlg., herausgeg. von Grashey, 1889.

⁶⁾ Forel, Arch. f. Psychiatrie Bd. 18, 1886.

⁷⁾ Nissl, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie Bd. 48, 1892.

⁸⁾ C. Friedländer u. F. Krause, Fortschritte d. Mediz. Bd. IV, 1886.

fasern, abgesehen von der Nachbarschaft der Unterbrechungsstelle, auf eine einfache, ohne auffällige Degenerationserscheinung sich entwickelnde („marantische“) Atrophie, welche mit einer Reduktion der Markscheide beginnt und vielleicht schließlich zu einem vollständigen Untergange einer gewissen Zahl von Fasern vorschreitet, in der Peripherie dagegen tritt die typische Wallersche Degeneration ein, und ein ihr morphologisch sehr nahestehender, vielleicht identischer Prozeß vollzieht sich auch in den Endstücken der zentralen Faserteile. Die von Waller beschriebenen Veränderungen der Nervenfasern beschränken sich also in der Tat im wesentlichen auf die Peripherie und verschonen die zentralen Abschnitte, wie es in den von ihm formulierten Gesetzen ausgesprochen ist. Zweifel an der Richtigkeit desselben konnten nur dadurch entstehen, daß die erwähnten atrophischen Veränderungen der zentralen Fasern irrtümlich von der Wallerschen Degeneration nicht scharf getrennt wurden, wie es in neuerer Zeit namentlich von seitens Bethes¹⁾ sowie Oskar Schultzes²⁾ und Barfurths³⁾ geschehen ist, tatsächlich unterscheiden sich aber beide nicht nur in unverkennbarer Weise durch die Qualität der anatomischen Vorgänge, sondern auch durch ihren sehr ungleichartigen zeitlichen Verlauf, die Wallersche Degeneration der peripherischen Nerven tritt bereits wenige Tage nach der Durchschneidung, Zerquetschung oder andern Traumen deutlich hervor, die Atrophie der Nerven in Amputationsstümpfen ist dagegen ein chronischer Prozeß, dessen erste Spuren (auch im Gegensatze zu den sehr bald erfolgenden Alterationen der zentralen Ganglienzellen) erst nach Monaten sichtbar werden.

Auch einige Experimente (Kompression, Ammoniakwirkung), die von Bethé gegen die Allgemeingültigkeit der Wallerschen peripherischen Degeneration ins Feld geführt werden, kann ich nicht als beweiskräftig anerkennen; ich gedenke auf dieselben an anderer Stelle zurückzukommen.

¹⁾ Bethé, Allg. Anat. u. Physiol. d. Nervensystems, Leipzig 1903.

²⁾ O. Schultze, Verhdl. d. Würzb. phys.-med. Ges. Bd. 37, 1905.

³⁾ Barfurth, Verhdlg. d. Anat. Ges. in Genf, 1905.

Was die oben von mir aufgestellte Behauptung betrifft, daß auch die von Waller außer acht gelassenen Endstücke der zentralen Fasern einem der Wallerischen Degeneration mindestens sehr nahestehenden Degenerationsprozeß verfallen, so dürfte dieselbe zurzeit kaum auf Widerspruch stoßen; nachdem ich mich bereits in meiner ersten Arbeit (a. a. O.) in diesem Sinne ausgesprochen hatte, ist zwar von R an v i e r ¹⁾ dagegen Einspruch erhoben worden; meiner in einer späteren Arbeit ²⁾ erfolgten Zurückweisung seiner Angaben, namentlich hinsichtlich einer Persistenz und Hypertrophie des Achsenzylinders in diesen zentralen Endstücken gegenüber einem Schwunde derselben in der Peripherie, haben sich jedoch fast alle späteren Untersucher, wie v. B ü n g n e r ,³⁾ W i e t i n g ⁴⁾ u. a. angeschlossen.

Worin besteht nun das Wesen dieses als Wallerische Degeneration bezeichneten Prozesses, welcher für das Verständnis der späteren regenerativen Vorgänge eine so hohe, auch von den Gegnern der darüber in meinen früheren Aufsätzen entwickelten Anschauungen anerkannte Bedeutung hat? Das Bild desselben ist sicher sehr eigenartig und findet in der gesamten Pathologie kaum ein Analogon, sein Endresultat besteht — darüber besteht zurzeit wohl eine allgemeine Übereinstimmung — darin, daß im Innern der Schwanischen Scheiden der Nervenfasern eine großartige Anhäufung protoplasmatischen Materials, in welches eine große Zahl von Kernen eingebettet ist und das außerdem Überreste der Substanz der zugrunde gegangenen Formelemente, namentlich Markballen, enthält, stattfindet, daß also eine Umwandlung der präexistenten Fasern in kernreiche Protoplasmastränge von der Unterbrechungsstelle an bis zu den Endausbreitungen hin sich vollzieht. Diese für den weiteren Verlauf maßgebende Tatsache ist von mir bereits in meiner Arbeit aus dem Jahre 1868 (a. a. O.) beschrieben worden; während sämtliche früheren Beobachter entweder die peripherischen Fasern nach Durchschneidungen vollständig durch fettige Degeneration

¹⁾ R an v i e r , Leçons sur l'histologie du système nerveux II, 1878.

²⁾ E. Neumann u. G. Dobbert, Arch. f. mikr. Anat. Bd. XVIII, 1880.

³⁾ v. B ü n g n e r , Zieglers Beitr. Bd. X, 1890.

⁴⁾ W i e t i n g , ibid. Bd. XXIII, 1898.

zugrunde gehen ließen oder annahmen, daß nur die leeren Nervenscheiden oder Scheiden und Achsenzylinder zurückblieben, außerdem auch die sehr lebhafte Vermehrung der Kerne von ihnen nicht erkannt wurde, habe ich damals festgestellt, daß an Stelle des Markes und des Achsenzylinders eine eigentümliche „mattglänzende, in Osmiumpräparaten leicht gelblich erscheinende“, sehr kernreiche Masse die degenerierenden Fasern erfüllt, und ich kennzeichnete dieselbe, ohne den zu jener Zeit noch nicht alltäglichen Ausdruck „Protoplasma“ zu gebrauchen, doch als solches dadurch, daß ich die Fasern in diesem Zustande als solche bezeichnete, „bei denen infolge einer Umwandlung des Markes die Differenzierung zwischen Mark- und Achsenzylinder aufgehört hat und die daher in dem embryonalen Zustand, in welchem eine solche Scheidung ebenfalls nicht besteht, zurückgekehrt sind“ (S. 201), welche letztere Definition in neueren Arbeiten vielfach wiederkehrt. Eine sehr wertvolle Bestätigung fanden meine Beobachtungen einige Jahre später durch R a n v i e r,¹⁾ welcher zuerst für die von mir beschriebene Inhaltsmasse der Fasern den Ausdruck „Protoplasma“ gebrauchte und zugleich nachwies, daß der Ausgangspunkt für die Ausbreitung desselben in den von ihm aufgefundenen winzigen, auch bei normalen Nervenfasern nachweisbaren Protoplasmahäufchen im Umfange der sog. S c h w a n n - schen Scheidenkerne zu suchen sei. Die von mir bereits als sehr wahrscheinlich hingestellte Ableitung des großen Kernreichtums aus einer Proliferation der erwähnten normalen Kerne der Nervenfasern wurde von R a n v i e r mit Bestimmtheit ausgesprochen, einen definitiven Nachweis für dieselbe brachte jedoch erst die Auffindung mitotischer Kernformationen, die zuerst, wie es scheint, H a n k e n²⁾ gelang und alsbald von v. B ü n g n e r³⁾ und zahlreichen andern Untersuchern bestätigt wurde.

Einer nochmaligen Beschreibung der verschiedenen an Osmiumpräparaten leicht erkennbaren Stadien der Zerkleüftung und des allmählichen Unterganges des Markes und des Achsenzylinders sowie der damit parallel gehenden Ausbreitung des kern-

¹⁾ R a n v i e r, Comptes rendus Bd. 75, 1872.

²⁾ H a n k e n, Internationale Monatsschr. f. Anat. u. Histol. Bd. 3, 1886.

³⁾ v. B ü n g n e r, a. a. O.

reichen Protoplasma bedarf es nicht, nachdem dieselben inzwischen durch zahlreiche Darstellungen in Wort und Bild hinreichend bekannt geworden sind.¹⁾ Nur ein für die richtige Beurteilung der Veränderungen nicht unwichtiger Umstand soll ausdrücklich hervorgehoben werden: die anfänglich im Umfange der Schwan-schen Kerne sich zeigenden und wenigstens scheinbar voneinander isolierten, in Wirklichkeit aber wahrscheinlich durch eine dünne, an der Oberfläche des Markes ausgebreitete Protoplasmeschicht (Ranvier) untereinander verbundenen Anhäufungen dieser Substanz bilden bei weiterer Ausbreitung stets eine unteilbare, einheitliche, die Zwischenräume zwischen den restierenden Markzylindern und Markkugeln vollständig ausfüllende Masse, in welcher die Kerne unregelmäßig verteilt sind. Eine Sonderung des wuchernden Protoplasma in einzelne scharf begrenzte, kernhaltige Zellen ist weder an Osmiumpräparaten noch an den in indifferenter Flüssigkeit zerzupften Nervenfasern zu erkennen, die vielfach beschriebenen und abgebildeten Spindelzellen im Innern der letzteren entsprechen, wie daraus hervorgeht, nicht den natürlichen Verhältnissen, sondern sind zurückzuführen auf eine durch ungeeignete Behandlung herbeigeführte Schrumpfung der zusammenhängenden Protoplasmamasse. Wie schon oben angeführt, ist gerade in dieser Beziehung die einfache Osmiumlösung viel zuverlässiger als die sonst so vorzügliche Flemming'sche und Hermann'sche Osmiummischung. Daß von außen her durch die Scheide eindringende Wanderzellen bei dem Degenerationsprozeß nicht die ihnen früher von Tizzoni²⁾ und Korybutt-Daskiewicz³⁾ zuerteilte wichtige Rolle spielen, ist eine gegenwärtig wohl allgemein anerkannte Tatsache, nur in den an die Läsionsstelle anstoßenden Faserteilen treten sie bisweilen in größerer Menge auf.

Der heutigen Terminologie entsprechend haben wir also den Inhalt der degenerierten Fasern als ein Reste des Markes (inkl. Achsenzylinder) einschließendes Syncytium oder auch als eine

¹⁾ Die ersten Abbildungen degenerierter und regenerierter Nerven nach Osmiumpräparaten enthält die Königsberger Dissertation von H. Eichhorst (dieses Archiv Bd. 59, 1872).

²⁾ Tizzoni, Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1878, Nr. 13.

³⁾ Korybutt-Daskiewicz, Diss. inaug., Straßburg 1878.

kolossale, langgestreckte, der zylindrischen Form der Schwan-schen Scheide angepaßte, allerdings infolge der ungleichmäßigen Verteilung der Marktrümmer große Verschiedenheiten ihrer Breite zeigende, äußerst kernreiche Riesenzenle zu bezeichnen.

So erfreulich nun auch die Übereinstimmung der meisten Autoren in bezug auf den mikroskopischen Befund bei der Waller-schen Degeneration ist, so wenig Aussicht auf Einigung bietet vorläufig die Frage, wie die Veränderungen aus der vorangehenden Leitungsunterbrechung der Nerven abzuleiten sind? Unzweifelhaft hängt die Entscheidung hierüber aufs innigste zusammen mit dem seit Schwan ungelöst gebliebenen Problem der embryonalen Entwicklung der Nervenfasern. So lange hier nicht das entscheidende Wort gesprochen worden ist, wird die Auffassung des normalen Aufbaus der Fasern aus seinen einzelnen Bestand-teilen und die ihrer pathologischen Veränderungen verschiedener Deutungen fähig sein, und die Pathologen werden sich auf unsicherem Boden bewegen. Dennoch ist es jedenfalls von Interesse, zu prüfen, ob die beschriebenen pathologischen Zustände geeignet sind, auf die normalen Entwicklungsvorgänge einiges Licht zu werfen und ob sie zugunsten der einen oder der andern Theorie ins Gewicht fallen.

Wie bekannt, stehen sich die Embryologen zurzeit in zwei feindlichen Lagern gegenüber, die freilich auch in sich nicht völlig einig sind: auf der einen Seite die Anhänger der alten Schwan-schen, in neuerer Zeit am entschiedensten durch Oskar Schultze vertretenen Lehre, daß die peripherischen Nerven aus einer Kette aneinander gereihter kernhaltiger Bildungszellen, Neuroblasten, entstehen, aus welchen sich Achsenzylinder und Mark differen-zieren, während sich ein kleiner Rest ihres Protoplasma im Um-fange der Kerne erhält, auf der andern Seite die Verteidiger der Theorie von Kölliker und His, nach welcher die Achsenzyliner (bzw. Achsenzyliner und Mark gemeinsam) in geneti-scher Beziehung zu zentralen Ganglienzellen stehen, aus welchen kernlose Ausläufer nach der Peripherie hervorwachsen, das kernhaltige Protoplasma der Fasern aber besonderen, diesen Ausläufern angelagerten Scheidenzenlen angehört, welche entweder als dem Mesoderm angehörige Bindegewebsszellen oder als ektodermale, nach der Peripherie vorgeschoßene bzw. ausge-

wanderte, den Neurogliazellen verwandte Elemente (Dissé, Froriep, Harrison) aufgefaßt werden. Wir unterscheiden also eine Zellketten- oder Neuroblastentheorie und eine Scheidenzellen (Lemnoblasten)- oder Ausläufertheorie.¹⁾

Vom Standpunkt der letzteren Lehre aus, den wir zunächst einnehmen wollen, würde also bei der Wallerschen Degeneration die jedenfalls sehr merkwürdige Tatsache vorliegen, daß nach Durchschneidung eines Nerven in seinem gesamten peripherischen Verlaufe (von den gleichzeitigen ähnlichen Veränderungen des zentralen Stumpfes sei hier abgesehen) eine großartige Proliferation zelliger Elemente eintritt, welche nicht integrierende Bestandteile der Nervenfasern, sondern vielmehr nur gewissermaßen Begleiter oder Nachbarn derselben sind. Keiner derjenigen Pathologen, welche sich zu der Scheidenzellentheorie bekannt haben, bietet eine befriedigende Erklärung für diese Erscheinung, ja es scheint fast, als ob sie sich meistens dessen nicht bewußt gewesen sind, daß hier für sie eine besonders schwierige, der Aufklärung bedürftige Frage vorliegt, man vermißt in ihren Arbeiten meistens jeden Versuch, über dieselbe Rechenschaft abzulegen. Der einzige Autor, welcher meines Wissens näher darauf eingegangen ist, ist Ravier; gegen die von ihm in seinem schon zitierten Werke „Leçons sur l'histologie du système nerveux“ (II pag. 20—24 und 71—73) entwickelten Ansichten lassen sich jedoch erhebliche Bedenken nicht unterdrücken. Jedenfalls sind die von Ravier angestellten Kombinationen nicht ohne Interesse, und, da sie wenig beachtet worden sind, verdienen sie wohl, hier wieder in Erinnerung gebracht zu werden.

Ravier weist zunächst die Möglichkeit zurück, daß infolge der Leitungsunterbrechung Mark und Achsenzylinder der

¹⁾ Es ist gebräuchlich geworden, die Vertreter der letzteren Lehre als Neuronisten denen der ersten als Antineuronisten gegenüberzustellen; ich ziehe es vor, die Bezeichnungen zu vermeiden, da der Begriff „Neuron“ ins Schwanken gekommen ist, seitdem er nicht mehr ausschließlich der Waldeyerschen bekannten Definition entsprechend, im Sinne einer anatomischen Einheit von Nervenzelle und Nervenfaser, sondern auch auf funktionell zusammengehörige, einheitliche Verbände von Elementen des Nervensystems angewandt worden ist.

von den zentralen Ganglienzellen abgetrennten Nervenfasern einer Nekrose verfallen und daß diese abgestorbenen Teile, wie ein Knochensequester, einen Reiz ausüben, welcher das Protoplasma und die Kerne der Schwanischen Scheiden zur Wucherung anregt; hiergegen scheint ihm vor allem zu sprechen, daß, wie er durch Experimente ermittelt hat, die physiologische Erregbarkeit der peripherischen Nerventeile bis zu dem Moment erhalten bleibt, wo das sich ausbreitende Protoplasma den Achsenzylinder durchschneidet, so daß daraus hervorgeht, daß letzterer bis zu dieser Zeit hin sich in lebendem Zustande erhält, obwohl der Proliferationsprozeß schon begonnen hat. Nach Ranvier's Ansicht muß also die Protoplasmawucherung und die Kernproliferation der primäre Vorgang sein, an welchen die übrigen Erscheinungen, die Zerstörung des Marks und des Achsenzyliners, sich sekundär anschließen, wie etwa der aktive Prozeß der Ostitis eine Einschmelzung des Knochens zur Folge hat. Da nun aber Ranvier einen entzündlichen Reiz, wie er jeder Ostitis zugrunde liegt, füglich nur für die beiden Schnittenden annehmen kann, nicht aber für die ganze peripherische Nervenstrecke, so gelangt er zu folgender Hypothese: das zentrale Nervensystem übt einen moderierenden Einfluß auf die Ernährung der Körperorgane („les diverses parties de l'organisme“) aus und erhält dieselbe innerhalb normaler Grenzen; eine analoge Wirkung übt der Nerv auf seine eigene Ernährung aus („le nerf exerce une regulation analogue sur sa propre nutrition“); da nun durch die Durchschneidung diese Regulierung für die peripherischen Teile aufgehoben wird, so resultiert daraus, „que les parties élémentaires des tubes nerveux, qui possèdent la vie la plus indépendante, c'est à dire les noyaux et le protoplasma des segments interannullaires, prendront une activité nouvelle, cette activité, nutritive et formatrice à la fois, s'exercera aux dépens des éléments plus directement soumis au système central et qui, en étant désormais séparés, n'ont plus qu'une résistance vitale très faible“. Im besten Einklang mit dieser Hypothese scheint Ranvier seine, allerdings zurzeit als irritürlich erkannte Beobachtung zu stehen, daß im zentralen Stumpf, dessen Nervenfasern den Zusammenhang mit den Ursprungsganglienzellen bewahren, der Achsenzylinder erhalten bleibt, obwohl auch hier eine gesteigerte Aktivität der Kerne und des Proto-

plasma sich einstellt, der Achsenzylinder behält hier seine volle Vitalität, da seine Kontinuität nicht unterbrochen ist, und wird daher durch das Protoplasma nicht angegriffen und zerstört.

Spätere Untersucher sind, soweit mir erinnerlich ist, auf diese R a n v i e r sche Hypothese, auch wenn sie in der Beschreibung der Degenerationserscheinungen mit dem französischen Histologen übereinstimmen und gleich ihm in dem Achsenzylinder einfache Ausläufer von Ganglienzellen erblicken, nicht zurückgekommen und haben es überhaupt vermieden, die Erscheinungen auf ihre eigentlichen Ursachen zurückzuverfolgen, obwohl sie meistens ausdrücklich hervorheben, daß es nicht möglich sei, mit der Annahme einer entzündlichen traumatischen Reizung, welche doch immer nur eine lokale Beschränkung zeigen würde, auszukommen. Auch in den neuesten, mir allerdings nur unvollkommen zugänglichen Arbeiten von C a j a l , gleichfalls einem Verfechter der Scheidenzellentheorie, vermag ich keine Angabe zu finden, welche diese Lücke ausfüllt, er spricht zwar ausführlich von dem Nutzen, welchen das gewucherte Protoplasma für die spätere Neubildung von Nervenfasern hat, aber über die sie bedingenden Ursachen nur andeutungsweise.

Ich selbst habe mich in einem die Nerventransplantation behandelnden Aufsatze (Roux' Archiv Bd. VI, 1898) an R a n v i e r s Ansicht insofern angeschlossen, als ich zur Erklärung der an transplantierten Nerven zu beobachtenden Veränderungen, welche, wie schon R a n v i e r fand, mit den Degenerationserscheinungen durchschnittener Nerven einen hohen Grad von Übereinstimmung aufweisen, gleichfalls auf einen moderierenden Einfluß des zentralen Nervensystems auf die Ernährung der Nervenfasern rekurrierte und eine gesteigerte Aktivität der Kerne und des Protoplasma infolge der Aufhebung dieses zentralen Einflusses annahm. Jedoch weiche ich in einem wichtigen Punkte von R a n v i e r ab: während letzterer auf dem Boden der Scheidenzellentheorie steht, habe ich in meinen Arbeiten stets die Neuroblastentheorie vertreten; der moderierende Einfluß, den ich supponiere, bezieht sich auf die anatomisch und funktionell mit den Zentralorganen in Verbindung stehenden Neuroblasten, aber nicht auf akzessorische Scheidenzellen, wie bei R a n v i e r , und es erscheint mir wenig wahrscheinlich, daß von Elementen letzterer Art, wenn

man ihre Existenz zugeben und die Schwanischen Zellen so deuten wollte, nach Durchschneidung eines Nerven eine gesteigerte Lebenstätigkeit zu erwarten wäre. Weshalb, so müßte man fragen, wuchern denn nach einem solchen Eingriffe nicht auch die Zellen anderer bindegewebiger Teile im Bereich des durchschnittenen Nerven? Weshalb beschränkt sich die vermehrte Aktivität ganz oder doch fast ausschließlich auf die nächsten, den Nervenfasern unmittelbar anliegenden Zellen? Es ist mir wohl bekannt, daß in Verbindung mit der Wallerischen Degeneration auch in den Kernen des Epineurium sowie an den Endothelkernen der Gefäße der Nerven Mitosen beobachtet worden sind, doch hebt v. Büngner (a. a. O. S. 357), welcher diese Angabe macht, hervor, daß diese Erscheinung gegen die zahlreichen Mitosen der Nervenfasern selbst vollständig in den Hintergrund treten, und von einer Zellwucherung außerhalb der Nerven ist nirgends die Rede. Auch an transplantierten Nerven, bei welchen doch ebensowohl die Nervenfasern selbst als das sie umhüllende Bindegewebe dem Einfluß der Zentra entzogen ist, geraten nur die Kerne der ersten, nicht aber die des letzteren in Proliferation, wie auch aus den umfangreichen Untersuchungen von Ribbert¹⁾ über das Schicksal transplantierter Teile als allgemeines Resultat hervorzugehen scheint, daß Wucherungerscheinungen im Bindegewebe im Gegensatz zu dem Verhalten anderer Elemente, z. B. Epithelien, gänzlich ausbleiben oder wenigstens sehr geringfügig bleiben. Ribbert fand im Verlaufe der ersten Tage nach der Transplantation zwar eine Vergrößerung der Kerne der Bindegewebsszellen und ihres Zelleibes, „aber eine Vermehrung findet nicht immer und nur in geringem Maße statt, auch finden sich nur vereinzelte Mitosen“, im weiteren Verlauf „haben die Zellen wieder ihr gewöhnliches Aussehen angenommen, ihre Kerne sind wieder lang und schmal geworden“. Es kann also wohl kaum bestritten werden, daß das Verhalten der Kerne der Nervenfasern nach Durchschneidungen ein durchaus anderes ist, als es die Bindegewebselemente zeigen, wenn sie, sei es durch Nervendurchschneidungen oder durch Transplantationen, dem Einfluß der Nervenzentra entzogen sind, und somit fehlt der Ranvierischen Hypo-

¹⁾ Ribbert, Roux' Archiv Bd. VI, 1897.

these jede Berechtigung, wenn man die Kerne der Schwanischen Scheide als Bindegewebskerne gelten läßt.

Da nun aber auch eine andere Erklärung für die zellige Proliferation an degenerierenden Nerven im Sinne der Scheidenzellen-theorie fehlt und vorläufig unerfindlich ist, so muß sich die Vermutung aufdrängen, daß Ranvier eine Erscheinung zu erklären versucht hat, die einer Erklärung gar nicht bedarf, da sie gar nicht existiert, mit andern Worten, daß eine Proliferation bindegewebiger „Scheidenzellen“ gar nicht vorliegt und daß die Scheidenzellentheorie also unrichtig ist. Hierin würde sich auch nichts ändern, wenn wir die Harrisone'sche Modifikation dieser Lehre akzeptieren, nach welcher an Stelle von Bindegewebszellen Neurogliaelemente treten, denn von einem moderierenden Einfluß der Nervenzentra auf Ernährung, Wachstum und Proliferation der Neuroglia ist bisher nichts bekannt und ein solcher a priori mindestens nicht als wahrscheinlich zu bezeichnen.

Wir fragen aber weiter, kann sich die Scheidenzellentheorie, wenn sie auch die Ursache der degenerativen Veränderungen im Nerven im Dunkeln läßt, wenigstens auf die pathologisch-histologischen Erfahrungen berufen, welche wir sonst über Proliferationserscheinungen an Zellen des Bindegewebes oder anderer Stützsubstanzen besitzen? Wir kennen hierher gehörige pathologische Prozesse der mannigfachsten Gestaltung, sie gehören bekanntlich zu den alltäglichen Befunden, aber vergeblich sehen wir uns nach einem Falle um, welcher mit den in Rede stehenden Veränderungen der Nerven unbedenklich in Parallelle gestellt werden könnte. Ich habe oben den Inhalt der degenerierten Fasern mit einer kolossalen, langgestreckten Riesenzelle verglichen, und diese Ähnlichkeit könnte wohl auf den Gedanken leiten, daß es sich um einen ähnlichen Prozeß handelt, wie bei der Bildung von Riesenzellen im Bindegewebe im Umfange von Fremdkörpern oder nekrotischen Teilen. Hätten diejenigen Autoren recht, welche von einem Absterben des Achsenzyinders und eventuell auch des Markmantels infolge der Aufhebung ihrer Verbindung mit den „trophischen Zentren“ sprechen, so wären ja allerdings die Bedingungen für die Bildung von Riesenzellen aus dem Protoplasma bindegewebiger Scheidenzellen gegeben und, da sich bei Nekrosen die Form der Riesenzellen nach der Form der abge-

storbenen Teile richtet, so wäre es auch verständlich, daß in diesem Falle die Riesenzelle einen zylindrischen Mantel um den zentralen nekrotischen Strang formiert. Nun aber hat R a n v i e r selbst diese Auffassung dadurch unmöglich gemacht, daß er durch seine schon erwähnten Reizversuche uns darüber belehrt hat, daß der Nery zu einer Zeit, w o d i e P r o t o p l a s m a w u c h e r u n g b e r e i t s b e g o n n e n h a t , die Achsenzylinder aber noch nicht unterbrochen sind, s e i n e V i t a l i t ä t n o c h n i c h t e i n g e - b ü ß t h a t , s o n d e r n e r r e g b a r i s t . Ob die Achsenzylinder im weiteren Verlaufe, nachdem sie durch die Degeneration zerstückelt worden sind, wirklich nekrotisieren, läßt sich durch experimentelle Funktionsprüfungen begreiflicherweise nicht feststellen, ist aber auch anatomisch keineswegs erwiesen, es fehlen bestimmte Anzeichen dafür und es ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß sie, ebenso wie Knochenteile, welche bei Ostitis einer Resorption erliegen, bis zum völligen Untergange hin an dem vitalen Stoffwechsel partizipieren. Selbst wenn man R a n v i e r (s. obiges Zitat) zugeben wollte, daß die Separation der Achsenzylinder vom Zentrum ihre vitale Resistenz wenigstens a b s c h w ä c h t , so würde das kaum ein genügender Grund für die Wucherung der „Scheidenzellen“ und zur Entstehung riesenzellähnlicher Formationen aus denselben sein, denn wir kennen kein Beispiel dafür, daß lebensschwache, aber noch nicht abgestorbene Teile eine Bildung von Riesenzellen provozieren und durch sie eliminiert werden.

Auch ein anderer Umstand spricht gegen eine Analogisierung mit der Riesenzellbildung; wir kennen genau die Schicksale riesenzellhaltiger Gewebe, welche sich um nekrotische Herde oder Fremdkörper bilden, nach völliger Beseitigung letzterer treten an ihre Stelle Fibroblasten, welche zuletzt ein festes Narbengewebe produzieren. Nie aber ist an degenerierten Nerven etwas Ähnliches beobachtet worden, ein späteres Stadium, in welchem im Innern der Nerven ein aus Fibroblasten bestehendes Gewebe zu finden ist, kommt nicht vor, auch wenn die Regeneration ausbleibt und der Nerv einer fortschreitenden degenerativen Atrophie verfällt, die sog. Umwandlung atrophischer Nerven in Bindegewebsstränge beruht auf einem restlosen Untergange der Nervenfasern, nicht aber in einer Umbildung letzterer zu Bindegewebsbändern.

Zugunsten der Ansicht, daß der die Schwanischen Scheiden erfüllende Inhalt degenerierter Nervenfasern von „Scheidenzellen“ abstammt, könnte nun wohl daran erinnert werden, daß auch in andern Fällen Hohlräume sich mit proliferierenden, wandständigen Bindegewebelementen füllen, insbesondere ist dies ja bekannt von Blut- und Lymphgefäßen, welche durch wuchernde Endothelzellen obturiert werden, ähnlich könnten sich die der Innenfläche der Schwanischen Scheide anliegenden „Scheidenzellen“ verhalten. Aber auch die Heranziehung dieses Vergleichs ist kaum zu rechtfertigen, kein Pathologe wird eine Übereinstimmung zwischen dem zusammenhängenden, syncytialen, kernreichen Protoplasma degenerierter Nervenfasern und den Produkten einer Endothelwucherung von Blut- oder Lymphgefäßen gelten lassen. Charakteristisch für letztere ist gerade die Abgliederung der einzelnen Zellindividuen, welche mit den Kernmitosen Hand in Hand geht; sollten wirklich, wie behauptet worden ist, aus Endothelproliferationen in Gefäßen Riesenzellen hervorgehen, so dürften bei ihrer Bildung wohl immer Gerinnungsprodukte des Blutes oder der Lymphe beteiligt sein. Noch weniger aber kann wohl die Rede davon sein, daß das Bild der „Scheidenzellenwucherung“ der Nerven Ähnlichkeit hat mit den Erscheinungen, welche wir an den eigentlichen Stromazellen des Bindegewebes bei Entzündungen und unter vielen anderen Verhältnissen beobachten.

Auch vom Standpunkt der pathologischen Histologie aus kann es demnach nicht als wahrscheinlich bezeichnet werden, daß die sog. „Zellen der Schwanischen Scheide“ unter die Zellen des Bindegewebes oder anderer Stützsubstanzen einzureihen sind. Wir haben nunmehr zu untersuchen, ob ihre Auffassung als „Neuroblasten“ eine befriedigendere Erklärung für die Erscheinungen der Wallerschen Degeneration darbietet?

Meines Erachtens muß die Antwort auf diese Frage bejahend ausfallen. B e t h e und andere Vertreter der Neuroblastenlehre sind bei einem Versuche einer Erklärung freilich daran gescheitert, daß sie in den Neuroblasten vollständig autonome Elemente erblicken zu müssen glaubten, was mit den Tatsachen unzweifelhaft im Widerspruch steht. Jede Schwierigkeit fällt aber fort, wenn wir im Einklange mit der Mehrzahl der embryologischen Anhänger jener Lehre annehmen, daß bei der embryonalen Ent-

wicklung die Differenzierung der Nervenfasern aus den Neuroblasten unter zentralem Einfluß erfolgt und daß auch später ein dauerndes Abhängigkeitsverhältnis bestehen bleibt. In dieser Weise formuliert, ergibt die Neuroblastenlehre nicht nur ein Verständnis für die nach Durchschneidungen eintretenden Degenerationen in der Peripherie der Nerven, sondern auch für die oben bereits erwähnten, die zentralen Faserabschnitte und die zentralen Ganglienzellen betreffenden pathologischen Veränderungen, denn wir sind zu der Vorstellung wohl berechtigt, daß neben der Abhängigkeit der Nervenfasern von den Ganglienzellen auch umgekehrt eine Abhängigkeit letzterer von ersteren, daß in Wirklichkeit also ein Korrelationsverhältnis, eine wechselseitige Einwirkung sämtlicher Glieder der Neuroblastenkette inklusive Ganglienzellen aufeinander besteht; ebenso wie ein vom Zentrum abgetrennter Nerv bis zu seinen letzten peripherischen Verästelungen hin degeneriert, dürfen wir auch annehmen, daß Durchschneidungen selbst kleiner peripherischer Nerven und Amputationen einzelner Phalangen für die gesamte korrespondierende zentrale Nervenbahn und die Ursprungsganglienzellen nicht gleichgültig sind. Damit wäre also die Bedeutung der zentralen Ganglienzellen als „trophische Zentren“ der Nervenfasern auch vom Standpunkte der Neuroblastenlehre aus anerkannt, zugleich aber auch festgestellt, daß wir mit demselben Rechte auch, um einen bezeichnenden Ausdruck von Pflueger¹⁾ zu gebrauchen, die Nervenfasern als „die ernährenden Wurzeln der Ganglienzellen“ betrachten können.

Es wird nun aber ferner nicht zu bezweifeln sein, daß die Qualität der Wallerischen Degenerationszustände durchaus den eben gemachten Voraussetzungen entspricht. Wird von seiten der zentralen Ganglienzellen bei der Entwicklung der Nervenfaser ein differenzierender und das Wachstum regulierender (E. Neumann) Einfluß auf die Neuroblasten ausgeübt, so folgt daraus ohne weiteres, daß die Wirkung einer Aufhebung dieses Einflusses in einer Entdifferenzierung und Proliferationstendenz sich zeigen wird, es muß eine Rückbildung des Achsen-

¹⁾ E. Pflueger, Über den elementaren Bau des Nervensystems in seinem Archiv Bd. 112, 1906.

zylinders und des Marks zu dem ursprünglichen Zustande des Neuroplasma und zugleich eine Kernwucherung eintreten, indem eine rückläufige Wiederholung des morphologischen und chemischen Prozesses, welcher zur Bildung der Nervenfaser geführt hatte, stattfindet. Das ist die Auffassung, welche ich, wie aus dem oben angeführten Zitat hervorgeht, bereits in meiner ersten Nervenarbeit (Arch. d. Heilkde., 1868) ausgesprochen habe und die mich veranlaßte, von einer Rückkehr der Fasern in ihren embryonalen Zustand zu sprechen, denn auch embryonale Fasern bestehen ursprünglich aus einem einfachen Neuroplasma und zeichnen sich durch einen größeren Kernreichtum aus.

Diese Ansicht ist vielfach auf Widerspruch gestoßen, und nur wenige der späteren Untersucher [S. Mayer,¹⁾ P. Ziegler²⁾ u. a.] haben sich ihr angeschlossen; namentlich ist der von mir supponierten Umwandlung des Achsenzylinders und des Marks entgegengehalten worden, daß es sich vielmehr um eine Resorption dieser Gebilde handle, daß sie sich bei ihrem allmählichen Untergange vollständig passiv gegenüber dem wuchernden Protoplasma, welches sie verzehrt, verhalten. Dieser Einwand würde eine gewisse Berechtigung haben, wenn man eine genetische Beziehung zwischen dem Protoplasma und den Kernen einerseits und dem Mark und Achsenzylinder anderseits leugnet, wie es die Anhänger der Scheidenzellentheorie tun; vom Standpunkte der Neuroblastentheorie aus aber muß er zurückgewiesen werden, denn nach derselben sind Achsenzylinder und Mark in gleicher Weise wie das kernhaltige Protoplasma der Nervenfasern lebende organisierte Bestandteile derselben Zellen. Es ist mir daher unverständlich, wie Vertreter der Neuroblastenlehre, wie v. Büngner (a. a. O.) und Wieting (a. a. O.) ein abspprechendes Urteil über meine Anschauung haben fällen und in Übereinstimmung mit Vertretern der entgegengesetzten Entwicklungslehre, Ranvier, Stroebel u. a., dem Mark und dem Achsenzylinder die Rolle eines Fremdkörpers gegenüber dem Protoplasma zuerteilen können, indem sie von einer phagocytären Tätigkeit der letzteren sprechen; die Neuroblastenlehre

¹⁾ S. Mayer, a. o. a. O., sowie Archiv für Psychologie und Nervenkrankheiten IV, 1876.

²⁾ P. Ziegler, Archiv für klin. Chir. Bd. 51, 1896.

scheint mir vielmehr in logischer Konsequenz zu der Annahme zu führen, daß die Erscheinungen der Wallerschen Degeneration auf einer Entdifferenzierung, d.h. im wesentlichen auf einem vitalen chemischen und morphologischen Umbildungsprozesse der spezifischen Bestandteile der Nervenfasern, beruhen, ebenso wie die embryonale Differenzierung ein solcher Prozeß ist. — Eine genauere Analyse dieser Prozesse läßt sich natürlich nicht geben, aber es ist klar, daß dabei Resorptions- und Assimilationsvorgänge ineinander greifen, und es soll keineswegs in Abrede gestellt werden, daß erstere bei der Entdifferenzierung eine hervorragende Rolle spielen, insbesondere bei der Einschmelzung des fetthaltigen Markes.

Wenn die hier verteidigte Anschauung in der Zeit, in welcher ich sie zuerst zu begründen suchte, paradox erscheinen konnte, so dürften, wenn ich nicht irre, manche Tatsachen, welche seitdem bekannt geworden sind, das Urteil über dieselbe günstiger zu gestalten geeignet sein. Für den von mir supponierten, in den Nervenfasern sich abspielenden Vorgang lassen sich gegenwärtig zahlreiche andere Beispiele anführen und der Begriff der „Rückbildung“ oder „Entdifferenzierung“ ist längst in die Lehren der pathologischen Anatomie aufgenommen und hat sich Bürgerrecht erworben. Stricker stellte bereits in seiner Allgem. Pathologie (S. 434, 1878) eine Theorie der entzündlichen Gewebswucherung auf, nach welcher „die Zellen auf den embryonalen Zustand zurückkehren“ und stimmte, meine Beobachtungen¹⁾ über das Auswachsen von Muskelknospen aus verletzten Muskelfasern bestätigend, meiner Ansicht bei, „daß die Muskelfasern erst auf den embryonalen Zustand zurückkehren müssen, um auswachsen zu können“. Später hat Hansemann das sehr ausgebretete Vorkommen einer „Zellanaplasie“ beschrieben, einen Begriff einführend, welcher sich mit dem der Entdifferenzierung im wesentlichen deckt, denn er versteht darunter einen Zustand, in welchem „die Zellen an Differenzierung verlieren und an selb-

¹⁾ E. Neumann, Archiv für mikr. Anatomie Bd. 4, 1868.

ständiger Existenzfähigkeit gewinnen“.¹⁾ Insbesondere aber hat R i b b e r t²⁾ in mehreren Arbeiten dazu beigetragen, der großen Verbreitung von Rückbildungsprozessen an den verschiedensten Zellen Anerkennung zu verschaffen. Seine Beobachtungen beziehen sich auf sehr verschiedene Objekte, er wies darauf hin, daß ganz im allgemeinen bei jeder regenerativen Neubildung der Wiederersatz nicht direkt von den alten, hoch differenzierten Elementen ausgeht, sondern daß immer zunächst gewisse Metamorphosen derselben eintreten, welche als „eine Rückkehr auf eine einfachere Stufe angesehen werden können“. „Bindegewebszellen wandeln sich in protoplasmatische Fibroblasten um, es handelt sich um die vorübergehende Annahme eines weniger differenzierten jugendlichen Zustandes“, „aus den platten Endothelzellen gehen protoplasmatische, weniger differenzierte Gebilde hervor“, „die platten Epithelzellen der Lungenalveolen nehmen bei entzündlichen Prozessen wieder eine kubische, der embryonalen ähnliche Form an“; an den Muskelfasern des Herzens, am Rande einer myokarditischen Schwiele, zeigten sich Zustände, von denen bemerkt wird, „daß sie nur verständlich seien, wenn wir uns vorstellen, daß die zur Untätigkeit verurteilten Muskelfasern auf den embryonalen Zustand einer geringen Differenzierung zurückkehren“, die Fasern waren hohl, wie bei der normalen embryonalen Entwicklung, der Binnenraum mit kernhaltigem Protoplasma erfüllt, die quergestreifte Substanz auf einen schmalen Mantel reduziert.

Von besonderem Interesse aber erscheinen R i b b e r t s schon oben erwähnte Angaben über das konstante Auftreten von Rückbildungerscheinungen in den Geweben *transplantierter* Teile, er stellte dieselben besonders fest für die verschiedenensten Oberflächen- und Drüsenepithelien und beobachtete gleichzeitig, daß damit ebenso wie in den Fällen regenerativer und entzündlicher Rückbildung eine Kern- und Zellproliferation verbunden ist. Diesen Beobachtungen reihen sich die von R a n v i e r (L eçons II, p. 78, 1878) und mir (Roux' Archiv Bd. 6, 1898) bei Nerventransplantationen gewonnenen Erfahrungen an, wonach sich, wie schon oben erwähnt, das deutliche Bild einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Waller'schen Nervendegeneration entwickelt.

¹⁾ v. Hansemann, dieses Archiv Bd. 151, 1900.

²⁾ Ribbert, Roux' Archiv Bd. 6, 1897; dieses Archiv Bd. 157, 1899.

Daß in diesem Falle die Veränderungen auf eine mit Proliferationstendenz verbundene Entdifferenzierung der Nervenfasern zu beziehen sind, ebenso wie in andern transplantierten Teilen, wird kaum zu bezweifeln sein, und ihre Identität mit den nach Durchschneidungen erfolgenden Degenerationserscheinungen zwingt direkt dazu, auch für diese dieselbe Auffassung des Prozesses gelten zu lassen. Da aber die Ursache für diese Entdifferenzierung sowohl bei transplantierten als bei einfach von den Zentralorganen abgetrennten Teilen nur in der Aufhebung des von letzteren ausgehenden, für die normale Ernährung der Nerven maßgebenden Einflusses gesucht werden kann, so ist damit, wie oben gezeigt worden ist, die Betrachtung der Zellen der Schwanischen Scheide als den Fasern aufgelagerte „Scheidenzellen“ nicht vereinbar, was von Ranvier verkannt worden ist.

Wir können die vorangehenden Erörterungen demnach in folgende Sätze zusammenfassen :

1. Die Wallersche Degeneration der peripherischen Teile eines in seiner Kontinuität getrennten Nerven ist im wesentlichen nichts anderes als eine Entdifferenzierung der Nervenfasern zu einem embryonalen Neuroplasma.

2. Die Entdifferenzierung ist die Folge der aufgehobenen Verbindung mit den zentralen Ganglienzellen, welche einen regulierenden Einfluß auf die gesamte mit ihnen verbundene Neuroblastenkette ausüben.

Für die ebenfalls den Charakter der Wallerschen Degeneration an sich tragenden Veränderungen der zentralen Stümpfe kann natürlich letzterer Satz nicht in Anwendung kommen ; da hier aber der traumatische Reiz in Betracht kommt, so muß die damit verbundene und in dem Perineurium makroskopisch und mikroskopisch sehr deutlich ausgeprägte entzündliche Reaktion als Ursache der eintretenden Entdifferenzierung betrachtet werden, wozu die angeführten bekannten Erfahrungen über entzündliche Rückbildung anderer Teile uns volle Berechtigung geben. Ebenso wird bei den Veränderungen des peripherischen Endstumpfes ein entzündlicher Vorgang mitbeteiligt sein.

Ich sehe mich somit genötigt, meinen früheren Standpunkt festzuhalten und mich zugunsten der Neuroblastenlehre zu erklären; es liegt mir fern, auf die von den Embryologen pro und contra beigebrachten Beobachtungen über diese Streitfrage einzugehen; so sehr ich geneigt bin, die in neuester Zeit namentlich von O. Schultze mit kritischer Schärfe durchgeföhrten Argumentationen zu akzeptieren, so fehlt es mir doch an eigenen entwicklungsgeschichtlichen Beobachtungen. Da aber zurzeit, wo der Streit noch nicht ausgetragen ist, alle Befunde, welche einiges Licht auf denselben zu werfen geeignet erscheinen, Beachtung verdienen dürften, so benutze ich diese Gelegenheit, auf eine Tatsache hinzuweisen, welche wenig Beachtung gefunden hat und auch O. Schultze zufällig entgangen zu sein scheint, da er sie sonst vermutlich für seine Ansicht verwertet hätte. Ich meine die vor langer Zeit von S. Mayer¹⁾ entdeckte eigentümliche Pigmentierung des die sog. Kerne der Schwannschen Scheide umgebenden Protoplasma bei Fröschen. In einer ersten Mitteilung stellte er fest, daß diese Kerne keineswegs freie Kerne, sondern vielmehr „mehr oder weniger mächtige, der Innenfläche der Schwannschen Scheide aufliegende Zellen sind“ (was etwa gleichzeitig auch Ranvier konstatierte), und fügte hinzu, daß diese Zellen „oft in exquisiter Weise von Pigmentkörnchen durchsetzt sind, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die man in den sympathischen und spinalen Ganglienzellen findet“. Eine zweite größere Arbeit spricht von einem „helleuchtenden oder rostfarbenen Kolorit“ des Pigments und enthält die Bemerkung, „daß man unwillkürlich an die gewöhnlichen peripherischen Nervenzellen des Frosches erinnert wird“; als solche werden die Zellen der Schwannschen Scheide denn auch von S. Mayer ausdrücklich bezeichnet, was freilich mit der damals allein herrschenden Köllikerischen Lehre in grellem Widerspruch stand. Ich habe meinerseits die S. Mayerischen Angaben sehr häufig bestätigen können und kann mich auch nicht erinnern, an anderen Zellen als solchen, welche dem Nervenapparat angehören, eine gleiche Pigmentierung gesehen zu haben.

¹⁾ S. Mayer, Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissensch. Jahrg. 1873, und Archiv für Psychiatrie u. Nervenkrankh. VI, 1876.

II. Das erste Auftreten neuer Fasern in den Endstücken der zentralen Fasern.

Wenden wir uns nunmehr den im weiteren Verlauf eintretenden Regenerationserscheinungen zu. Wir wissen, daß sich nach kürzerer oder längerer Zeit an die beschriebenen Degenerationszustände ein Stadium anschließt, in welchem neugebildete Nervenfasern erscheinen, und es ist gegenwärtig wohl auch allgemein anerkannt, daß dies zuerst im Bereich des zentralen Stumpfes, demnächst in der zentrale und peripherische Teile verbindenden Brücke, zuletzt in letzteren selbst geschieht. Osmiumpräparate geben hierüber volle Sicherheit und, wenn dieselben die neuen Fasern allerdings auch erst in markhaltigem Zustande deutlich hervortreten lassen, so ist es doch sicher, daß das Auftreten der früheren Entwicklungsstufe der marklosen Fasern dieselbe Reihenfolge einhält.

Bei genauerer Analyse des mikroskopischen Befundes im Beginn der Regeneration konstatieren wir ferner die wichtige Tatsache, daß die ersten neuen Fasern im Innern der degenerierten Endstücke der Fasern des zentralen Stumpfs ihre Lage haben und daß sie anfänglich von dem daselbst aufgehäuften, nach außen von der Schwannschen Scheide begrenzten kernhaltigen Protoplasma umgeben sind. Hieraus folgt also, daß die Verbindung zwischen alten und neuen Fasern an derjenigen Stelle stattfindet, bis zu welcher sich die Degeneration herauf erstreckt hat. Dieser Befund ist von mir bereits in meiner zitierten Arbeit aus dem Jahre 1868, gegenüber früheren irrtümlichen Angaben, beschrieben worden, und einige der dieser Arbeit zugrunde liegenden Präparate sind einige Jahre später von H. Eichhorst, der damals in meinem Laboratorium arbeitete, in seiner Dissertation nebst einer größeren Zahl von ihm selbst verfertigter abgebildet worden (vgl. Eichhorst, dieses Archiv Bd. 59, Taf. I, Fig. 16 u. 17, 1872). Ich habe damals die beschriebenen Verhältnisse als eine „endogene Faserbildung“ bezeichnet und, wenn auch dieser Ausdruck fallen gelassen ist, so ist die Tatsache doch zurzeit allgemein bestätigt, und nur über die Ausdehnung der Degeneration gehen die Angaben der Autoren etwas auseinander; daß dieselbe in den ein-

zellen Fasern sehr verschieden ist, kann als sicher gelten, daß dieselbe sich jedoch immer nach der Entfernung richtet, in welcher sich der zunächst der Unterbrechungsstelle gelegene Schnürring befindet und daß dieser also die Grenze der Degeneration nach aufwärts bildet, an welcher alte und neue Fasern zusammenstoßen, ist jedenfalls nicht richtig. Den hierauf bezüglichen Angaben Engelmanns¹⁾ habe ich widersprechen müssen (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 18, 1880) und sie haben auch später wenige Verteidiger gefunden.

Auch einen zweiten Befund, welcher irrtümlich mit seltener Einstimmigkeit der Autoren, neuerdings auch von Cajal, auf Ranvier zurückgeführt wird, enthält meine eben zitierte Arbeit, er ist aus den Abbildungen Eichhorts (a. a. O.) zu ersehen, nämlich eine Vervielfältigung der Fasern an der Übergangsstelle;²⁾ ich habe damals es sogar als allgemeine Regel hingestellt, daß sich der gesamte Inhalt des degenerierten Faserstücks gewissermaßen in ein Bündel neuer Fasern zerplatzt, später konnte ich jedoch konstatieren, daß dies zwar für Durchschneidungen von Kaninchennerven als Regel gilt, aber nicht allgemein. Schon in der Eichhortschen Dissertation findet sich die Angabe, daß bei Fröschen sich jede alte Faser in eine einzige neue Faser fortsetzt, und dasselbe ergab sich bei den später von mir in Gemeinschaft mit Dobbert vorgenommenen Untersuchungen über Nervenquetschungen bei Kaninchen (Arch. f. mikr. Anat., Bd. 18).

Eine prinzipielle Bedeutung kommt diesem Unterschied kaum zu, es hängt offenbar von mancherlei nicht zu berechnenden Umständen ab, ob nur eine einzelne oder eine Mehrheit von Fasern sich bildet, und es ist daher sehr erklärlich, daß die Beob-

¹⁾ Engelmann, Pflügers Archiv Bd. 22, 1880.

²⁾ Ich habe in meinen Arbeiten nicht unterlassen, zu erwähnen, daß durch meine Beobachtungen eine Vermutung bestätigt wurde, welche bereits Remak (dieses Archiv Bd. 23, 1862), gelegentlich aussprach, als er bei einem Kaninchen, dem er vor 8 Monaten den Ischiadikus durchschnitten hatte, einen Vergleich zwischen dem zentralen und dem peripherischen Teile in Bezug auf die Faserzahl ausstellte. Eigne Untersuchungen zur Prüfung dieser Vermutung hat Remak nicht publiziert.

achter je nach dem von ihnen eingeschlagenen experimentellen Verfahren in dieser Beziehung verschiedene Resultate erzielten.

Wichtiger und für die Auffassung des ganzen Regenerationsprozesses entscheidender sind die Differenzen, welche zurzeit noch über die weitere Frage der Entstehung der jungen Fasern im zentralen Stumpf bestehen. Der von mir in meinen Arbeiten vertretenen Auffassung, daß es sich dabei um eine neu eintretende Differenzierung des aus der Degeneration hervorgegangenen Neuroplasma handelt, ist von zahlreichen andern Experimentatoren die Behauptung entgegengestellt worden, daß ein einfaches Auswachsen der alten Fasern in den degenerierten Abschnitt hinein stattfände. Es wird erforderlich sein, ohne jedes Präjudiz für die eine oder andere Entwicklungstheorie objektiv zu prüfen, was die mikroskopischen Bilder uns zeigen.

Wir begegnen hier zunächst der unleugbaren Tatsache, daß bei Anwendung gewisser Achsenzyllinderfärbungen sich stets eine Kontinuität zwischen den Achsenzyllindern der alten und der neu gebildeten Nervenfasern zeigt. Dieser Nachweis gelang Ströbe (a. a. O.) mit einer eigentümlich modifizierten Anilinblaumethode, er gelingt in gleicher Weise mit der Golgi-Cajal'schen Silberimprägnation. Beiden Methoden haftet leider der Mangel an, daß sie in den peripherischen Nerven meistens keine Strukturbilder, sondern nur Silhouetten des Achsenzyllinders erzeugen, die Strukturverhältnisse gehen verloren, Fibrillen und Perifibrillärsubstanz lassen sich meistens nicht unterscheiden. Schon von mehreren Seiten ist deshalb eine gewisse Unzulänglichkeit dieser Methoden beklagt worden. Wieting (a. a. O.) erklärte sogar das Ströbesche Verfahren für „gänzlich unbrauchbar für das Studium der Einzelheiten“ und meinte, „was zur Darstellung gelangt, sind die fertigen Achsenzyllinder, nicht die in Bildung begriffenen“. O. Schultze¹⁾ ist der Ansicht, daß die Silberfärbung nach Golgi-Cajal, obwohl sie ungeahnte Fortschritte auf dem Gebiete des feineren Baues des Nervensystems gebracht habe, doch in gewissem Sinne als roh bezeichnet werden müsse. Trotzdem läßt sich ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen nicht wegleugnen, daß färbbare Achsenzyllinder

¹⁾ Osc. Schultze, Verhandlung. der Physik.-Medizin. Gesellsch. in Würzburg Bd. 37, 1905.

neugebildeter Nervenfasern niemals als selbständige, diskontinuierliche Bruchstücke in dem Protoplasma der degenerierten Endstücke der zentralen Fasern auftreten, sondern stets einen Zusammenhang mit dem Achsenzylinder der intakt gebliebenen Teile der alten Fasern besitzen.

Mit dieser Feststellung muß gerechnet werden, und es kann sich nur fragen, ob damit der Beweis geliefert ist, daß die alten Achsenzylinder einfach in die degenerierten Faserabschnitte hineinwachsen? Schon mehrfach ist das bestritten und auf eine andere Erklärung des Befundes hingewiesen worden, nämlich die, daß die durch jene Färbungen darstellbare Achsenzylindersubstanz der jungen Fasern sich im Anschluß an die erhalten gebliebenen Teile der alten Fasern kontinuierlich in vom Zentrum nach der Peripherie vorschreitender Richtung aus dem protoplasmatischen Material der degenerierten Faserabschnitte herausdifferenziert, ebenso etwa, wie sich in den aus verletzten Muskelfasern hervorwachsenden jungen Muskelknospen von der Basis nach der Spitze fortschreitend eine Umbildung des Myoplasma in quergestreifte Muskelsubstanz vollzieht. Dem Vergleich mit dem Hineinwachsen von Wurzeln einer Pflanze in das Erdreich läßt sich der Vergleich mit der kontinuierlich nach oben vorschreitenden Verholzung eines Baumstämmchens gegenüberstellen, die nicht dadurch zu stande kommt, daß das Holz nach oben wächst, sondern dadurch, daß an die bereits vorhandenen Holzteile beständig neue durch Verholzung des anstoßenden weichen Parenchyms apponiert werden.

Wir werden diese Auffassung um so weniger ablehnen zurückweisen dürfen, da wir anzunehmen berechtigt sind, daß der Anstoß zur Differenzierung von der zentralen Faser auf ein indifferentes Neuroplasma übertragen werden und sich demnach in der Richtung nach der Peripherie hin geltend machen muß. Selbst eine diskontinuierliche primäre Anlage der Achsenzylinder ist trotz der bei Färbungen hervortretenden Kontinuität derselben nicht ausgeschlossen, denn bevor es gelingt, dieselben durch Färbung sichtbar zu machen, könnten sie bereits in einer für Färbungen nicht zugäng-

lichen Beschaffenheit angelegt sein; ob sie in diesem Stadium bereits mit dem alten Achsenzyylinder im Zusammenhang stehen oder nicht, ließe sich alsdann durch Färbung nicht entscheiden, die kontinuierlichen gefärbten Achsenzyylinder würden erst einem späteren Stadium entsprechen, in welchem die ursprünglich getrennten Anlagen sich mit der zentralen Faser in Verbindung gesetzt und unter zentralem Einfluß mit ihrer weiteren Ausbildung auch Färbbarkeit erlangt haben. Auf eine solche Vorstellung würden wir zurückzugehen haben, wenn wir in Konsequenz der Neuroblastenlehre als Ausgangspunkte der Differenzierung des Neuroplasma die Kerne desselben betrachten und den Differenzierungsimpuls vom Zentrum aus nicht direkt auf das Neuroplasma, sondern unter Vermittlung der Kerne sich nach der Peripherie hin fortpflanzen lassen.

In meinem Aufsatz aus dem Jahre 1880 (Neumann und Dobbert, a. a. O.) habe ich diese Ansicht zu begründen versucht, v. Büngner, Wieting u. a. sind ebenfalls Vertreter derselben. Auch von seiten der Embryologen ist die souveräne Bedeutung der neuen Methode für die Darstellung der ersten Anlagen der peripherischen Nerven bzw. ihrer Achsenzyylinder keineswegs allgemein anerkannt; so äußert sich z. B. O. Schultze¹⁾ über die ältere Golgi'sche Methode: „Untersucht man die mit Ramón y Cajals Bichromatosmiumsäure fixierten Objekte passend mit Kerne und Neurofibrillen färbenden Mitteln an Paraffinserien, so stellt man fest, daß lange bevor die erste Imprägnierung (nach Golgi) gelingt, erste peripherische Bahnen erkennbar sind und daß diese, wenn die Möglichkeit der Imprägnierung einsetzt, weit über die scheinbar freien Enden, welche die Golgi Bilder erzeugen, hinaus peripheriewärts sich ausbreiten. Daß die Achsenzyylinder kontinuierlich sind, versteht sich, denn es ist leicht zu sehen; daß aber die in den Golgi-Präparaten bei Embryonen erhaltenen, verschieden weit imprägnierten Achsenzyylinder da aufhören, wo die Imprägnierung aufhört, das versteht sich nicht, denn es ist gänzlich unerwiesen.“ Was aber die Stöbeischen Färbungsresultate betrifft, so gelten hier dieselben Einwände. Das von ihm angewandte Anilinblau hat sich

¹⁾ Osc. Schultze, Anat. Anzeiger Bd. 25, 1904.

mir bei den von mir selbst angestellten Untersuchungen (Nervenmark- und Achsenzyllindertropfen, dieses Archiv, Bd. 152, 1898), bei denen die Behandlung der Präparate allerdings eine etwas abweichende war, durchaus nicht als ein universelles Färbungsmittel für Achsenzyylinder erwiesen, es gibt färbbare und nicht färbbare Nerven, in den markhaltigen Fasern erhielt ich sehr schöne Färbungen der Achsenzyylinder, in den peripherischen nervösen Endverästelungen dagegen nicht, und ich schloß daraus, daß die Substanz der letzteren nicht mit der Achsenzyllindersubstanz der markhaltigen Nervenfasern identisch ist, daß letztere vielmehr aus einer Umbildung der ursprünglich nicht färbbaren Substanz der alten Fasern hervorgeht; ähnliche Beobachtungen machten später Strähuber¹⁾ und Kaplan.²⁾ Also auch durch das Ströbe'sche Verfahren ist die Vermutung, daß, bevor eine färbbare Fortsetzung der alten Achsenzyylinder in das Protoplasma der degenerierten Teile der zentralen Fasern hinein sichtbar wird, bereits die ersten Anfänge einer Faserbildung daselbst vorhanden sind, kaum zu widerlegen und der Nachweis zu führen, daß diese primitiven Anlagen von vornherein mit dem alten Achsenzyylinder in Zusammenhang stehen; sicher ist allein, daß nur diejenigen Achsenzyylinder färbar sind, bei denen dieser Zusammenhang besteht.

Mit Osmiumpräparaten läßt sich, wie bekannt, die Frage ebenfalls nicht definitiv lösen, und ich möchte um so weniger auf die Angabe Wietings (a. a. O. S. 63), daß „die Fibrillenbildung direkt im Anschluß an den alten Achsenzyylinder auftritt und nun der Prozeß gleichmäßig, nicht sprungweise fortschreitet, so daß also von Anfang an eine Verbindung mit dem alten Achsenzyylinder vorhanden ist“, entscheidenden Wert legen, als v. Bünniger, welcher früher gleichfalls in Marchands Laboratorium nach denselben Methoden gearbeitet hatte (Flemmingsche Lösung, Färbung in Safranin), zu dem entgegengesetzten Resultate gekommen war, daß der Achsenzyylinder aus der Verschmelzung von ursprünglich getrennten, von den einzelnen Neuroblasten geformten „fibrillären Bandfaserstücken“ hervorgehe (a. a. O. S. 60). Es heißt hier also vorläufig: non liquet!

¹⁾ Straehuber, Zentralblatt für pathol. Anat. und allg. Path. XII, 1901.

²⁾ Kaplan, Archiv für Psychiatrie Bd. 35, 1902.

Diesen wenig befriedigenden Ermittlungen über das Verhalten der Achsenzylinder stehen in erfreulicher Weise positive Befunde in bezug auf die Entwicklung der Markscheide der jungen Fasern gegenüber. Osmiumpräparate geben darüber zuverlässige und unanfechtbare Aufschlüsse, vorausgesetzt, daß die Osmiumwirkung eine vollständige ist und keine Faser derselben entgeht; das ist möglich zu erreichen, wenn man, wie in der Einleitung angegeben ist, ganz dünne Nerven und nicht Flemming'sche oder Hermann'sche Osmiummischungen, sondern einfache Osmiumlösungen benutzt. In dieser Weise sind alle von mir sowie von den in meinem Laboratorium arbeitenden Herren Eichhorst und Dobbert beschriebenen Untersuchungen ausgeführt, und ich nehme für sie daher eine größere Sicherheit der Resultate in Anspruch als für die Beobachtungen anderer Forscher, welche fast durchweg dicke Nervenstämme, meistens den Ischiadicus, wählten und zum Teil mit Flemming'scher Flüssigkeit arbeiteten. Meine Präparate, welche meistens gleichzeitig an sehr zahlreichen Fasern ein sehr prägnantes Bild der Übergangsstelle darbieten, haben mir nun gezeigt, daß in einem frühen Stadium des Regenerationsprozesses neu gebildete Fasern existieren, deren dünner, zylindrischer Markmantel nicht bis an das Ende des intakten Teiles der alten Fasern heranreicht und demnach auch mit der dicken Markscheide derselben nicht in kontinuierlicher Verbindung steht. In der Eichhorstschen Arbeit ist dieses Verhältnis noch nicht ausdrücklich erwähnt, doch sieht man es ganz deutlich ausgeprägt in seiner Fig. 10, das zentrale Ende einer Nervenfaser des Kaninchens 26 Tage nach der Durchschniedung darstellend; ein relativ großer Zwischenraum trennt hier das Mark der breiten alten Faser von der auch bereits durch Osmium geschwärzten neu entstandenen Faser. Die Dissertation von G. Dobbert¹⁾ über Nervenquetschung bei Kaninchen enthält die Angabe, daß die jungen Fasern nach der Übergangsstelle hin undeutlich werden, d. h. durch Osmium nicht mehr deutlich geschwärzt werden. In der von mir und Dobbert gemein-

¹⁾ H. Dobbert, Inauguraldissertation, Königsberg 1878.

schaftlich veröffentlichten Abhandlung (a. a. O.) werden besonders die Veränderungen an zerquetschten Froschnerven beschrieben und hervorgehoben, daß an den Übergangsstellen „von vornherein insofern eine Ähnlichkeit mit dem Verhalten von Schnürringen besteht, als das Mark hier fast immer eine Unterbrechung erleidet“, „die alte Faser endet gewissermaßen blind, jedoch in sehr unregelmäßiger Weise“. Zu dem Vergleich der Verbindung mit einem R a n v i e r s c h e n Schnürringe wurden wir dadurch veranlaßt, daß wir uns überzeugten, daß in der Tat im weiteren Verlauf an dieser Stelle ein typischer Schnürring zustande kommt, indem die anfänglich bestehende größere Lücke (ich fand dieselbe noch nach sechs Wochen 20 bis 30 μ lang !) zuletzt auf ein kleines Interstitium reduziert wird. Von den der Abhandlung beigegebenen Abbildungen zeigen die Fig. 16, 17 und 18, welche Froschnerven 26 bzw. 43 Tage nach der Quetschung darstellen, besonders deutlich das Stadium, in welchem noch keine Verbindung zwischen den Markscheiden der alten und neuen Faser besteht, und man ersieht hieraus, daß wenigstens in einem Teile der Fasern dieser Zustand recht lange fortbesteht, was nicht ausschließt, daß er in anderen viel schneller sein Ende findet; einen normal ausgebildeten Schnürring an der Verbindungsstelle zeigt dagegen Fig. 20 vom 50. Tage post laesionem.

A n d e r R i c h t i g k e i t d i e s e r B e f u n d e k a n n e b e n s o w e n i g e i n Z w e i f e l s e i n a l s a n d e r U n t e r b r e c h u n g d e s M a r k s i n d e n S c h n ü r r i n g e n i n n o r m a l e n N e r v e n , d i e j a a l l g e m e i n a n e r k a n n t i s t . Auffallend ist mir daher, daß v. Büngner (a. a. O. S. 378) sie nicht gelten lassen will und, obwohl er ganz richtig angibt und auch in seinen Abbildungen Fig. 27, 28, 29 darstellt, daß „die alten Fasern sich allmählich verschmälernd aufhören und konisch zugepitzt enden, wie Fasernsegmente, welche in einem Schnürringe zusammenstoßen, und daß die neuen Fasern sich unmittelbar an die eingeschnürten Stellen der alten Fasern ansetzen“, und obwohl er in der Erklärung der Abbildungen den Ausdruck „Schnürring“ für die Verbindungsstelle öfters gebraucht, dennoch zu dem Schlusse kommt, daß nur scheinbar das Mark der alten Fasern blind endigt und daß man „an einigen günstiger situirten Verbindungsstellen der alten und neuen Fasern deutlich sieht, daß

das Mark von diesen auf jene übergeht“; das würde ja mit der von ihm zugegebenen Ausbildung von Schnürringen an diesen Übergangsstellen in Widerspruch stehen. Oder soll man etwa annehmen, daß letztere nachträglich durch Resorption des Marks oder durch Dehiszenz desselben entstehen? Auf mangelhafter Beobachtung beruht es auch, wenn Wieting (a. a. O. S. 66) in betreff der Markbildung behaupten konnte, daß sie „kontinuierlich erfolge, vom Zentrum nach der Peripherie vorschreitend“; von einer genaueren Beschreibung der Übergangsstelle ist in seiner Abhandlung nichts zu finden, und auch die Bildung von Schnürringen an dieser Stelle scheint ihm entgangen zu sein. Bei Ravier vermißt man leider bestimzte Äußerungen über die Frage; die beiden einzigen Abbildungen, welche er von den Verbindungsstellen gibt (*Leçons II*, Taf. 10, 11) beziehen sich auf spätere Termine; 72 resp. 80 Tage bei einem durchschnittenen Kaninchenerven, hier ist eine Lücke in der Markscheide nicht kenntlich, auf Fig. 11 aber wenigstens ein Schnürring angedeutet.

Andererseits fehlt es nicht an Angaben, welche mit meinen Beobachtungen übereinstimmen. Howell und Huber¹⁾ sowie Kolster²⁾ lassen die Neubildung der Markscheide von den gewucherten Kernen der Schwanischen Scheide ausgehen, also nicht kontinuierlich vom Zentrum nach der Peripherie vorschreiten. P. Ziegler (a. a. O.) bestätigte, daß zwischen alter und neuer Faser „ein weicher, kernhaltiger Protoplasmabropf“ eingeschaltet und somit eine Kontinuität der Markscheide nicht vorhanden sei. Auch Béthe (a. a. O.) spricht von einem Auftreten des ersten Marks in der Nähe der Kerne und einer Ausbreitung desselben nach beiden Seiten, wobei eine Trennungslinie zwischen je zwei Kernen bestehen bleibe und ein Schnürring sich bilde, und Barfurths³⁾ Darstellung stimmt damit überein. — Die Angaben, welche die nicht mit der Osmiumbehandlung arbeitenden Untersucher über das erste Erscheinen der Markscheide gemacht haben, kommen kaum ernstlich in Betracht, da es feststeht, daß alle sonst bekannten Methoden hierüber keine befriedigenden Aufschlüsse zu

¹⁾ Howell und Huber, *Journal of Physiol.* Bd. 13 u. 14, 1892/1893.

²⁾ Kolster, *Archiv für mikr. Anat.* Bd. 12, 1893, und Zieglers Beiträge Bd. 26, 1899.

³⁾ Barfurth, *Verhandl. der Anat. Gesellschaft in Genf*, 1905.

geben imstande sind ; einige dieser Autoren, so auch C a j a l , enthalten sich sogar gänzlich jeder Äußerung über diese Verhältnisse, und ebenso lassen auch ihre Abbildungen vollständig im Stich.

Als Fazit unserer kritischen Musterung der angeführten Beobachtungen ergibt sich dehnach :

1. Es besteht eine Kontinuität der durch Färbung darstellbaren Achsenzyylinder alter und neuer Fasern, es ist aber nicht erwiesen, daß eine Kontinuität der ersten Anlagen der Achsenzyylinder vorhanden ist.

2. Es besteht eine primäre Diskontinuität zwischen alten und neuen Markscheiden.

Man könnte sich nun hierdurch zu der Annahme gedrängt sehen, daß Achsenzyylinder und Mark der jungen Fasern verschiedenen Ursprungs sind, wie es ja auch nicht an Versuchen gefehlt hat, für die embryonale Entwicklung der Nervenfasern die genetische Zusammengehörigkeit beider Gebilde in Abrede zu stellen. R a n v i e r¹⁾ sprach die Ansicht aus, daß eine jede S c h w a n n -sche Zelle samt dem in ihrem Bereich liegenden Nervenmark einer Fettzelle zu vergleichen sei, welche von dem Achsenzyylinder, einem Ausläufer der Ganglienzelle, perforiert würde („traversée par un corps, qui lui est étranger, le cylindre axe“), und auch B o v e r i²⁾ sieht in der S c h w a n n schen Scheide eines jeden interannullären Segments „eine doppelblättrige, röhrenförmige Zelle“, die zwischen ihren Blättern das Nervenmark entwickelt und durch welche zentral der Achsenzyylinder hindurchgeht. K ö l l i k e r³⁾ hat jedoch bereits diese Darstellungen zurückgewiesen, und sie dürften kaum noch Anhänger haben; zu ihren Ungunsten fällt namentlich auch ins Gewicht, daß es K a p l a n (a. a. O.) gelungen zu sein scheint, nachzuweisen, daß die Perifibrillärsubstanz (Achsenzyylinder -Kittsubstanz) identisch oder nahe verwandt ist mit der S c h i e f f e r -d e c k e r schen Markscheiden-Kittsubstanz der L a n t e r m a n n -schen Einschnitte, daß also Achsenzyylinder und Markscheide gewissermaßen ein gemeinsames Stroma haben, von K a p l a n als „Myeloxostroma“ bezeichnet. Im allgemeinen gilt jedenfalls

¹⁾ R an v i e r , Leçons usw. I S. 119.

²⁾ B o v e r i , Abhandl. der Bayr. Akademie Bd. 15, 1885.

³⁾ K ö l l i k e r , Handbuch der Gewebelehre, 6. Aufl. II, S. 27.

bei den Embryologen als feststehend, daß Mark und Achsenzylinder einer gemeinsamen Matrix ihre Entstehung verdanken, als solche wird von den Anhängern der Scheidenzellentheorie der Ausläufer der Ganglienzelle, von denen der Neuroblastentheorie das Neuroplasma der Bildungszellen betrachtet, und somit kommt auch für die Regeneration nur diese Alternative in Betracht.

Bei der Durchführung jeder dieser beiden Theorien zwingen uns die beiden oben hingestellten Tatsachen zu gewissen Voraussetzungen: die Scheidenzellentheorie führt zu der Annahme, daß der auswachsende Achsenzylinder sich seine Markscheide zuerst in einiger Entfernung von dem Ende der alten Faser bildet und daß diese Bildung später gegen letzteres so weit vorschreitet, daß die Unterbrechung durch einen Schnürring stattfindet, nach der Neuroblastentheorie dagegen würden im Bereich eines Neuroblastenkernes infolge eintretender Differenzierung des Neuroplasma Mark und primäre Achsenzylindermanlage entstehen, letzterer durch sekundären Anschluß an den alten Achsenzylinder seine definitive, durch Färbbarkeit charakterisierte Ausbildung erreichen, die Markscheide aber nur so weit nach aufwärts vorrücken, daß sie sich der Markscheide der alten Faser in einem Schnürring nähert. Für die Entscheidung über diese sich entgegenstehenden Annahmen erscheint es mir nicht unwichtig, zu berücksichtigen, was die embryologische Forschung über die Bildung der Schnürringe lehrt. Die meisten, die Scheidenzellentheorie vertretenden Forscher leiten, soweit mir bekannt, dieselbe nicht aus der sekundären Dehiszenz einer ursprünglich ununterbrochenen Markscheide der embryonalen Fasern ab, sondern vielmehr, in Übereinstimmung mit den Anhängern der Neuroblastentheorie, aus einer ursprünglich segmentären, stückweisen Anlage des Marks; letztere haben aber unstreitig den Vorzug, einen bestimmten Grund für diese segmentäre Anlage bezeichnen zu können, den von den in gewissen Entfernungen voneinander angeordneten Neuroblastenkernen ausgehenden differenzierenden Einfluß auf das Neuroplasma, während die Scheidenzellentheorie jede Erklärung für die diskontinuierliche Markbildung schuldig bleibt; der kernlose, in seiner ganzen Ausdehnung gleich beschaffene Ausläufer einer Ganglienzelle umgibt sich nach derselben von Strecke zu Strecke mit einer Markscheide, ohne daß auf diese Teile andere Einflüsse wirken als auf die da-

zwischengelegenen, markfrei bleibenden. Hierin liegt also eine große Schwierigkeit, ich will nicht sagen, ein unbedingtes Hindernis für die Durchführung der Scheidenzellentheorie ebensowohl auf embryologischem Gebiet, als auch für den in Rede stehenden Fall der Regeneration, die gleichfalls zur Bildung eines Schnürringes an der Verbindungsstelle führt. K ö l l i k e r,¹⁾ der stets an dieser Lehre festgehalten, ist wohl diese Schwierigkeit nicht entgangen, und er hat daher bei der Besprechung der Markbildung embryonaler Nerven, die er aus einer Umwandlung der oberflächlichen Lage des Achsenzylinders, i. e. der Ausläufer der Ganglienzelle, ableitet, eine „M i t b e t e i l i g u n g“ der an gewissen Stellen aufgelagerten Zellen der mesodermatischen S c h w a n n s c h e i d e supponiert, allein diese Hypothese bietet schwerlich einen annehmbaren Ausweg aus dem Dilemma, denn die Vorstellung, daß zwei zellige Gebilde heterogener Abkunft, welche in Berührung miteinander stehen, sich derart beeinflussen, daß in der einen derselben ein so eingreifender chemischer und morphologischer Prozeß, wie es die Markbildung ist, vor sich geht, widerspricht allen bekannten Erfahrungen über Zelltätigkeit.

Ein wichtiges Argument für die neuroblastische Entstehung der sich regenerierenden Fasern liegt aber nun vor allem in dem im ersten Abschnitt geführten Nachweis, daß das Protoplasma in den Endstücken der zentralen Fasern nach allgemein pathologischen Prinzipien nur als ein durch Entdifferenzierung entstandenes Neuroplasma betrachtet werden kann, daß also seinen Kernen gewisse spezifische, sie zur Bildung von Nervenfasern aus den in ihrem Machtbereich liegenden Teilen des Neuroplasma befähigende Eigenschaften zukommen. Der Zeitpunkt, in welchem diese differenzierende Tätigkeit der Neuroblastenkerne wieder einsetzt, wird abhängig gedacht werden müssen von der Ursache, welche zur Entdifferenzierung führte, und da wir diese in der durch das Trauma herbeigeführten Entzündung suchen müssen, so würde die Neubildung der Nervenfasern zu vergleichen sein den jeder entzündlichen Störung folgenden reparativen Vorgängen, welche ein Ausdruck der früher oder später eintretenden Reaktion des Organismus sind.

¹⁾ K ö l l i k e r, a. a. O. II S. 873, sowie Studien über Batrachierlarven Bd. 43, 1886.

Wir entscheiden uns also dahin, daß eine von neuem eintretende von den Neuroblastenkernen ausgehende Differenzierung des in den Endstücken der zentralen Fasern angesammelten Neuroplasma die ersten neuen Nervenfasern liefert.

III. Das Auswachsen der neuen Fasern in die Lücke.

Daß ein durchschnittener Nerv von seinem zentralen Stumpf aus weiterwächst und daß eine aus neuen Nervenfasern bestehende Verlängerung desselben sich bildet, ist allgemein bekannt; Beobachtungen über Nervenresektionen am Menschen und Experimente an Tieren lassen diese Tatsache auch makroskopisch deutlich erkennen, und Vanlaire's Versuch,¹⁾ in welchem der in eine Drainiröhre gelegte zentrale Ischiadicusstumpf eines Hundes nach vier Monaten in einen neuen Nerven von $5\frac{1}{2}$ cm Länge sich fortsetzte, zeigt, daß dieses Wachstum ein relativ energisches ist. Demnach stimmen auch alle Beobachter darin überein, daß die Überbrückung einer Lücke im Nerven hauptsächlich oder wahrscheinlich ausschließlich durch den zentralen Stumpf bewirkt wird. Auf die neuerdings wieder angeregte Frage, ob sich auch eine von dem peripherischen Stumpfe ausgehende Neubildung bei dieser Überbrückung beteiligt, werde ich bei der Besprechung der Regeneration des peripherischen Nerventeiles zurückkommen.

Als feststehend kann ferner gelten, daß die aus dem zentralen Stumpf hervorwachsenden Fasern stets aus den alten Fasern derselben hervorgehen, daß also die in früherer Zeit, namentlich durch die Arbeiten von Lent²⁾ und Hjelt³⁾ unter dem Einfluß der Virchowschen Lehren zur Geltung gebrachte Ansicht, welcher zufolge sie einem Proliferationsprozeß der Zellen des Perineurium ihren Ursprung verdanken, auf einem Irrtum beruht. Das Gesetz der Spezifität der Gewebe, welches eine derartige Produktionsfähigkeit von Bindegewebszellen ausschließt, ist auch für die Neubildung von Nervenfasern zur allgemeinen Anerkennung gelangt.

¹⁾ Vanlaire, Archives de Biologie Vol. III, 1882.

²⁾ Lent, Zeitschrift für wiss. Zool. Bd. 7, 1856.

³⁾ Hjelt, dieses Archiv Bd. 19, 1860.

Aber auch hier hat der Streit zwischen Ausläufer- und Neuroblastenlehre einen Gegensatz erzeugt, für die Anhänger der erstenen wachsen Achsenzylinder und Mark der in den Endstücken der zentralen Fasern entstandenen neuen Nervenfasern direkt in die Lücke weiter vor und das umgebende Bindegewebe umgibt sie mit einer neuen kernhaltigen Schwanischen Scheide, die Neuroblastenlehre dagegen erfordert ein in die Lücke hinein erfolgendes Wachstum des die zentralen Stümpfe erfüllenden Neuroplasma mit seinen Kernen und eine damit parallel vorschreitende Herausdifferenzierung der die Lücke überbrückenden Fasern aus demselben im Anschluß an die im zentralen Stumpf bereits vorhandenen neuen Fasern. In dieser Weise habe ich die schwelende Frage bereits bei einer früheren Gelegenheit (dieses Arch. Bd. 158, 1899) formuliert. Prüfen wir, was sich hierüber aus den bisher vorliegenden Beobachtungen ergeben hat.

Die Schwierigkeit liegt offenbar darin, daß es zurzeit noch nicht gelungen ist, die offenbar äußerst zarten neugebildeten Fortsetzungen der alten Fasern in die Lücke hinein für sich isoliert deutlich zur Ansicht zu bringen, wie man etwa die aus verletzten Muskelfasern hervorwachsenden Muskelknospen darstellen kann. Schnittpräparate bieten in dieser Beziehung wenig Aussicht, da die Fasern, sobald sie in die Lücke eintreten, meistens von der axialen Richtung mehr oder weniger abweichen, also nicht in ihrer ganzen Ausdehnung in die Schnittebene fallen können und weil überdies die Abgrenzung der jungen Nervenknospen von den Bindegewebselementen, welche die Lücke hauptsächlich ausfüllen, stets unsicher bleiben wird. Zerzupfungspräparate aber lassen zwar mit großer Deutlichkeit die zentralen Fasern bis zur Trennungsstelle hin isolieren und die in ihnen steckenden neuen Fasern erkennen, aber der Zusammenhang mit den aus letzteren hervorgewachsenen Fortsetzungen geht verloren, da sie ganz oder teilweise abreißen und im Bindegewebe stecken bleiben. Es ist hiernach begreiflich, daß die wichtigste Frage, auf welche es hier ankommt, bisher hat unbeantwortet bleiben müssen, nämlich die, ob die jungen Nervenknospen bei ihrer ersten Bildung aus demselben kernhaltigen Protoplasma bestehen, welches den Inhalt der Endstücke der zentralen Fasern bildet, oder ob sie vielmehr als kernlose Fortsetzungen der in diesem

Protoplasma enthaltenen neuen Nervenfasern debütieren und sich erst sekundär mit einer aus dem Bindegewebe der Lücke hervorgehenden kernhaltigen Scheide umgeben? Hier besteht eine Beobachtungslücke, welche auch durch den von Ströbe und Cajal geführten Nachweis, daß sich die Achsenzylinder durch Färbung auch über den zentralen Stumpf hinaus in das Narben-gewebe hinein selbst in sehr frühen Perioden verfolgen lassen, nicht ausgefüllt wird, denn wiederum müssen wir auch hier einen Zweifel daran aussprechen, daß diese färbbaren Achsenzylinder den Beginn der Faserbildung bezeichnen und ob nicht etwa ein einfacher protoplasmatisches Stadium ihnen vorausgeht?

Günstiger für die mikroskopische Technik liegen jedenfalls die Verhältnisse bei zerquetschten Nerven, weil hier die Schwann-sche Scheide in ihrer Kontinuität nicht unterbrochen wird und daher eine Isolierung der Nervenfasern durch die Quetschstelle hindurch vom zentralen bis zum peripherischen Abschnitt leicht erreichbar ist. Hier spielt sich der gesamte Regenerationsprozeß innerhalb der zarten, durchsichtigen Schwannschen Scheide ab, und es läßt sich eine wichtige Tatsache konstatieren, daß nämlich der erste Schritt zur Regeneration die Ausfüllung der durch die Quetschung ihres Inhalts beraubten, leergewordenen Schwann-schen Scheiden mit einem kernreichen Protoplasma ist, welche dadurch zustande kommt, daß das an die leere Stelle anstoßende, infolge von Degeneration der Fasern entstandene Protoplasma sich von beiden Seiten her vorschiebt, vielleicht auch in loco an der Quetschstelle zurückgebliebene Protoplasmareste durch Wucherung sich ausbreiten. Diese Befunde sind von mir und Dobbert (a. a. O.) und ebenso von v. Büngner, Wieting u. a. erhoben worden, und eine Differenz ist nur insofern hervorgetreten, als wir das ausfüllende Protoplasma als eine zusammenhängende Masse, nach neuerer Terminologie als ein Syncytium beschrieben haben, während andere Beobachter eine Zusammensetzung des selben aus kernhaltigen Spindelzellen, welche später zu Zellbändern verschmelzen, zu erkennen glaubten (vgl. Wieting a. a. O. S. 60). Hiervon abgesehen, dürfen wir es aber als festgestellt betrachten, daß sich zu keiner Zeit an der Quetschstelle in der Schwannschen Scheide der alten Nervenfasern neue jugendliche Fasern zeigen,

welche einer mehr oder weniger umfangreichen protoplasmatischen Hülle entbehren und die demnach nicht als aus einer Differenzierung derselben hervorgegangen betrachtet werden können. Ein Beweis für die Entstehung der Nervenfasern nach der Ausläufertheorie läßt sich also auch hier nicht erbringen, irgendein Unterschied in der Bildungsweise dieser Fasern gegenüber ihrer Entstehung in den degenerierten zentralen Teilen oberhalb der Quetschstelle tritt nicht hervor.

Bei Durchschneidungen von Nerven kommt nun aber noch eine Erwägung hinzu, welche der letztgenannten Theorie nicht günstig ist. Schon Wieting (a. a. O. S. 64) zweifelte daran, daß „die so weichen Massen des Markes und des Achsenzylinders“ einen so erheblichen Widerstand, wie ihn das Bindegewebe der Narbe vermutlich entgegenstellt, zu überwinden imstande sein sollten. Dieses Bedenken gewinnt an Bedeutung, da sich aus neueren Untersuchungen immer klarer herausstellt, daß nicht nur das Mark, sondern auch der früher meist als ein „präformiertes, relativ festes Gebilde“ angesehene Achsenzylinder in seiner Hauptmasse, der sogen. Peri- oder Interfibrillärsubstanz, die Beschaffenheit einer zähen Flüssigkeit hat. Den älteren hierüber gemachten Angaben von Fleischl, Boll, Engelmann, H. Schultze, Kupffer, Schiefferdecker u. a. schließen sich in gleichem Sinne die neueren Beobachtungen von Apathy, Bethe und Mönckeberg an, und auch ich habe aus eigenen Untersuchungen (dieses Arch. Bd. 152 und 158, 1898 und 1899) die Überzeugung gewonnen, daß der Achsenzylinder einer frischen Nervenfaser ebenso wie das Mark Tropfen zu bilden imstande ist und daß die sogen. „Myelin-tropfen“ in ihrem Innern meistens Achsenzylindertropfen enthalten, eine Beobachtung, die von Strachhuber (a. a. O.) bestätigt wurde und die auch durch Kölliker's Einspruch¹⁾ keineswegs widerlegt worden ist. Auf diese Erfahrung gestützt, habe ich in der zweiten der eben genannten Publikationen bereits darauf hingewiesen, daß die Annahme des direkten Fortwachsens der Achsenzylinder auf noch größere Schwierigkeiten stößt, als wenn man in ihm einen „kom-

¹⁾ Kölliker, Anat. Anzeiger 1898 Nr. 24.

pakten Strang“ erblickt und daß der Regenerationsprozeß an Verständlichkeit gewinnt, wenn wir annehmen, daß ihm eine Substitution des Achsenzylinders und Markes durch eine protoplasmatische, wachstumsfähige Substanz vorausgeht, wie eine solche ja auch die Regeneration anderer spezifischer Gewebe, z. B. des Muskelgewebes bei der Bildung der Muskelknospen, einleitet. Also auch die aus den Schnittenden der zentralen Stümpfe in die Lücke hervorwachsenden primitiven Nervenknospen bestehen aller Wahrscheinlichkeit nach aus einem indifferenzierten kernhaltigen Neuroplasma.

IV. Die peripherische Regeneration.

Das Verhalten des peripherischen, vom Zentrum abgetrennten Teiles der Nervenfasern bei der regenerativen Neubildung hat neuerdings für den Streit zwischen Scheidenzellen- und Neuroblastenlehre dadurch eine besondere Bedeutung gewonnen, daß eine größere Zahl von Untersuchern sich davon überzeugt haben will, daß in diesem Teile neue Nervenfasern auch dann auftreten, wenn eine Verbindung mit dem zentralen Nervenabschnitt aus irgendeinem Grunde nicht erfolgt ist. Diese einst von Philippeaux und Vulpian¹⁾ behauptete, von Vulpian selbst später²⁾ fallengelassene und sodann lange Zeit hindurch allgemein als gänzlich unhaltbar angesehene Régénération autogénique hat aufs Neue besonders in Béthie (a. a. O.) auf Grund zahlreicher von ihm ausgeführter, mannigfach modifizierter Versuche einen sehr entschiedenen Verteidiger gefunden, und es hat ihm nicht an Nachfolgern gefehlt, welche in seine Fußstapfen getreten sind und die Resultate seiner Versuche bei Wiederholung derselben bestätigen zu dürfen glaubten (Gehuchten,³⁾ Barfurth⁴⁾ Raimann,⁵⁾ Lapinsky⁶⁾ u. a.).

Die prinzipielle Wichtigkeit der Entscheidung darüber, ob eine

¹⁾ Philippeaux u. Vulpian, Comptes rendus Bd. 48, 1859.

²⁾ Vulpian, Arch. de Physiol. norm. et pathol. Bd. 5, 1873.

³⁾ Gehuchten, Le neuraxe Bd. 6, 1904.

⁴⁾ Raimann, Jahrb. f. Psychiatrie Bd. 26, 1905.

⁵⁾ Barfurth, Verhandl. d. Anat. Ges. in Genf, 1905.

⁶⁾ Lapinsky, dieses Archiv Bd. 181, 1905.

solche autogene Regeneration peripherer Nerven vorkommt, erhellt daraus, daß damit die Durchführung der Ausläufertheorie für die Regeneration der Nerven unbedingt unmöglich würde und somit definitiv festgestellt wäre, daß die Neuroblastenlehre allein berechtigt ist. Der einzige Einwand, welcher übrig bliebe, bestände darin, daß die Tätigkeit peripherischer neuroblastischer Elemente unter pathologischen Verhältnissen zwar zur Bildung von Nervenfasern führen könnte, daß sie aber trotzdem für die physiologische Entwicklung der Nerven ausgeschlossen werden müsse. Diese Eventualität ist allerdings bereits von mehreren Seiten (Barfurth, v. Lenhossek) in Erwägung gezogen worden, namentlich mit Beziehung auf die von hervorragenden Embryologen vertretene Ansicht von der Abstammung der „Scheidenzellen“ aus der Neuroneuroglia, welche zugunsten einer solchen auxiliären, für die Ganglionzellen vikariierenden Tätigkeit jener Zellen bei der Regeneration verwertet worden ist, doch handelt es sich hier, wie kaum erwähnt zu werden braucht, um eine Hilfshypothese, welche *a priori* wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat und für welche irgendeine faktische Unterlage fehlt. Im allgemeinen gilt ja, von einigen bekannten Ausnahmen abgesehen, unzweifelhaft das Gesetz, daß die regenerativen Vorgänge im Organismus nach Verletzungen in histologischer Beziehung ebenso eine Repetition der embryonalen Entwicklungsvorgänge darstellen, wie letztere für uns das Spiegelbild der Stammesgeschichte sind.

Wir können demnach behaupten, daß die Beobachtungen über autogene Regeneration, falls sie sich bestätigen, der Ausläufertheorie den Todessstoß geben müssen, und eine Prüfung der dafür beigebrachten Experimente ist hier nicht zu umgehen. Von meinem bereits dargelegten Standpunkte aus kann ich es natürlich nur bedauern, daß ich die von Bethé und seinen Anhängern gemachten Angaben nicht für so gesichert halten und zugeben kann, daß durch dieselben jene Theorie definitiv widerlegt sei. Ich kann auf eine vielleicht ungewöhnlich große Zahl von hierhergehörigen Versuchen bei Tieren verschiedener Art und von verschiedenem, zum Teil sehr jugendlichem Alter zurückblicken, meine Resultate aber sind in betreff der Régénération autogénique stets negativ ausgefallen, obwohl meine Aufmerksamkeit schon bei Beginn meiner Untersuchungen vor 40 Jahren durch die Arbeiten von

Philippeaux und Vuelpian auf diesen Punkt gerichtet war; weder nach größeren Nervenresektionen noch bei meinen Transplantationsversuchen habe ich mich jemals von einer eingetretenen autogenen Regeneration überzeugen können. Wenn ich bei ersteren allerdings nicht selten in den abgetrennten Nerventeilen nach einiger Zeit eine gewisse Zahl normaler Fasern fand, so glaubte ich diese als rückläufige und daher in Verbindung mit dem Zentrum gebliebene deuten zu dürfen, wofür mir auch der gleichzeitige Befund einzelner, weit hinaufreichender degenerierter Fasern des zentralen Stumpfes zu sprechen schien. Jedenfalls können diese rekurrirenden Fasern, welche, wie Arloing und Tripier¹⁾ nachgewiesen haben, in allen Extremitätennerven bei Tieren vorkommen, zu Täuschungen führen und eine Fehlerquelle bilden, welche bisher vielleicht zu wenig beachtet worden ist. Daß sie zur Erklärung der Bethe'schen Befunde aber nicht genügt, geht schon daraus hervor, daß die Zahl der von ihm gefundenen, als autogen entstanden aufgefaßten Nervenfasern eine sehr viel größere war, als es der immer nur relativ geringen Zahl rekurrirender Fasern entspricht, sie stieg in einem Falle, bei einem Hunde, welcher 54 Tage nach der Operation getötet wurde, bis beinahe 50 % der Gesamtzahl. Man wird sich gewiß schwer dazu entschließen, diese positiven Angaben auf mangelhafte Beobachtung zurückzuführen und anzunehmen, daß Bethe gewisse Degenerationsstadien nicht richtig erkannt und den Regenerationsbildern eingereiht hat²⁾ aber auch wenn man in der Skepsis nicht so weit geht, liegen

¹⁾ Arloing u. Tripier, Archives de Phys. norm. et pathol. 1869 u. 1876.

²⁾ Die von Bethe in Gemeinschaft mit Mönckeberg publizierten Untersuchungen über die Degeneration der Neurofibrillen in den markhaltigen Nervenfasern (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 54, 1899) sind zweifellos sehr beachtenswert; die in seiner Monographie enthaltenen Angaben über die histologischen Vorgänge bei der Regeneration sind dagegen sehr kurz und unbestimmt, wie es leicht erklärlisch ist, da ihm seinem eigenen Zugeständniß zufolge nur einige wenige Fälle zur Untersuchung der wichtigen Anfangsstadien vorgelegen haben. Unklar bleibt vor allem, was Bethe unter seinen „Axialstrangfasern“ versteht. Die wirkliche Reihenfolge der Erscheinungen ist, wie allgemein anerkannt: 1. die alten Nervenfasern sind mit Protoplasma gefüllt; 2. in diesem Protoplasma wird eine junge blasse Faser (resp. mehrere) sichtbar und wird von ihm umhüllt; 3. die

Gründe genug vor, um die Beweiskraft der B e t h e s c h e n Versuche zu bezweifeln.

Ein Bedenken drängt sich vor allem auf: wie soll man nämlich die nach Abtrennung eines Nerven vom Zentrum eintretende Degeneration erklären, wenn eine Autonomie desselben im Sinne von B e t h e besteht? Wenn ein Nerv, der seine Verbindung mit dem Zentrum verloren hat, seine normale Beschaffenheit nicht aufrechtzuerhalten vermag, erscheint es rätselhaft, wie trotzdem in ihm neue normale Fasern entstehen sollen. B e t h e selbst hat diesen Widerspruch empfunden und den Zentralorganen wenigstens die Ausübung eines „anregenden Reizes“ auf die Nerven zugeschrieben, aber soll dieser Reiz nur erforderlich sein, um die Nerven in ihrem normalen Zustande zu erhalten, nicht aber um eine Neubildung von Nervenfasern zu bewirken? Ebenso wird, wie ich vermute, B e t h e s Bemühen, die Waller sche Degeneration des ganzen peripherischen Nervenabschnittes auf die traumatische „Schädigung“ bei der Durchschneidung oder Zerquetschung zurückzuführen, bei den Pathologen wenigstens keinen Anklang finden.

Abgesehen von diesen theoretischen Erwägungen ferner ist nun aber bereits von verschiedenen Nachuntersuchern hervor-

junge Faser umgibt sich mit einer Markscheide, die Protoplasma-hülle schwindet allmählich. B e t h e scheint nun das zweite Stadium als „Axialstrangfaser“ zu bezeichnen, dagegen ließe sich nichts sagen, irrtümlich aber ist es, wenn er die „Plasmeschicht“ und den „zentralen Strang“ solcher Fasern gemeinschaftlich aus einer Differenzierung des im ersten Stadium vorhandenen Protoplasma hervorgehen lässt, erstere ist zweifellos nichts anderes als das noch zurückgebliebene Protoplasma selbst, nur von dem zentralen Strange kann es in Frage kommen, ob er einer Differenzierung des Protoplasma seine Entstehung verdankt (oder ob er hineingewachsen ist). Auch in bezug auf Bethes Anwendung der Bezeichnung „Bandfasern“ herrscht Unsicherheit; obwohl er seine Übereinstimmung mit v. Büngner wiederholt betont, hat doch dieser die jungen embryonalen Fasern, denen zu ihrer Ausbildung nur noch die Markscheide fehlte, also die zentralen Teile von Bethes „Axialstrangfasern“ als „Bandfasern“ bezeichnet, während letzterer für das rein protoplasmatische erste Stadium den Ausdruck zu gebrauchen scheint. Dieselbe, auf einem Mißverständnis beruhende Anwendung der v. Büngnerschen Bezeichnung, welche dazu bestimmt zu sein scheint, Verwirrung anzustiften, dürfte auch bei Barfurth (Verh. d. Anat. Ges. in Genf 1905) und in den Arbeiten Cajals vorliegen.

gehoben worden, daß der Nachweis fehlt, daß in den angeblich autoregenerierten Nerven nicht von außen Nervenfasern hineingewachsen waren, sei es vom zentralen Stumpfe aus (R a m ó n Cajal, Perroneito), sei es von den bei der Operation verletzten Nerven der Umgebung aus (M ünzer, Langley und Anderson). Diese Fehlerquelle ist begreiflicherweise nur durch eine genaue mikroskopische Untersuchung auszuschließen, da makroskopisch sichtbare Verbindungen dabei fehlen können. Welche Bedeutung diesem Umstand, den B e t h e jedenfalls nicht genügend berücksichtigt hat, zukommt, lehrt am besten ein interessanter Versuch L u g a r o s.¹⁾ Bei jungen Hunden und Katzen wurden alle lumbalen und sakralen Spinalganglien extirpiert, die entsprechenden vorderen Wurzeln extradural reseziert und darauf der Ischiadicus durchschnitten; auf diese Weise war letzterer also nicht nur vom Zentrum isoliert, sondern auch von Geweben umgeben, in denen alle motorischen und sensiblen Nerven degeneriert waren. Nach vier Monaten war auch nicht eine Spur von Regeneration im Ischiadicus zu erkennen.

Nicht zu übersehen ist weiterhin, daß mehrere Befunde B e t h e s den Stempel großer Unwahrscheinlichkeit an sich tragen und daß zur Erklärung derselben von ihm sehr gewagte Hypothesen zu Hilfe genommen worden sind. Dahin gehört die Angabe, daß in einem autoregenerierten Nerven nach einiger Zeit die neu gebildeten Fasern wieder spontan der Degeneration verfallen, obwohl doch dieselben Verhältnisse, unter denen die Autoregeneration stattfand, fortbestehen bleiben. Im nicht genügend aufgeklärten Widerspruch zu dieser Angabe steht überdies eine zweite, daß nämlich, wenn der autoregenerierte Nerv wiederum durchschnitten wird, nur seine distalen Teile degenerieren, während die Fasern des proximalen, aber ebenfalls von dem Zentrum getrennt gebliebenen Teiles erhalten bleiben, was aus „bisher unbekannten und unverständlichen Unterschieden zwischen dem relativen Verhältnis von distal und proximal“ abgeleitet wird! Eine hypothetische „Polarität“ der Nerven dient auch zur Erklärung dafür, daß die Autoregeneration stets in der Richtung vom Zentrum nach der Peripherie vorschreiten soll. Ferner müssen die Experimente

¹⁾ Lugaro, Neurol. Zentralbl. 1905 Nr. 24.

mit Bildung eines isolierten Nervenringes, in welchen nicht nur eine Autoregeneration, sondern auch eine Vereinigung der beiden zusammengehefteten Enden durch neugebildete Nervenfasern zu stande gekommen sein soll, die Kritik herausfordern, und eine solche ist bereits von M ü n z e r¹⁾ an diesen Versuchen in einer mir sehr berechtigt erscheinenden Weise geübt worden, wie ich mich auch im übrigens seinen Einwendungen gegen die B e t h e schen Experimente und Deduktionen anschließe.

Es ist also nach meiner Überzeugung bisher nicht gelungen, durch das Experiment zu einer Entscheidung über den Modus der peripherischen Regeneration zu gelangen, und wir sind daher wiederum auf die anatomisch-mikroskopische Untersuchung des Prozesses angewiesen. So weit nun auch die Schlüsse, zu welchen die verschiedenen Untersucher auf diesem Wege gelangt sind, auseinandergehen, so heben sich doch gewisse Tatsachen hervor, die fast allgemein anerkannt sein dürften.

1. Hierher gehört zunächst die Beobachtung, daß, wie ich bereits in einer früheren Arbeit (N e u m a n n und D o b b e r t a. a. O.) mit Bestimmtheit ausgesprochen habe, der Fortschritt der Neubildung von Nervenfasern im peripherischen Nerventeil immer in zentrifugaler Richtung erfolgt. Gegenteilige Angaben, die hierüber von anderer Seite früher gemacht wurden, sind als irrtümlich erkannt worden.

2. Die neuen Fasern befinden sich anfänglich in einem marklosen Zustande, sehr bald aber erhalten sie eine dünne zylindrische Markscheide. Der von v. Büngner für das erstere Stadium gebrauchte Ausdruck „Bandfasern“, welcher viel Beifall gefunden hat, erscheint aber nicht empfehlenswert, da er nicht nur keinen Vorzug vor der sonst üblichen Bezeichnung „marklose“ Fasern hat, sondern auch irreführend ist, denn die Fasern haben nicht die platte Form eines Bandes.

3. Ein dritter wichtiger Befund, welcher ebenfalls unbestreitbar ist, besteht darin, daß die jungen Fasern großenteils i n n e r h a l b der alten degenerierten Fasern, welche sie mit ihrem Protoplasma mantelartig umhüllen, liegen, und zwar entweder eine einzelne Faser oder eine aus mehreren Fasern zusammengesetzte

¹⁾ Münzer, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 27. Jahrg. 1906.

Gruppe bildend. Die Kenntnis dieser Tatsache datiert von meiner Arbeit aus dem Jahre 1868,¹⁾ und die ersten Abbildungen, welche dieses Verhältnis darstellen, lieferte die E i c h h o r s t sche Dissertation (dieses Archiv Bd. 59, 1872). Meine Angaben sind von fast allen anderen Untersuchern bestätigt worden und namentlich auch R a n v i e r s Beschreibungen und Abbildungen stimmen mit meinen Beobachtungen in diesem Punkt überein, obwohl er dieselben in dem mißverständlichen Glauben, ich hätte die neuen Fasern aus einer einfachen Rückkehr der degenerierten alten Fasern in ihren früheren normalen Zustand abgeleitet, zurückweist.²⁾ Ich kann es daher nur als einen bedauerlichen Rückschritt bezeichnen, wenn neuerdings P e r r o n c i t o³⁾ den bezeichneten Befund in Abrede zu stellen scheint und nur von neugebildeten Fasern spricht, welche z w i s c h e n den alten Fasern verlaufen; da P e r r o n c i t o die G o l g i - C a j a l sche Technik anwandte, so liefert seine Darstellung einen neuen Beweis dafür, daß selbst eine Methode, deren Leistungsfähigkeit sich in anderer Richtung in erfreulichster Weise bewährt hat und die hoffentlich auch in Zukunft noch weitere Erfolge erzielen wird, zu Irrtümern verleiten kann, wenn sie nicht durch die gleichzeitige Benutzung anderer Methoden kontrolliert wird; jedes, selbst flüchtig hergestellte Osmiumzupfpräparat hätte hierüber aufgeklärt. In Frage kann nur kommen, ob außer den in den alten degenerierten Fasern eingeschlossenen neuen Fasern auch andere vorkommen, welche

¹⁾ „Es gelingt nicht schwer, sich zu überzeugen, daß die jungen Fasern sich wirklich innerhalb der degenerierten befinden; schon drei bis vier Wochen nach der Durchschneidung sieht man feine markhaltige Fasern von ganz derselben Beschaffenheit wie die in dem zentralen Stumpf auftretenden in den degenerierten alten Fasern liegen; letztere zeigen hierbei noch ganz dasselbe Aussehen, wie oben beschrieben wurde, sie erscheinen als homogene oder fettig granulierte, mattglänzende Bänder, an denen von Strecke zu Strecke mehr oder weniger bedeutende variköse Anschwellungen, von zurückgebliebenen Resten der alten Markscheide eingenommen, sichtbar sind und die mit zahlreichen, meist oblongen Kernen besetzt erscheinen; die in sie eingeschlossenen jungen Fasern treten anfänglich einzeln auf, später sieht man zwei, drei und mehr derselben“ (E. Neumann a. a. O. S. 216).

²⁾ R a n v i e r, Leçons II p. 43.

³⁾ Perroncito, Arch. italiennes de Biologie Bd. 46, Heft 2, 1906.

ihre Lage im interstitiellen Bindegewebe haben, und ob die letzteren einen regelmäßigen und erheblichen Bestandteil der Neubildung darstellen. Ich habe nach meinen eignen Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß letzteres nicht der Fall ist, denn ich fand in Zerzupfungspräparaten fast immer die große Mehrzahl der neuen Fasern von Markballen einschließenden Protoplasmamänteln umgeben; auch finde ich in den von mehreren Untersuchern gegebenen Querschnittsbildern und Beschreibungen von Querschnitten nirgends die bestimmte Angabe, daß sich in die alten Fasern inkludierte und freie Fasern unterscheiden ließen. Allerdings aber zweifle ich keineswegs an der Existenz letzterer; da ich nicht an einen mystischen „Neurotropismus“ glaube, welcher die Wege der in die Lücke des Nerven hineinwachsenden Fasern bestimmt, so würde es mir sogar auffällig sein, wenn sich herausstellen sollte, daß diese Fasern bei ihrem weiteren Vorrücken immer nur auf die Faserenden im peripherischen Stumpf und nicht auch gelegentlich auf die Interstitien zwischen ihnen stoßen und daß ihr weiteres Wachstum nicht gemeinsam an beiden Orten vor sich ginge.

4. Als sichere Errungenschaft darf ferner die Erkenntnis gelten, daß die neuen Achsenzyylinder der sich regenerierenden peripheren Nerventeile, sobald sie sich durch die bekannten Färbungsmethoden zur Darstellung bringen lassen, mit den Achsenzylinern, welche in der Lücke neu entstanden sind, stets in kontinuierlicher Verbindung stehen; diskontinuierliche Achsenzylindersegmente gelangen durch die Färbungen nicht zur Anschauung. Zu dieser nicht anfechtbaren Erkenntnis haben die Untersuchungen von Ströbe, Cajal, Perroncito u. a. geführt. Zweifelhaft aber ist es einstweilen geblieben, ob nicht trotzdem die primitive, einer Färbung noch nicht zugängige Anlage der Achsenzyylinder eine segmentäre ist und der Anschluß der einzelnen aufeinanderfolgenden Segmente an die Achsenzyylinder der die Lücke überbrückenden neuen Fasern sekundär erfolgt. von Büngner glaubt allerdings konstatiert zu haben, daß die Fasern aus einer Verschmelzung fibrillärer, ursprünglich spindelförmiger Bandstücke hervorgehen, und auch nach Bethé treten zuerst in der Nähe der Kerne voneinander getrennt kurze Bündel von Neurofibrillen auf, die später zu langen Bändern zusammentreten sollen. In Anbetracht jedoch der großen Schwierigkeit, die neu-

fibrilläre Substanz des Achsenzylinders scharf von dem umgebenden Protoplasma der degenerierten Fasern zu unterscheiden, und gegenüber den abweichenden Angaben anderer Beobachter muß die Frage als noch unentschieden betrachtet werden.

5. Was die Markscheidenentwicklung in den jungen Fasern der Peripherie betrifft, so muß ich an der von mir in meiner früheren Arbeit (Neumann und Dobbert a. a. O.) aufgestellte Behauptung aufs bestimmteste festhalten, daß dieselbe diskontinuierlich erfolgt. Diese Behauptung stützte sich hauptsächlich auf die Beobachtung, daß die jungen durch Osmium geschwärzten Fasern an gewissen Stellen ihres Verlaufs erblaßten und sich in dem protoplasmatischen Inhalt der degenerierten Faser zu verlieren schienen (vgl. Fig. 24 und 25 a. a. O.); ferner machte ich darauf aufmerksam, daß unter den bereits zu einer Kette zusammengefügten, durch Schnürringe abgegliederten Segmenten der neugebildeten Fasern sich öfters einzelne befanden, welche auffällig weniger entwickelt erschienen, da sie schmäler und mit viel zarterer Markscheide umgeben waren als die beiderseits anstoßenden Nachbarsegmente, was mir ebenfalls eine gewisse Selbständigkeit der einzelnen Segmente zu dokumentieren schien. Meiner Darstellung haben sich von späteren Beobachtern der Regeneration geschlossen Howell und Huber (a. a. O.), Galeotti und Levi¹⁾, P. Ziegler (a. a. O.), Bethé und Barfurth; ihre Beobachtungen ergänzten meine Darstellung insofern, als sie mehr oder weniger bestimmt den Ausgangspunkt der Markbildung in den einzelnen Segmenten in die Nähe der Kerne der jungen Fasern verlegten und die zwischen den Segmenten vorhandenen Schnürringe als die Grenzen der Machtbereiche der einzelnen Kerne betrachteten. Auch Wieting erklärt sich mit letzterer Auffassung einverstanden, will aber dennoch auffallenderweise eine kontinuierlich von dem Zentrum nach der Peripherie vorschreitende Markbildung gelten lassen; das dürfte ein Widerspruch sein, denn alsdann würden bei dem Prozeß der Markbildung die Machtbereiche der einzelnen Kerne sich ja nicht zu erkennen geben. v. Büngner vertritt, ebenso wie Wieting, die Kontinuität der Markausbildung, gibt aber eine Abbildung, welche das Gegen-

¹⁾ Galcotti u. Levi, Zieglers Beitr. Bd. 17, 1895.

teil zu beweisen scheint; auf seiner Fig. 23 sieht man „einen deutlich fibrillär gestreiften neuen Achsenzylinder“, welcher an einer ganz isolierten, kleinen, durch dunklere Konturen hervorgehobenen Stelle „den Beginn einer zarten Markscheide“ zeigt! — Überdies können auch die Äußerungen von Kölliker und O. Schultze über die Markbildung embryonaler Fasern als Stütze für die von mir gegebene Beschreibung hier herangezogen werden. Ersterer¹⁾ sagt mit Beziehung auf frühere gleichlautende Beobachtungen von Ruge: „das Mark trete stets zuerst in der Nähe der Kerne der Schwannschen Scheide auf und so könne es kommen, daß markhaltige Stellen anfangs durch längere marklose Abschnitte voneinander getrennt sind; nach und nach aber dehnt sich das Mark vom Kerne her nach beiden Seiten aus und es entstehen dann regelrechte Segmente und Ranvierische Schnürringe“. Diesen an Batrachierlarven gemachten Beobachtungen hat Osk. Schultze durchaus zugestimmt.

Wenn wir uns nun aus den angeführten Tatsachen ein Urteil über den Bildungsgang der jungen Fasern in der Peripherie zurechtzulegen suchen, so müssen wir zu demselben Ergebnis kommen wie für die Entstehung neuer Fasern in dem degenerierten zentralen Endstücke einerseits und in dem bindegewebigen Zwischenstück andererseits. Für diejenigen Fasern, welche im interstitiellen Gewebe des peripheren Nerventeils weiterwachsen, haben wir keinen Grund anzunehmen, daß dieses Wachstum sich irgendwie anders vollzieht als das Vordringen der Faserneubildung in die mit Bindegewebe ausgefüllte Lücke, und wir können auch hier nur als wahrscheinlich hinstellen, daß es sich um eine Differenzierung der Fasern aus einem die jüngsten Auswüchse (oder Knospen) der bereits ausgebildeten Fasern bildenden indifferenzierten kernhaltigen Protoplasma handelt. Ebenso wird der Prozeß der Faserbildung innerhalb der degenerierten peripheren Bahnen als identisch zu betrachten sein mit dem in den zentralen Endstücken. Auch hier wird die nachweisbare Kontinuität färbbarer Achsenzylinder um so weniger als ein unanfechtbarer Beweis für ein direktes Hineinwachsen der Fasern in das Protoplasma zu betrachten sein, da die Diskontinuität der Markanlage andererseits auf die neuroblastische Entstehung der Fasern aus einzelnen Segmenten hin-

¹⁾ Kölliker, Zeitschr. f. wiss. Zoologie Bd. 43, 1886.

weist; der erstere Befund würde auch mit der Neuroblastenlehre in Einklang zu bringen sein, wenn man eine in zentrifugaler Richtung vorschreitende Differenzierung des Protoplasma oder auch eine sprungweise von den Kernen ausgehende Differenzierung der primitiven, noch nicht färbaren Achsenzyllanderanlagen annähme, während die Ausläufertheorie andererseits eine Diskontinuität der Markbildung um den kontinuierlich auswachsenden Achsenzyylinder zulassen könnte, freilich ohne irgend eine Begründung für diese Erscheinung anführen zu können. Wir geben der Scheidenzellentheorie den Vorzug ebensowohl wegen des letzteren schon oben besprochenen schwachen Punktes der entgegengesetzten Lehre als auch namentlich auf Grund des im ersten Abschnitt geführten Nachweises, daß der Boden, aus welchem die jungen Fasern erstehen, nichts anderes sein kann, als ein differenzierungsfähiges Neuroplasma.

Die Ursache aber, welche den Übergang zu dieser neuen morphologischen Differenzierung des letzteren bedingt, wird selbstverständlich eine andere sein müssen als die, welche zur Bildung neuer Fasern in den Endstücken der Fasern des zentralen Stumpfes führt; während hier das Trauma die Degeneration und die damit verbundene Entdifferenzierung herbeiführt und mit dem Erlöschen der traumatischen Reizwirkung die regenerative Bildung neuer Gewebelemente einsetzt, wie es bei jeder traumatischen Entzündung der Fall ist, so ist, wie wir gesehen haben, in dem peripherischen Nervenabschnitt der entdifferenzierende Prozeß Folge der Aufhebung des regulierenden trophischen Einflusses der zentralen Ganglienzelle, und der Eintritt der neuen Differenzierung wird abhängig sein von der Wiederherstellung der Verbindung mit dem Zentrum durch Nervenfasern, welche, aus dem zentralen Stumpf hervorwachsend, durch die Narbe hindurch an die degenerierten Fasern des peripherischen Nerven herantreten.

Wenn ich also bei früherer Gelegenheit meine Ansicht dahin formuliert habe: „die neuen Fasern (des peripherischen Nerven) verdanken ihren Ursprung einer in dem protoplasmatischen Inhalt der degenerierten Faserneintretendenspezifischen Differenzierung (formativen Tätigkeit), und der Impuls für die Differenzierung pflanzt

sich in der Richtung nach der Peripherie von Strecke zu Strecke fort“ (Neumann und Dobbert a. a. O.), so rechtfertigt auch gegenwärtig die Gesamtheit aller vorliegenden Beobachtungstatsachen diese Auffassung. Mit größerer Bestimmtheit als damals lassen sich jetzt die in dem Neuroplasma enthaltenen Neuroblastenkerne als die Ausgangspunkte der Differenzierung bezeichnen, „sie stellen gewissermaßen die Angriffspunkte des zentralen Impulses dar“, dieser wird auf sie durch das Neuroplasma übertragen. Ich befinde mich also ganz in Übereinstimmung mit dem, was O. Schultze¹⁾ als Ergebnis seiner Untersuchungen über die embryonale Entwicklung der Nerven in den Worten ausdrückt: „die neurofibrilläre Differenzierung schreitet, von dem dominierenden Zentrum ausgehend, innerhalb der vorgebildeten syncytialen Bahn peripherwärts vor“.

Wie ich schon damals gegenüber den Resultaten von Philippeaux und Vulpian ausgesprochen habe, ist diese Anschauung weit davon entfernt, eine Bestätigung der von diesen Autoren behaupteten und neuerdings durch Béthie wieder zu ausgedehnter Anerkennung gelangten Régénération autogénique zu enthalten, denn letztere schreibt den Neuroblasten eine vollständige Selbständigkeit und die Fähigkeit, sich aus eigener Kraft zu regenerieren, zu, während der soeben entwickelten Ansicht zufolge die Neuroblasten, solange sie keine Verbindung mit der zentralen Ganglienzelle erlangt haben, zu einer regenerativen Differenzierung unfähig bleiben. Es ist um so wichtiger, dies hervorzuheben, als es ein weitverbreiteter Irrtum ist, daß die Neuroblastenlehre mit der Autoregeneration steht und fällt, ihre Anhänger haben letztere häufig aus diesem Grunde verteidigen zu müssen geglaubt, und ihre Gegner meinten sie durch Bestreitung der Autoregeneration zu Falle bringen zu können, wie noch neuerdings v. Lenhossek²⁾. Es ist dabei verkannt worden, daß die Neuroblasten- oder Zellkettentheorie mit der Annahme eines zentralen Einflusses, dessen Aufhebung zur Wallerschen Degeneration führt und eine Autoregeneration nicht zustande kommen läßt, durchaus vereinbar ist.

¹⁾ O. Schultze, Verhandl. d. Anatom. Ges. in Rostock, 1906.

²⁾ v. Lenhossek, Anat. Anz. 1906, Bd. 28.

Es sei mir hier gestattet, künftige Untersucher der Nervenregeneration auf die sehr interessante und bisher nicht genügend gewürdigte Tatsache hinzuweisen, daß auch im intakten Nerven Degenerations- und Regenerationserscheinungen, und zwar solche, welche sich auf einzelne oder wenige interannulläre Segmente beschränken, vorkommen. Wir verdanken bekanntlich die Kenntniss derselben dem verdienten Prager Histologen S. M a y e r¹⁾, welcher sie in mehreren ausführlichen Arbeiten beschrieben hat. Es ergibt sich aus ihnen unzweifelhaft, daß einerseits in übrigens normal erscheinenden Nerven öfters einzelne, kürzere oder längere Segmente sich zeigen, welche alle charakteristischen Merkmale der W a l l e r schen Degeneration in ihren verschiedenen Graden darbieten, anderseits aber auch Fasern, welche ebenfalls auf umschriebener, einem interannullären Segment äquivalenter Strecke eine regenerative Neubildung einer oder mehrerer eingeschalteter junger Fasern erkennen lassen. Es scheint fast, daß diesen Befunden S. M a y e r s Vergessenheit droht; gerade aber bei der auf Verletzungen folgenden Regeneration verdienen sie Beachtung, denn hier treten in den Fasern des zentralen Stumpfes in kürzerer oder größerer Entfernung von dem Stumpfende, also o b e r h a l b der degenerierenden Endstücke, sehr häufig Bilder auf, welche mit den S. M a y e r schen Beschreibungen übereinstimmen und deren Erklärung sich nur gemeinsam mit letzteren wird geben lassen. Es finden sich daselbst ebensowohl Faserteile, welche mit dem bekannten kernreichen, Markballen einschließenden Protoplasma erfüllt sind, als auch solche, welche interkalierte, neu entstandene Segmente, beiderseits durch Schnürringe von den normalen anstoßenden Segmenten getrennt, zeigen. Schon R a n v i e r (Leçons II, Fig. 4) hat eine gute Abbildung einer solchen aus dem zentralen Teile eines durchschnittenen Nerven stammenden Faser gegeben, in welche ein kurzes, sehr schmales Segment mit seitlich anliegendem Kern eingeschaltet ist. In meiner Abhandlung (N e u - m a n n und D o b b e r t , a. a. O.) habe ich gleichfalls auf den Fig. 26 bis 29 Fasern abgebildet, welche diese Erscheinung in verschiedenen Modifikationen zeigen und zugleich dartun, daß den

¹⁾ S. M a y e r , Arch. f. Psych. u. Nervenk. Bd. VI, 1876; Wiener Akad. Schriften Bd. 57, 1878; Zeitschr. f. Heilk. Bd. II, 1881.

eingeschalteten, bisweilen außerordentlich kurzen Segmenten stets ein oder mehrere Kerne zugehören und daß sie bei längerer Ausdehnung öfters durch Schnürringe abgeteilt sind und daß auch dichotomische Teilungen dieser Schaltstücke in Schnürringen vorkommen. Später hat dann ferner v. Büngner (a. a. O. Fig. 26) ein hierher gehöriges, „aus dem zentralen Teile eines durchsehnürten Nerven“ stammendes Faserstück dargestellt, von dem es mir kaum zweifelhaft ist, daß es nicht der Quetschstelle selbst, wie er meint, sondern einem mehr zentral gelegenen Teile angehört; ich kann ihm also nicht beistimmen, wenn er den auf der einen Seite an eine schmale Faser anstoßenden breiten Faserabschnitt als eine neugebildete, aber durch „sekundäre diskontinuierliche Markbildung“ verbreiterte Faser ansieht und nicht vielmehr beide durch die schmale Faser unterbrochenen breiten Abschnitte als Teile der unverändert gebliebenen alten Faser.

Daß die Beobachtungen von S. Mayer über lokale Degenerations- und Regenerationserscheinungen an übrigens ganz normalen Nerven vielleicht die Möglichkeit bieten, auch über die pathologischen Befunde nach Kontinuitätstrennungen weitere Aufschlüsse zu gewinnen, habe ich früher bereits angedeutet, einstweilen möchte ich sie zugunsten der von mir im vorigen begründeten Auffassung verwerten. Wenn es sich mit Bestimmtheit nachweisen läßt, daß die spezifischen Bestandteile einer Nervenfaser, Achsenzylinder und Mark, an einzelnen bechränkten Stellen vollständig durch ein kernhaltiges Protoplasma ersetzt werden können, ohne daß der distal von diesen Stellen gelegene Teil der Faser leidet und gleichfalls degeneriert, so ließe sich das nur dadurch erklären, daß jenes den Faserverlauf unterbrechende Protoplasma ein spezifisches, aus lokaler Entdifferenzierung der Nervenfaser entstandenes Neuroplasma ist, durch welches trotz der Lücke in Achsenzylinder und Markscheide die Verbindung zwischen Zentrum und Peripherie aufrechterhalten und der „trophische Reiz“, welcher von ersterem ausgeht, nach der Peripherie fortgepflanzt wird, denn eine von „Scheidenzellen“ ausgehende, den Achsenzylinder unterbrechende Protoplasmawucherung würde die Integrität des distalen Nerventeils völlig unbegreiflich erscheinen lassen; weiterhin würde sich aber mit größter Wahrscheinlichkeit schließen lassen, daß die später an Stelle dieses Neuroplasma tretende Nerven-

faser, welche das Schaltstück bildet, aus einer sekundär wieder eintretenden Differenzierung desselben hervorgeht.

Die im vorigen bereits zitierten Abhandlungen von Ramón Cajal und Perroneito über Nervenregeneration, welche im Verlaufe der letzten beiden Jahre erschienen sind, haben zu einem, obigen Darlegungen widersprechenden Resultate geführt und den Anspruch erhoben, „unwiderlegbare Beweise“ für die histogenetische Lehre von His und Kölliker beigebracht zu haben. Da ich, ohne den Wert dieser Untersuchungen leugnen zu wollen, doch nicht anerkennen kann, daß durch dieselben eine endgültige Entscheidung in dem bezeichneten Sinne herbeigeführt worden ist, so mögen mir hier zum Schlusse einige Worte der Kritik gestattet sein, wobei ich bemerke, daß meine Kenntnis der Publikationen hauptsächlich aus Schiefferdecker's Referat über die Cajalsche Arbeit in dem Schwabeschen Jahresbericht 1905 und aus Cajals abgekürztem Aufsatz im Anat. Anzeiger, 1907, Nr. 5, 6, sowie aus Perroneitos Originalarbeiten in den Arch. Italiennes de Biologie, 1905 u. 1906 stammt; nebenbei habe ich auch durch die freundliche Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen Schiefferdecker Cajals größere Originalarbeit „Mecanismo de la regeneración de los nervios“ in den Trab. lab. de invest. biol., Madrid 1905, einsehen dürfen und durch das Studium der zahlreichen daselbst gegebenen Abbildungen meine Bekanntschaft mit den Cajalschen Befunden erweitern können.

Was zunächst aus den Arbeiten hervorgeht, ist die Wahrnehmung, daß die Autoren der von ihnen benutzten neuen Modifikation des Golgi'schen Elektivverfahrens für die Silberfärbung des Achsenzylinders eine solche Bedeutung zuerkennen, daß sie sich großenteils mit den dadurch erzeugten, meistens silhouettenartigen Bildern des Achsenzylinders begnügt und an eine Darstellung der übrigen histologischen Details nur geringe Ansprüche gemacht haben; ein charakteristischer Beweis hierfür ist, daß bei ihnen von dem Verhalten des Markes der Nervenfasern kaum die Rede ist und daß sich auch aus den Abbildungen in betreff dieses wichtigen Attributs der zentralen sowie der peripherischen Nerven nur

unbestimmte Andeutungen entnehmen lassen. Der Vernachlässigung anderer Untersuchungsmethoden ist es meiner Überzeugung nach hauptsächlich zuzuschreiben, daß die genannten Forscher die Schwierigkeit, über gewisse Fragen sich definitiv zu entscheiden, unterschätzt haben. Ich beschränke mich auf einige Bemerkungen, mit denen ich dies zu erweisen hoffe, indem ich, an die einzelnen Abschnitte meiner obigen Darstellung anknüpfend, die abweichenden Angaben *Cajals* und *Perroneitos*, soweit dieselben von Bedeutung für die prinzipiellen Streitfragen sind, gegenüberstelle.

Ad I. Was die von mir gegebene Beschreibung der Wallerschen Degeneration betrifft, so können die Untersuchungen der beiden Forscher an derselben nichts ändern, sie gehen darüber kurz hinweg und wir erfahren nur, daß sie in den degenerierten Fasern „Fettanhäufungen“, „zerstörtes Mark“, in späteren Stadien „v. Büngersche Zellbänder“ gefunden haben; letzteren wird ein wichtiger chemotaktischer Einfluß auf die aus dem zentralen Stumpf hervorwachsenden jungen Fasern zugeschrieben, während frühere Autoren diese Rolle den Markresten zuerteilten; beide Vermutungen sind selbstverständlich rein hypothetisch. Die Ursache des merkwürdigen Proliferationsprozesses der sog. Zellen der Schwanischen Scheide wird nicht erörtert, seine Auffassung als sekundäre Erscheinung als selbstverständlich hingestellt.

Ad II. Ganz neue, zum Teil sensationelle Angaben beziehen sich auf den zentralen Stumpf. Wir haben in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen früheren Beobachtern konstatiert, daß jede verletzte Nervenfaser zunächst auch in ihrem zentralen Teile in einer allerdings meistens nur kurzen, aber doch recht variablen Strecke einer Degeneration verfällt, wobei ebenso wie peripherwärts eine Proliferation der Kerne und Vermehrung des Protoplasmatisches gleichzeitigem Verlust des Markes unzweifelhaft ist, so daß dieser gänzlich veränderte Inhalt von der Schwanischen Scheide umschlossen wird. In den *Cajal*schen Aufsätzen findet diese markante Tatsache keine Erwähnung, so daß es nicht ersichtlich wird, ob nach seiner Ansicht sich der alte Achsenzyylinder der Faser, wie es *Ranvier* behauptet hatte, bis zum Schnittende hin erhält und von letzterem aus die neuen Fasern hervor-

wachsen oder ob er vielmehr den Ausgangspunkt höher oberhalb sucht, wie es unserer Darstellung entspricht.

Eine Lücke zeigen, wie schon früher erwähnt, Cajals Beobachtungen auch darin, daß es ihm fast immer nur gelang, eine einfache Fortsetzung des alten Achsenzylinders zu sehen und daß er nur in Ausnahmefällen bei großen Widerständen einen Übergang in eine Mehrzahl von neuen persistierenden Fasern gelten läßt, ein Fall, der an Osmiumpräparaten zweifellos sehr häufig leicht an den begleitenden Markscheiden zu konstatieren ist. Übrigens erkennt man in seiner Fig. 5 (Mecanismo etc.) leicht die Bilder wieder, welche in einer meiner Arbeiten (N e u m a n n und D o b b e r t , a. a. O. Fig. 14 bis 18) von dem zentralen Teile eines gequetschten Froschnerven mit der Fortsetzung in eine einfache neue Faser entworfen worden sind, die Abbildungen ergänzen sich gegenseitig, bei Cajal ist der kontinuierliche Achsenzylinder sichtbar, von Mark nichts zu erkennen, auf meinen Abbildungen sieht man die Diskontinuität der Markscheide, der Achsenzylinder entzieht sich der Beobachtung. Die von mir oben angeführten Gründe dafür, daß trotz der Kontinuität der Achsenzylinder der alten und neuen Faser letztere dennoch mit Wahrscheinlichkeit der Differenzierung eines vorher angehäuften Neuroplasma ihre Entstehung verdankt und nicht einem direkten Auswachsen des alten Achsenzylinders, hat Cajal schon deshalb nicht in Erwägung ziehen können, weil es ihm entgangen zu sein scheint, daß das Endstück der zentralen Faser die beschriebene protoplasmatische Umwandlung erleidet. Auf diese Frage eine Antwort zu geben, scheinen Cajals Präparate um so weniger geeignet, als sie wenig Konstanz darbieten, man vergleiche z. B. seine oben erwähnte Abbildung (leider ist der Termin nach der Operation nicht angegeben!) mit der Fig. 2 in seinem Aufsatz im Anat. Anzeiger (a. a. O.) von einem Präparat von $2\frac{1}{2}$ Tagen : dort ein gleichmäßig breiter alter Achsenzylinder, welchem sich ein ebenfalls zylindrischer schmaler Achsenzylinder in gerader Fortsetzung anschließt, hier kolbige Endanschwellung der alten Achsenzylinder und in Verbindung damit pinselförmig ausstrahlende junge Fasern. Trotz des anzunehmenden Zeitunterschiedes ist es schwer, beide Abbildungen miteinander in Verbindung zu bringen, und zudem gibt die

Fig. 3 am letztangeführten Ort, vom 3. Tage stammend, wieder ein ganz anderes Bild.

Sehr merkwürdige Bilder beschreibt nun aber ferner C a j a l an den weiter aufwärts gelegenen Teilen der zentralen Fasern. Hierher gehört erstens das Auftreten seitlicher knospenartiger Auswüchse und zartgestielter, polypenartiger, unter rechtem Winkel abgehender Anhängsel des Achsenzylinders, von denen behauptet wird, daß sie „vollständig die Fähigkeit der Axone, unabhängig von allen Zellketten, neue Fasern hervorgehen zu lassen, beweisen“ (Anat. Anz. Fig. 1). C a j a l sieht in ihnen den Ausdruck einer „verfrühten Bildungserregbarkeit der abgetrennten Axone“ und betrachtet ihr Vorkommen als „zufällige Wirkung des traumatischen Reizes“, gibt damit also wenigstens zu, daß sie jedenfalls nicht ein regelmäßiges Glied in der Kette der Regenerationserscheinungen bilden. Daß sie aber ein selbständiges Hervorwachsen neuer Fasern aus dem Achsenzylinder beweisen, dürfte doch zu bezweifeln sein. Wenn es richtig ist, daß die Perifibrillärsubstanz des Achsenzylinders einen nahezu flüssigen Aggregatzustand besitzt (s. oben), so ist es begreiflich, daß gewisse Ungleichmäßigkeiten seines Durchmessers, tropfenartige Anschwellungen, welche „Wachstumsknospen“ vortäuschen, zustande kommen können, wie ich solche an normalen Kaninchennerven mittels Anilinblaufärbung dargestellt und auf zufällige Schädigungen der Fasern bei der technischen Behandlung zurückgeführt habe („Nervenmark- und Achsenzylindertropfen“, dieses Archiv Bd. 152, Fig. 8, 9, 10, 1898). Auch könnte wohl an K a p l a n s Beobachtungen (Arch. f. Psych. Bd. 35, 1902) erinnert werden, welcher an normalen Nervenfasern nach Behandlung mit Anthrazeneisen-gallustinte in gewissen regelmäßigen Abständen von dem blau gefärbten Achsenzylinder gleichfalls blaue Fäden in das Mark ausstrahlen sah, welche er als der mit der Perifibrillärsubstanz des Achsenzylinders identischen „Markscheidenkittsubstanz“, der L a n t e r m a n n schen Einkerbungen, angehörig betrachtet; K a p l a n s Abbildung Fig. 10 hat jedenfalls eine gewisse Ähnlichkeit mit der erwähnten C a j a l schen Abbildung Fig. 1. Eine unfehlbare Deutung letzterer läßt sich vorläufig nicht geben.

Eine zweite, sehr auffällige Erscheinung, welche C a j a l nach dem Vorgange P e r r o n c i t o s an den zentralen Fasern beschreibt,

soll gleichfalls einen „unwiderlegbaren Beweis“ dafür abgeben, daß „die Neurofibrillen die Fähigkeit besitzen, auf Reize zu reagieren, indem sie sich individualisieren, verzweigen und am zweiten Tage nach der Verletzung anwachsen“. Dieses sog. Perroncito-sche Phänomen besteht nach Cajal im wesentlichen „in einer Art von neurofibrillärem Auseinanderfasern der kompakten Achsenzylinder, innerhalb welcher größere Zwischenräume oder längliche, mit Fettropfen erfüllte Vakuolen entstehen“, wobei „viele vereinzelte Nervenfibrillen sich thätig verzweigen und, rasch unter der Schwanischen Scheide auswachsend, helikoidale Anordnung und Plexusbildung von großer Kompliziertheit um die wenig veränderten zentralen Neurofibrillen herum erzeugen“; als Endresultate dieses Prozesses stellen sich dann schließlich die von einer kernhaltigen Scheide (der ausgedehnten Schwanischen Scheide) umschlossenen sog. „Spiralknäuel“ dar (Anat. Anz., a. a. O., Fig. 8), Gebilde, welche sich in dem zentralen Stumpf in der Nachbarschaft der Narbe zeigen und, nach den Abbildungen zu schließen, etwa an Tastkörperchen erinnern.¹⁾ Ihre Bedeutung für den regulären Verlauf des Regenerationsprozesses wird nun freilich auch wiederum sehr in Frage gestellt, da Cajal sie nur bei erwachsenen Tieren, und auch hier nur „bei den dickeren Axonen“, fand, während allerdings Perroncito ihr konstantes Vorkommen behauptet und sie, wie Cajal sagt, für „notwendige Bedingungen des Regenerationsaktes“ erklärt, indem aus den Spiralknäueln die Fasern, die Scheide durchbrechend, weiter in die Narbe hineinwachsen sollen.

Sehen wir nun von dieser zwischen beiden Autoren bestehenden Differenz ab und fragen vielmehr, was berechtigt Cajal, in dem „Perroncito-schen Phänomen“ und den „Spiralknäueln“ einen unbedingten Beweis für die Möglichkeit eines selbständigen Auswachsens der Nervenfibrillen zu sehen? Was Cajal dafür anführt, ist folgendes: „Sehr schwierig, wenn nicht unmöglich ist es, den Mechanismus der Bildung der Knäuel auf Grund der Kettenhypothese zu verstehen; sollen wir die primäre Anlage von spirali-

¹⁾ Wie ich einer Bemerkung von Perroncito entnehme, hat Marinescu diese Bildungen geradezu für neugebildete „terminaisons de sens“ gehalten.

gen Zellenketten, d. h. eines schraubenförmigen Rosenkranzes der Schwanischen Körper voraussetzen? Man beobachtet von ihnen nicht die geringste Spur — — „, dagegen findet Cajal eine sehr natürliche Erklärung darin, daß „die vom alten, mehr oder weniger zerfaserten Axon erzeugten neuen Zweige weiter wachsen und, da sie die Schwanische Scheide nicht durchdringen können, beständige Windungen unter derselben machen, wobei sie Knäuel oder sehr komplizierte Spiralen um die Axonzweige, d. h. um die Bündel der zerfaserten Achsenzylinder, erzeugen“. Cajal kommt mit dieser Hypothese auf eine Idee zurück, welche bereits Ranvier zur Erklärung der von ihm an Osmiumpräparaten in den Fasern des zentralen Stumpfes beobachteten schleifenförmigen Umbiegungen nach oben und vielfachen spiraligen Umschlingungen durch die nach aufwärts strebenden Fortsetzungen der Faser ausgesprochen hatte (Leçons etc. II, Taf. II, Fig. 8 u. 9); auch Ranvier dachte zur Erklärung an einen das freie Wachstum der Fasern hemmenden Widerstand der Gewebe, er verwarf aber diese Annahme und bezeichnete eine solche Erklärung als ungenügend „(cette hypothèse) n'explique pas comment ces fibres arrivent à un enroulement si complet et si régulier; c'est un fait bizarre“ (a. a. O. II, p. 77). Uns interessiert vor allem, ob sich nicht der Cajalschen Vermutung eine andere gegenüberstellen läßt, welche von der Neuroblastenlehre ausgeht. Wir haben konstatiert, daß die Endstücke der zentralen Fasern sich mit einer protoplasmatischen, kernreichen Masse anfüllen, aus diesen Endstücken gehen, wie aus den Beschreibungen von Cajal und Perroncito zu schließen sein dürfte, die Spiralknäuel hervor; unserer Ansicht zufolge differenzieren sich aus diesem Protoplasma die Nervenfasern, und zwar der Regel nach in longitudinaler Richtung, was eine lineare Aneinanderreihung gewisser Neuroblastenkerne voraussetzt; nehmen wir nun an, daß infolge von Wachstumswiderständen eine anomale Verschiebung der Neuroblastenkerne stattfindet, so daß sie zurückgedrängt und zusammengeschoben werden und dabei eine Querrichtung annehmen, so müßte die von ihnen ausgehende Differenzierung auch zur Bildung rückläufiger und transversal verlaufender Fasern führen, und es könnte im Fortschritt des Differenzierungsprozesses zur Bildung von Spiralfasern kommen.

Eine gewisse Berechtigung erhält diese Vermutung vielleicht durch den Hinweis auf die Spiralfasern der Meißnerischen Tastkörperchen; hier zeichnen sich die unter der umhüllenden Scheide gelegenen „Epithelzellen des Innenkolbens“, welche wahrscheinlich den Zellen der Schwanischen Scheide, d. h. unseren Neuroblasten, entsprechen, ebenfalls durch eine auffällig transversale Richtung aus (vgl. Böhm und Davidoff, S. 311, Fig. 246, 1903). Eine sichere Stütze für ein selbständiges Auswachsen der Nervenfibrillen kann ich in der Entstehung der Spiralknäuel aber keinesfalls erblicken, sie bleiben einstweilen „un fait bizarre“.

Ad III. Ich komme nunmehr zu den Angaben, welche CajaI und Perroncito über das Hineinwachsen der jungen Nervenfasern in die durch die Durchschneidung entstandene Lücke und in das daselbst sich bildende Narbengewebe gemacht haben. Ihre Methoden haben ihnen ermöglicht, eine bisher jedenfalls nicht in vollem Umfange bekannt gewordene Tatsache festzustellen, daß nämlich der Reichtum an neugebildeten Fasern, der hier zu finden ist, ein außerordentlich großer ist; nicht nur in der Richtung gegen den peripherischen Stumpf, sondern auch nach den Seiten hin weit ausstrahlend, vielleicht selbst nach aufwärts in das Bindegewebe des zentralen Stumpfes erfolgt die Neubildung. Ob die massenhaft sich entwickelnden Fasern permanent werden oder ob sie etwa vergängliche Luxusbildungen, einem Callus luxurians vergleichbar, darstellen, bliebe noch zu untersuchen. Als interessanter Befund wird ferner die Endigung der Achsenzylinder in keulen- oder kegelförmigen Anschwellungen, sog. „Wachstumskeulen“, welche von einer kernhaltigen Hülle („einer mit Kernen geschmückten Scheide“, CajaI) kappenförmig umgeben sind, beschrieben; CajaI hält dieselben für vorübergehende Bildungen, die im Verlaufe des weiteren Wachstums wieder verschwinden. Schon Ströbe (a. a. O.) hatte bekanntlich „sondenknopfähnliche Anschwellungen“ am Ende der Achsenzylinder gesehen, bezeichnete sie jedoch als nicht konstant.

So sehr diese Befunde Beachtung verdienen, so sind sie doch für die Prinzipienfrage, um die es sich hier handelt, nicht entscheidend. Das oben aufgestellte Postulat einer Darstellung des Zusammenhangs der alten Fasern mit den aus ihnen hervorwach-

senden jungen „Nervenknospen“ wird nicht in einer histologisch befriedigenden Weise erfüllt, es bleibt unentschieden, ob der von Cajal und Perroncito vernachlässigte protoplasmatische Inhalt des Endstückes der zentralen Fasern nicht zuerst eine Protoplasmaknospe vorschiebt, in welcher erst durch nachträgliche Differenzierung die färbbare Achsenzylinderfortsetzung entsteht; daß die sog. „Wachstumskeulen“ mit ihrem Fibrilleninhalt ursprünglich Protoplasmaanhäufungen sind und ihre Kerne nicht einer besondern Hülle, sondern diesem Protoplasma angehören, erscheint durchaus nicht ausgeschlossen, zumal da Perroncito diese Hülle als „une masse finement granuleuse“ beschreibt. Die angewandte Methode kann trotz ihrer Vortrefflichkeit über die Existenz eines nicht färbbaren Initialstadiums des Wachstumsprozesses ebenso wenig sichern Aufschluß geben, als dies Stöbe mit seiner Anilinblaufärbung gelungen ist. Die große Bestimmtheit, mit welcher jene Forscher die Frage in gegenteiligem Sinne erledigen, erscheint um so weniger angebracht, als sie dadurch mit allgemein gültigen pathologischen Grundsätzen in Widerspruch treten; nirgends sonst existiert, wie schon oben hervorgehoben worden ist, ein Beispiel dafür, daß die Körpergewebe nach Verletzungen direkt in die Wunde hineinwachsen, stets vielmehr erfolgt zuerst eine Umformung der Wundfläche in der Art, daß die Gewebe einen mehr embryonalen, indifferenten Charakter annehmen und damit erst eine Matrix für die neugebildeten Elemente geschaffen wird. Mit Recht hat dies bereits Wieting den Stöbeschen Beobachtungen entgegengehalten, „nirgends wird ein fertiges, hochdifferenziertes Gebilde derart neugeschaffen, daß das alte einfach sich vorschiebt und weiterwächst“ (a. a. O. S. 64). Auch auf die oben zitierten älteren gleichlautenden Äußerungen von Stricker und Rieber sei hier nochmals hingewiesen. Als besonders typisches Beispiel kann wohl die regenerative Muskelneubildung gelten, bei welcher es zur Bildung der anfänglich protoplasmatischen Muskelknospen kommt.

Ad IV. Was schließlich die Erscheinungen der im peripherischen Nerventeile sich vollziehenden Regeneration betrifft, so treffen die Angaben von Cajal und Perroncito, soweit sie die im Perineurium zwischen den alten Elementen wachsenden neugebildeten Fasern betreffen, mit denen über die Faserbildung

in der Narbe zusammen, und die vorhin gemachten Bemerkungen gelten also auch hier. Was C a j a l aber an positiven Befunden über die im Innern der alten Fasern erfolgende Neubildung mitteilt, beschränkt sich lediglich auf die Feststellung eines oder mehrerer gestreckt oder gewunden verlaufender, bisweilen sich teilender, stets aber kontinuierlicher neugebildeter Achsenzylinder, welche sämtlich oder großenteils in Wachstumskeulen auslaufen. In betreff der Markscheide der neuen Fasern versagt ihre Methode, es fehlen vollständig Angaben darüber. Die Lage der Fasern ist, wie schon erwähnt, von P e r r o n c i t o irrtümlich angegeben, da er sie immer nur zwischen den alten Fasern gesehen hat, während ein großer Teil zweifellos in dieselbe eingeschlossen ist.

Daß sich aus der Kontinuität der färbbaren Achsenzylinder auf ein kontinuierliches einfaches Fortwachsen der vom zentralen Stumpf aus eingedrungenen neuen Fasern nicht schließen läßt, braucht hier nicht nochmals bewiesen zu werden, wohl aber wäre auf einen Umstand hinzuweisen, welcher vielleicht im Gegenteil auf eine Entstehung im Sinne der neuroblastischen Auffassung hindeutet: nach C a j a l und P e r r o n c i t o treten auch bei der peripherischen Regeneration, wie gesagt, keulenförmige Endanschwellungen der Achsenzylinder auf; betrachtet man nun die Abbildungen, welche C a j a l von denjenigen Endkeulen, die *i n n e r h a l b* der degenerierten Fasern gelegen sind, gibt (*Mecanismo etc.*, Fig. 18 u. 19, *Anat. Anz.* Fig. 5), und vergleicht dieselben mit anderen aus dem Bereich des zentralen Stumpfes und der Narbe dargestellten Endkeulen, so fällt auf, daß letztere von der erwähnten kernhaltigen Hülle umgeben sind, erstere dagegen eine solche deutlich abgegrenzte kappenförmige Umhüllung nicht besitzen. Sollte dies nicht auf der Unvollkommenheit der bildlichen Darstellung beruhen, sondern in einer tatsächlichen Verschiedenheit begründet sein, so würden sich der C a j a l schen Lehre Schwierigkeiten der Erklärung darbieten; erblickt man dagegen in der kernhaltigen Hülle, welche die Endkeulen in der Nähe des zentralen Stumpfes umgibt, einen indifferenziert gebliebenen Teil der aus den alten Fasern hervorgewachsenen Protoplasmaknospe, so erscheint das Fehlen derselben bei den Keulen der jungen Fasern, welche in den degenerierten peripherischen Fasern liegen, begreiflich, da das Bildungsmaterial für die letzteren, nämlich das kern-

reiche Neuroplasma, den ganzen Raum in der Schwanischen Scheide der alten Fasern gleichmäßig ausfüllt. Vielleicht findet diese Bemerkung, welche sich mir bei dem Studium der Cajalschen Abbildungen aufdrängte, bei weiteren Untersuchungen Berücksichtigung.

Zum Schlusse ist es von Interesse, Cajals Ansicht über die Bedeutung des Proliferationsprozesses der „Schwanischen Zellen“, dem er zwar jede, wenigstens morphologische Mitbeteiligung an der Bildung der neuen Nervenfasern abspricht, dessen Bestehen er aber anerkennt, zu hören. Ich folge den Angaben des Schiefferdeckerischen Referats (a. a. O.): hiernach ist dieser Vorgang für Cajal leicht verständlich, wenn man zunächst annimmt, daß „diese Zellen als Phagocyten die übriggebliebenen Massen der degenerierten Fasern, das Caput mortuum derselben, zerstören und fortschaffen“. Die Berechtigung dieser Annahme habe ich oben dadurch zu widerlegen versucht, daß wir gar keinen Grund haben, Achsenzylinder und Mark nach Kontinuitätstrennungen als Caput mortuum zu betrachten; ein angeführtes Experiment von Ranvier scheint sogar das Gegenteil zu erweisen, denn es zeigt Reizbarkeit des Achsenzyinders bei bereits begonnener Protoplasmawucherung; zweitens aber entspricht, wie wir gesehen haben, das Bild der Nervenfasern im Zustande der Wallerschen Degeneration durchaus nicht den bekannten pathologischen Erfahrungen über Proliferationen von Bindegewebszellen im Umfange abgestorbener Teile. Ebenso wenig befriedigend, wie diese Erklärung der Entstehung der Wucherung sind aber die von Cajal ausgesprochenen teleologischen Vermutungen über ihren Zweck. Nachdem das Protoplasma die toten Nervenfasern verzehrt, sollen nunmehr im weiteren Verlauf die neuentstandenen, hineingewachsenen Fasern das Protoplasma aufbrauchen, indem sie in ihm einen Nährboden finden, wie die Wurzeln einer Pflanze in einem geeigneten Erdreich; es fände also gewissermaßen ein gegenseitiger Phagocytismus statt, wobei zuerst die Zellen der Schwanischen Scheide gegenüber den alten Fasern, später die neuen Fasern gegenüber den Schwanischen Zellen der aktive Faktor wären. Jedenfalls stimmt Cajals Zugeständnis der Ernährung der jungen Fasern durch das gewucherte Protoplasma mit unserer Anschauungsweise bis zu

einem gewissen Grade überein; es bliebe nur die Frage, ob es wahrscheinlicher ist, daß das in dem letzteren angehäufte Stoffmaterial durch die gewucherten Zellen selbst oder daß es durch den Achsenzylinder bzw. die zentralen Ganglienzellen zu neuer Achsenzylinder- und Marksubstanz verarbeitet wird. Als zweiter und hauptsächlicher Zweck der Protoplasmawucherung wird von Cajal bezeichnet „die Sekretion einer chemotaktisch wirkenden Substanz, welche die Fähigkeit hat, die jungen herumirrenden (!) Achsenzylinder anzuziehen“, demnach wird auch das Fehlen chemotaktischer Substanzen in den Anfängen des Degenerationsprozesses oder das Ausbleiben ihrer Wirkung im Falle großer Entfernung zwischen zentralem und peripherischem Stumpf als die Ursache bezeichnet, weshalb so häufig Verirrungen der neuen Fasern, welche teils Seitenwege einschlagen, teils umbiegen und rückwärts verlaufen, vorkommen. Daß es sich bei diesen Vorstellungen um nichts anderes als um eine jeder sicherer Unterlage entbehrende Hypothese handelt, liegt auf der Hand, wir würden dieselbe nur dann der Berücksichtigung wert erachten können, wenn die Existenz eines „Neurotropismus“ durch andere Beobachtungen glaubhaft erwiesen wäre.

N a c h t r a g.

Erst nach Abschluß des Manuskripts ist mir die neueste Arbeit Bethes über Nervenregeneration (Pflügers Archiv, Bd. 116, H. 7 u. 8, 1907) zu Gesicht gekommen.¹⁾ In derselben nähert sich B. der im vorstehenden von mir vertretenen, bereits vor 27 Jahren aufgestellten Lehre dadurch, daß er, den Begriff der autogenen Regeneration über seine ursprüngliche Bedeutung hinaus erweiternd, auch von einer „Selbstdifferenzierung unter zentralem Einfluß“²⁾ spricht — „die Lehre der autogenen Regeneration nimmt an, daß sich die Axialstrangfasern

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur. Die Arbeit von Poscharišky über Nervenregeneration (Zieglers Beitr. Bd. 41 1907), welche gleichfalls zu einem sehr zurückhaltenden Urteil über die Cajalschen Resultate gelangt, wurde mir erst während der Drucklegung meiner Schrift bekannt.

²⁾ Der gesperrte Druck einzelner Worte dieser Zitate fehlt im Original.

unter irgend einem, vielleicht fermentativen Einfluß der zentralen Fasern selbständige zu normalen Fasern differenzieren“, „für den Vorgang der Selbstdifferenzierung unter zentralem Einfluß spricht, daß nach meinen Versuchen bei jugendlichen Individuen diese Selbstdifferenzierung ohne Einfluß des Zentrums zustande kommen kann“ (S. 473) — und gerade diesem Prozeß eine Hauptrolle bei der Regeneration zuschreibt, während er das Vorkommen einer Autoregeneration im engeren Sinne, d. h. der Regeneration eines vom Zentrum vollständig isolierten Nerven sehr beschränkt, denn er glaubt nach seinen eigenen Untersuchungen nicht weiter gehen zu dürfen, als zu behaupten, daß „ein isolierter peripherischer Stumpf bei jungen Tieren höchstwahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit besitzt, sich aus sich selbst, d. h. autogen, bis zur Markscheidenbildung und Wiederherstellung der Erregbarkeit zu regenerieren“ (S. 472).

IX.

Pharyngitis keratosa punctata.

Von

Prof. W. K. Wyssokowicz, Kiew.

(Hierzu Taf. XI.)

Ende September 1901 wurde ich zu einer Patientin, Fr. W., als Konsultant eingeladen, um die Natur einer Rachen-erkrankung festzustellen, an der dieselbe litt.

Bei der Untersuchung konstatierte ich eine in der Tat rätselhafte Erkrankungsform, welche in der Form von perl-mutterweißen, glatten, zuweilen spitzen, meistens aber abge-flachten Erhabenheiten, welche von der Größe eines Steck-nadelkopfes bis zur Größe eines Hirsekornes variierten, auftrat. Diese Erhabenheiten waren auf den Mandeln, dem hinteren Teil der Zungenwurzel und den Gaumenbögen zerstreut. Eine besonders starke Rötung der Umgebung dieser Erhabenheiten war nicht zu bemerken, sie übten also, wahrscheinlich, keinen besonders reizenden Einfluß durch ihre Gegenwart auf die