

Wir ließen nun gleichfalls Tiere (Hühner) extrem hungrn und vergifteten sie dann mit Phosphor. Wir fanden in Lebern und Nieren, die sofort nach dem Tode untersucht wurden, sehr zahlreiche Körnchen, die Osmiumfärbbarkeit ohne Sudanfärbung gaben, also genau den gleichen Befund wie bei den autolysierenden Organen nach Phosphorzusatz. (Tafel III, Fig. 3.)

Diese Tatsache scheint uns dahin zu deuten, daß dieses histologische Bild ein Vorstadium der echten Zellverfettung ist, das ihr vorausgeht und das sich dort dauernd findet, wo keine Fetteinwanderung statthaben kann. Da aber dieses histologische Bild unzweifelhaft bei dem gesteigerten postmortalen autolytischen Eiweißabbau stattfindet, so kommen wir zu dem Schluß: Dem Stadium der echten Zellverfettung geht ein Stadium des gesteigerten Eiweißabbaus der Zelle voraus. Mit diesem gesteigerten Eiweißabbau setzt offenbar jene Giftwirkung ein, die späterhin zur echten Zellverfettung führt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. Kaninchenleber, in welche schwache (2,0%) Sodalösung unmittelbar post morten injiziert wurde.

Fig. 2. Kaninchenleber, in welche 1% Phloridzinlösung injiziert wurde.

Fig. 3. Niere eines Hungerhuhns, das mit P. vergiftet worden war.

XIII.

Untersuchungen über das lipoide Pigment der Nervenzellen.

[Ist das Nervenpigment ein Abnutzungsprodukt der Zelle?]

Von

M. Mühlmann (Millmann),

Prosektor am Krankenhaus Balachany.

(Hierzu 1 Textfigur und 6 Tabellen.)

Bekanntlich kommen in den Zellen verschiedener Organe gelbe und braune lipoide Pigmente vor, die mit dem Alter des Individuums sich stärker darin anhäufen und physiologischer Natur zu sein scheinen. Sie wurden in der Leber, im Herzen, in den Nebennieren, Nieren, Samenbläschen, Hoden, Nebenhoden, Nervenzellen konstatiert.

Die ersten ausführlichen Untersuchungen hierüber gehören M a a s²⁾ 1889, darauf hat sich eine Reihe von Autoren damit befaßt, ziemlich ausführlich wurden sie von Erdheim³⁾ in

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen auf dem Pirogoftischen Kongreß in St. Petersburg am 11. (24.) April 1910.

²⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 34.

³⁾ Zieglers Beitr. Bd. 23, 1903.

der Thyreoidea, Parathyreоidea und Hypophysis cerebri untersucht und in jeder Altersstufe darin nachgewiesen. Besonderes Interesse erregte diese Erscheinung an den Nervenzellen, wo die Entwicklung der lipoiden Pigmente sogar mit der Frage nach dem normalen Erlöschen des Lebens im Greisenalter in Verbindung gebracht wurde.

Bezüglich des Bildungsmodus dieser Körnelung haben sich bis jetzt zwei Meinungen geltend gemacht. Ein Teil der Verfasser spricht sich allerdings nicht bestimmt aus, sondern reiht nur vermutungsweise diesen Prozeß der granulären Fettsynthese Arnolds an, zählt somit die Bildung zu progressiven Erscheinungen; die Ablagerung der lipoiden Substanzen soll für die Zelle ein Absatzdepot des Ernährungsmaterials sein (A schoff¹), Bühlér², W e g e l i n³). De Montheit⁴) Untersuchung über Wanderungen der lipoiden Substanzen im Zentralnervensystem zeigt nur, daß die lipoiden Substanzen in der Hirngefäßwand und in den Nervenzellen wahrscheinlich derselben Herkunft sind; die Angaben sind aber für die Aufbaunatur der Körner um so weniger überzeugend, als dieselben lipoiden Körner — nach demselben Verfasser — sowohl Aufbau- als auch Abbauprodukte sein können.

Andere Beobachter glauben, daß es sich hierbei um metabolische Bildung des Zellplasmas, um ein Stoffwechselprodukt handelt, das, von der Zelle ausgeschieden, an Ort und Stelle liegen bleibt, also um eine regressive Ernährungsstörung der Zelle (L u b a r s c h⁵), R i b b e r t⁶), ich⁷). Für die regressive Natur dieser Erscheinung sprach meiner Ansicht nach in erster Reihe folgender Konnex von Tatsachen: Diese Ablagerungen in der Nervenzelle sind schon längst für die Altersschwäche verantwortlich gemacht worden; die Körnchenanhäufung tritt aber nicht erst im Greisenalter auf, sondern entwickelt sich in der Zelle allmählich von den ersten Lebensjahren an; eine und dieselbe Erscheinung darf im jungen Alter deshalb nicht als ebenso regressiv verkannt werden, weil ihre rückständige Natur in funktioneller Hinsicht nicht ebenso augenscheinlich ist. In zweiter Reihe wies ich⁸) auf das morphologische Aussehen hin, welches die lipoiden Körnung im Anfangsstadium ihrer Bildung, besonders bei jungen Wirbeltieren, hat, namentlich auf die pulvige Zerstreuung der ungefärbten Fettpartikelchen im Zelleibe, welche von seiner Bedeutung als regressiver Fettmetamorphose durch die skrupulösen Untersuchungen der neuen Zeit noch nicht entkrönt ist.

Schließlich habe ich neuerdings⁹) zeigen können, daß die lipoiden Erscheinungen sich nicht allein im Protoplasma der Nervenzellen, sondern auch im Kerne derselben, und zwar im Kernkörperchen nachweisen lassen. Es treten nämlich im Nucleolus hellglänzende Körnchen auf, die mit einem lipoiden Rande versehen sind. Die Körnchen haben verschiedenartige Form, selten runde, häufiger spitzige und stäbchenförmige. Es läßt sich keine bestimmte Anordnung derselben zueinander nachweisen, nicht selten liegen sie im Kernkörperchen randig, häufiger zentral, mehrere mal ließ sich eine radspeichenartige Anordnung konstatieren. Beim Kalb, Rind sah ich sie stets in größerer Anzahl im Kernkörperchen auftreten, beim Menschen sind sie in geringerer Anzahl da, oft einzeln, besonders bei Kindern. Bei älteren Individuen verlieren sie die eckige Form, den lipoiden Rand und werden zu kugeligen Vakuolen, die übrigens auch bei jüngeren Individuen anzutreffen sind. Unter etwa 100 untersuchten menschlichen Gehirnen konnte ich die lipoiden Nucleoluli meist bei jüngeren Individuen beobachten, nach etwa dem 30. Lebensjahr scheinen

¹⁾ Zieglers Beitr. Bd. 47, 1909.

²⁾ Würzburger Verh., 1898.

³⁾ Zieglers Beitr. Bd. 46, 1909.

⁴⁾ Dissertation, Bern 1906.

⁵⁾ Ztbl. f. allg. Path. Bd. 13, 1902.

⁶⁾ Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908.

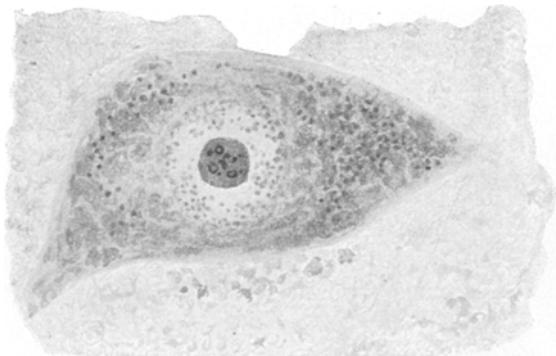
⁷⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58, 1901.

⁸⁾ Anat. Anz. Bd. 19, 1901.

⁹⁾ Das Altern und der physiologische Tod. Jena 1910. Ausführlicher russisch in Charkow. medizin. Journal März 1910.

sie zu verschwinden und Vakuolen zu hinterlassen. Im Greisenalter sind auch die Vakuolen seltener zu finden, und das Kernkörperchen ist ganz homogen. Unter Tieren habe ich analoge Erscheinungen bis jetzt bei Meerschweinchen und beim Rind beobachtet. Beim ersten sind die Körnchen der Nukleolen so fein, daß sie fast an der Grenze des Sehens auch bei den stärksten mikroskopischen Vergrößerungen sind. Die Nervenzellen älterer Ochsen werden von der Osmiumsäure¹⁾ so intensiv schwarz, daß die Beobachtung der Kernveränderung sehr erschwert wird, und ich kann die Altersgrenze, welche ich für das Auftreten der lipoiden Nucleoluli früher aufstellte, nicht mehr mit Sicherheit aufrechthalten. In der beigegebenen Figur ist eine Rückenmarkszelle einer etwa zweijährigen Kuh dargestellt, wo die Lipoidosomen des Kernkörperchens dank der Osmiumsäurebehandlung des Präparates mit ihrem schwarzen Rande deutlich hervortreten.

Daß es sich hierbei um eine Einwanderung von Liposomen von auswärts handelt, ist schon deshalb in Abrede zu stellen, weil die Körnelung zu einer Zeit auftritt, wo in den Gefäßen noch



Nervenzelle aus dem Rückenmark einer zweijährigen Kuh. Fixiert in Flemings Gemisch. Safraninfärbung. Zeiss Komp. Ocul. 12, Objekt $\frac{1}{3}$ Olimmers. Protoplasma hellrot, Kernkörperchen dunkelrot, Lipoidosomen schwarz umrandet.

nichts von Fett zu sehen ist. Als Vorstufe dieser Bildung im Kernkörperchen können höchstens die chromatinreichen Fleckchen, Nucleoluli, dienen, welche in der embryonalen Nervenzelle in der Zahl von 1 oder 2, selten 3 mit den stärksten mikroskopischen Vergrößerungen nachzuweisen sind. Die lipoiden Ablagerung betrifft hier nicht den Nucleolulus in toto, sondern nur den peripherischen Teil desselben: die Metabolie ist bei der entwicklungsgeschichtlichen Untersuchung der Verhältnisse an der Wirbeltiernervenzelle (meine Untersuchungen erstreckten sich auf das Meerschweinchen, Kaninchen, den Hammel, Ochsen und Menschen) geradezu direkt wahrnehmbar.

Diese tiefgreifende Veränderung in der Zelle, welche zwar im blühendsten Lebensalter zustande kommt, aber zur Zeit des fortgesetzten Gedeihens der Tätigkeit des Zentralnervensystems auch verschwindet, ist schwer mit der Vorstellung eines Ernährungsdepots für die Zelle vereinbar, sie ist schwer mit Schlacken vergleichbar, denen man so gern die lipoiden Körnelung der Nervenzellen gleichstellt. Sie ist auch kaum als Abnutzungsprodukt der Nervenzellen zu verwerten, weil man dann das Sistieren der Abnutzung eines Teiles des Nervenzelleibes beim Menschen im 30. Lebensjahr aus unbekannter Ursache annehmen müßte.

¹⁾ Andere Untersuchungsmittel haben sich als weniger geeignet erwiesen.

Die Schätzung der lipoiden Pigmente als Abnutzungsprodukte hat eine ziemlich verbreitete Annahme gefunden. Lubarsch¹⁾ bezeichnete sie als Abnutzungspigmente aus dem allgemeinen Grunde, weil diese Abscheidungsprodukte des Zellstoffwechsels gleich Schlacken sich im Laufe des Lebens in den Zellen mit dem Alter immer mehr absetzen. Der große Anteil, welchen die lipoide Körnelung rein morphologisch am Bau der Nervenzelle einnimmt, schien mir wichtig genug, um die Bedeutung dieser Erscheinung näher zu untersuchen, denn eine Reihe von Tatsachen scheint der Abnutzungsbedeutung dieser Bildung zu widersprechen. In der Literatur hat sich, soweit mir bekannt ist, nur Rübbert²⁾ gegen Lubarsch's Deutung ausgesprochen. Er meint: Von einer mechanischen Abreibung der Zelle kann wohl kaum die Rede sein; es handelt sich doch schließlich um chemische Umsetzungen; und wenn wirklich etwas über die reinen Stoffwechselprodukte hinaus verloren gehen könnte, so würde es durch Regeneration neu gebildet.

Die Anhänger der Abnutzungstheorie können aber darauf erwidern, daß der Nervenzelle des Erwachsenen die Regenerationsfähigkeit abgeht; man wird auch annehmen können, daß in ihrem Zelleibe die Regenerationstätigkeit anders verläuft als in anderen Zellarten.

Gegen die Abreibungstheorie überhaupt wurde schon längst (Connehim, Verwoern u. a.) die Erwägung hervorgehoben, daß die Gleichmäßigkeit der Altersveränderungen bei allen Individuen nicht eine Folge des Verbrauches der Organzellen im Leben sein kann, weil die Verschiedenheit der Lebensbedingungen in verschiedenen Weltregionen und bei verschiedenen Individuen an denselben Orten zu groß sind, um gleiche Folgen hervorrufen zu können. Speziell für das Nervenzellpigment habe ich auf folgende Tatsachen hingewiesen, die ich hier um einige vermehren will.

1. Die fettige Körnelung wird fast in allen Nervenzellen beobachtet, aber in sehr ungleicher Menge an verschiedenen Nervenzentren. In motorischen Zellen ist sie stärker vertreten als in sensiblen. Unter den motorischen sind nicht alle gleich besetzt: so ist z. B. der motorische Vaguskern weniger pigmentreich als der Hypoglossuskern. Die Zellen der Hirnrinde sind weniger pigmentreich als diejenigen des Rückenmarkes. Die Olivenzellen des verlängerten Markes sowie die Purkinjezellen des Kleinhirns enthalten wenige Körnchen im höheren Alter, vereinzelte Körnchen und auch nicht immer im jüngeren. Die Zellen der unteren Oliven haben eine spezielle Einrichtung, wo pulvige lipoide Substanz angesammelt wird: eine abgegrenzte Verdichtung des Zellplasmas. Die Gliazellen der Hirnrinde sind regelmäßiger mit Körnchen imprägniert als die Pyramidenzellen.

Diese Ungleichmäßigkeit der Verteilung der Fettpigmentkörnelung an verschiedenen Gebieten des Zentralnervensystems ist schwer mit der Abnutzungstheorie zu vereinigen; es ist nicht ersichtlich, daß sie gleichen Schritt mit dem Tätigkeitsgrade der Zelle hält, daß z. B. die Vaguszellen weniger im Leben arbeiten als die Hypoglossuszellen, die sensiblen weniger als die motorischen usw. Sollte es doch der Fall sein, daß verschieden funktionierende Nervenzellen molekular verschieden konstruiert sind, weshalb sie auf den Reiz mit der Quantität der Pigmentbildung verschieden reagieren, so bleibt jedenfalls die durchgehends gleichmäßige Veränderung bei verschiedenen Individuen unverständlich.

¹⁾ a. a. O.

²⁾ a. a. O.

2. Man glaubt allgemein, das Pigment derjenigen Hirnregionen, welche schon makroskopisch durch ihr farbiges Aussehen gekennzeichnet sind (*Substantia nigra* u. a.), unterscheide sich durchweg vom Alterspigment der Nervenzellen anderer Gebiete des Zentralnervensystems. In der Tat aber gibt es für eine derartige Ansicht keine Anhaltspunkte. Morphologisch unterscheiden sich beide Pigmentarten voneinander in keiner Hinsicht. Beide sind bei alten Individuen braun, bei jüngeren gelb, beide sind körnig, beide sind an Zellen gebunden und füllen bei alten Individuen die ganze Zelle aus, im Rückenmark vielleicht noch dichter als in der *Substantia nigra*. Die makroskopisch dunkle Farbe kommt von der dichteren Lagerung und der größeren Zahl der pigmentierten Zellen in der *Substantia nigra* im Vergleich mit denjenigen der motorischen Rückenmarkszellen. Beide Pigmentarten geben dieselben chemischen Reaktionen. Der lipoide Charakter des Pigmentes der *Substantia nigra* wurde in *Lubarsch* Laboratorium von *Sehrt*¹⁾ nachgewiesen. Bei älteren Individuen tritt die lipoide Reaktion an manchen Zellen nicht scharf genug hervor, weil die Rotfärbung von Sudan oder die Schwarzfärbung von der Osmiumsäure durch die braune Färbung des Pigmentes teilweise verdeckt wird; dies findet statt sowohl an den Zellen der *Substantia nigra* (auch bei jüngeren Individuen) als an den Rückenmarkszellen älterer Individuen.

Der Unterschied zwischen dem Pigment der *Substantia nigra* und demjenigen anderer Hirnregionen ist also ein rein quantitativer. Wie könnte die Abreibungstheorie die stärkere Pigmentierung der *Substantia nigra* erklären? Den Experimenten zufolge sind in der *Substantia nigra* Zentren zweiter Ordnung für Schluck- und Kaubewegungen, vielleicht auch für Atem- und Herzbewegungen vertreten (*v. Bechterew*²⁾ u. a.). Warum soll dieses Zentrum stärker aufgebraucht werden als die Zellen der direkt diese Funktionen besorgenden Kerne des *N. hypoglossus* und des *N. vagus*?

Interessant in dieser Beziehung ist das Studium der Entwicklung der Pigmentablagerung in den Zellen der *Substantia nigra*.

In den meisten Nervenzellen lässt sich eine mit dem Wachstum des Organismus *ganz allmählich* Steigerung des Pigmentreichtums nachweisen. Besonders gut lässt sich das an den Vorderhornzellen des Rückenmarkes und den Spinalganglienzellen verfolgen. Im 1. bis 2. Lebensjahre sind die Körnchen kaum gelblich, fast farblos, treten vereinzelt an verschiedenen Protoplasmateilen der Zelle zerstreut auf. Mit den Jahren häufen sich die Körnchen mehr in der Zelle an, bekommen zuerst eine hellgelbe, dann eine goldgelbe und etwa in der zweiten Lebenshälfte eine braune Farbe. Die Lokalisation in der Zelle ändert sich im Laufe der Jahre derartig, daß sie etwa bis zum Pubertätsalter über die ganze Zelle zerstreut sind, nur immer dichter nebeneinander gelagert, von dann an häufen sie sich dichter an einem Zellteil an, den übrigen freilassend. Aber noch bis etwa zum 30. Lebensjahr werden neben dem dichten Körnerhaufen an einem Zellteil einzelne

¹⁾ *Virch. Arch.* Bd. 177, 1904.

²⁾ *Die Funktionen der Nervenzentra.* Jena 1908.

Körnchen an den übrigen Zellteilen angetroffen, und erst von da an tritt die Körnelung in Form eines Konglomerates an einem Zellteile, meist um den Kern, auf, den übrigen Zellteil gänzlich körnerfrei lassend. Das Konglomerat wächst mit dem Alter weiter, und bei Greisen wird nur ein spärlicher Zellsaum davon verschont.

Anders verläuft das Wachstum der Pigmentkörnelung in der Substantia nigra. Bei Säuglingen kann man schon in den ersten Lebensmonaten in den Zellen derselben über den ganzen Zelleib zerstreut vereinzelte Körnchen antreffen; sie sind hier ebenso wie in den Vorderhornzellen des ein- bis zweijährigen Kindes, nur mit den stärksten Vergrößerungen des Mikroskops, nach künstlicher Bearbeitung des Präparates mit fettfärbenden Mitteln, sichtbar; aber die Zahl der Körnchen ist hier eine etwas größere als in den erwähnten Vorderhornzellen. Mit dem Wachstum des Kindes häufen sich die Körnchen der Schwarzsubstanzzellen in viel stärkerem Tempo als in den übrigen Nervenzellen an. Bei fünf- bis zehnjährigen Kindern sind die Körnchen noch über der ganzen Zelle zerstreut, nur an einzelnen Stellen stärker aneinandergedrängt. Die Körnchen gewinnen sehr bald eine goldgelbe bis bräunliche Färbung. Der Unterschied in der Menge des Pigmentes zwischen den Zellen der Substantia nigra und den motorischen Rückenmarkszellen oder den Spinalganglienzellen ist beim Kinde sehr groß. In den Vorderhornzellen eines zehnjährigen Kindes ist zwar die Zahl der Körnchen so groß, daß sie schon schwerzählbar sind, die Körnchen sind aber ziemlich gleichmäßig über die ganzen Zelle zerstreut und einzeln deutlich zu sehen. In der schwarzen Substanz ist eine solche Körnchenbelagerung der Zelle, wie sie in der Vorderhornzelle des zehnjährigen Knaben zu finden ist, schon beim vierjährigen Knaben zu sehen. Hier kommt aber schon ein Aneinanderdrängen der Körnchen an einem Zellteile hinzu, welches in der Vorderhornzelle erst im Pubertätsalter aufzutreten beginnt. Die Akkumulierung der Körnchen an einem Zellteile der Substantia nigra schreitet vom vier- bzw. fünfjährigen Alter an rasch vorwärts. Wollte man aus dem Pigmentreichtum das Alter der Zelle bestimmen, so könnte man sagen, daß in der Jugend die Zellen der schwarzen Substanz um fünf bis zehn Jahre älter als die motorischen Rückenmarkszellen sind: die Schwarzsubstanzzelle eines fünfjährigen Kindes sieht so aus wie etwa eine Vorderhornzelle eines 15jährigen Knaben, die erste eines 10jährigen wie die zweite eines 20jährigen.

Im zweiten Jahrzehnt schreitet, wie gesagt, das Pigmentwachstum der schwarzen Substanz gleichfalls in rascherem Tempo als in anderen Zentren, so daß bei manchem 15jährigen Jünglinge die Schwarzsubstanzzelle beinahe voll mit braunen Körnchen gestopft ist und so aussieht wie andere Nervenzellen bei 30- bis 40jährigen Personen. Aber dabei läßt sich noch ein Unterschied zwischen der schwarzen Substanz und den anderen motorischen Nervenzentren wahrnehmen. In den motorischen Nervenzellen tritt vom dritten Jahrzehnt an die Akkumulierung der Körnchen derart auf, daß sie einen fixen Platz in der Zelle einnehmen, die übrigen Zellteile körnchenfrei lassend. Es tritt eine völlige Konfluenz der Körnchen ein. Eine

Konfluenz der Körnchen sahen wir in der schwarzen Substanz schon beim fünfjährigen Knaben, ganz evident ist sie dort beim 10- bis 20jährigen, aber eine Konfluenz aller Körnchen tritt in der schwarzen Substanz nie auf. Auch bei ältesten Personen tritt keine derartige Abgrenzung des körnigen Zellteiles vom körnchenfreien auf: vereinzelte Körnchen sind stets an den körnchenarmen Zellteilen zerstreut zu finden.

Vom dritten Lebensjahrzehnt an ist noch folgender Unterschied im Wachstum der Pigmentierung zwischen den Zellen der Substantia nigra und anderen Zentren zu konstatieren: das rasche Wachstum der Körnchenzahl, welche in den ersten zwei Jahrzehnten in der schwarzen Substanz so augenscheinlich ist, läßt von da an nach, wogegen in sonstigen Nervenzellen das von Anfang an ansetzende allmählich fortschreitende Pigmentwachstum auch weiterhin in demselben allmählichen Tempo fortgesetzt wird. In der schwarzen Substanz nimmt vom dritten Jahrzehnt ab die Körnchenzahl stets weiter zu, aber in geringerem Grade im Vergleich mit dem Jünglingsalter. Wennwohl beim 15jährigen Knaben eine dichte Anhäufung der Körner im Zelleibe der schwarzen Substanz zu sehen ist, fällt es gleichzeitig auf, daß diese Dichte nicht derartig ist, daß einzelne Körnchen nicht unterscheidbar wären, der Kernteil ist vollständig frei, und es gibt Zellteile, welche weniger dicht mit Körnchen besetzt sind. So bleibt es ungefähr bis in die älteren Jahre hin. Ja beim 50jährigen Menschen kann man trotz der starken Dichte der Körnchen sehr oft eine ganze Zellhälfte (samt dem Kernteile) nur wenige Körnchen enthalten sehen. Der Unterschied in der Menge und der Dichte der Körnchenbelagerung zwischen den motorischen Rückenmarkszellen bzw. den Spinalganglien- und den Schwarzsubstanzzellen verringert sich also mit den Jahren. Beim 40- bis 50jährigen Manne und bei noch älteren Leuten sind die Schwarzsubstanzzellen vielleicht nur um ein geringes dichter mit Körnchen besetzt als z. B. die Hypoglossuskernzellen. Noch evidentester ist der Unterschied in bezug auf die Abgrenzung des pigmentierten Zellteiles, welche in den sonstigen motorischen Zellen mit dem Alter schärfer wird, der schwarzen Substanz aber fehlt. Gemäß dem geringeren Unterschied im Pigmentreichtum der verschiedenerlei Zellen älterer Leute wird noch deutlicher die Schlußfolgerung zulässig, daß die stärkere makroskopische Färbung der Region der schwarzen Substanz nur von der dichteren Nebeneinanderlage der großen Zahl von Zellen herkommt. Ob die Körner der Schwarzsubstanzzellen an und für sich brauner sind als diejenigen anderer Nervenzellen älterer Leute, ist mit Sicherheit kaum zu behaupten.

Wir haben uns etwas eingehender bei der Morphologie der Pigmentkörnelung der Substantia nigra aufgehalten, weil sie noch wenig erforscht ist, kehren jetzt zum Zwecke dieser Untersuchung zurück und fragen, wie läßt sich der eigentümliche Verlauf der Pigmentanhäufung dieser Region mit der Theorie seiner Bildung als eines Abnutzungsproduktes der Zellen durch den Verbrauch derselben im Leben in einen Zusammenhang bringen?

Wenn der schwarzen Substanz die Schluck- und Kaufunktionen, vielleicht auch die Atem- und Herztätigkeit untergeordnet sind, so gewinnt die Abnutzungstheorie im geschilderten Verlauf der Pigmentanreicherung der Zellen dieses Gebietes eine feste Stütze, da alle jene Funktionen in der ersten Lebenshälfte, namentlich im jüngeren Alter viel energischer vollzogen werden als in der späteren Lebensperiode. Das Kind nimmt öfters Nahrung auf, die Atem- und Herztätigkeit ist bei demselben frequenter als beim erwachsenen und alten Menschen. Aber nun entsteht wiederum die Frage, warum in den Zentren, welche unmittelbar ihre Wurzel zu den jene Tätigkeiten vollziehenden Organen senden, kein derartiges rasches Pigmentwachstum in den ersten Lebenszeiten beobachtet wird, und umgekehrt die Pigmentanreicherung dort ebenso allmählich geschieht wie in anderen Nervenzentren.

Wenn wir die Tatsachen zusammenfassen, welche wir gegen die Theorie der Nervenpigmentbildung infolge von Abnutzung der Nervenzellen im Leben vorgeführt haben, so gehen sie auf folgende hinaus: 1. regelmäßige Verschiedenheit im Pigmentreichtum verschiedener Gebiete des Zentralnervensystems, deren Verbrauch im Leben keine analoge Verschiedenheit aufweist; 2. eine besonders intensive Pigmentierung mancher Gebiete, deren ausgiebigere Abnutzung im Vergleiche mit andern Gebieten fraglich ist, und 3. das Fehlen des Parallelismus zwischen dem Pigmentwachstum und dem Abnutzungsgrade in den entsprechenden Gebieten, welche denselben Funktionen obenan stehen.

Eine objektive Beurteilung der Verhältnisse muß aber erkennen lassen, daß diese gegen die Abnutzungstheorie zugezogenen Belege ihre schwachen Seiten haben und nicht imstande sind, dieselbe ohne weiteres zu widerlegen. Die der Abnutzungstheorie Zuneigenden können mir erwidern, daß wir die Art und Weise, in welcher die Abnutzung der Zellen die Pigmentbildung bewirkt, nicht kennen: wir wissen nämlich nicht, weder qualitativ noch quantitativ, welche Nervenarbeit nötig ist, um in einer bestimmten Nervenzelle eine bestimmte Pigmentmenge hervorzubringen. Vielleicht ist z. B. das Okulomotoriuszentrum weniger pigmentiert als das Hypoglossuszentrum, weil, obwohl die Augenmuskeln frequenter arbeiten, sie weniger Arbeit vollziehen als die Zungenmuskeln. Vielleicht verlangt die Innervation glatter Muskelzellen weniger Arbeitskraft als diejenige quergestreifter, weshalb die Zentra des sympathischen Nervensystems weniger pigmentiert sind als diejenigen der Skelettmuskulatur. Dann kennen wir auch nicht genau den Teilnahmsgrad verschiedener Nervenzentra an einem und demselben Lebensvorgang, um imstande zu sein, den Effekt der Teilnahme jedes Zentrums an diesem Vorgange quantitativ in Form von der Bildung des Abnutzungsproduktes abzuschätzen. Vielleicht ist z. B. das Zentrum der Herztätigkeit in der Medulla oblongata deshalb weniger pigmentreich, weil es eine geringere Teilnahme an der Herztätigkeit hat, da im Herzen selbst ein eigenes Nervenzentrum verborgen ist, oder weil der Herzmuskel selbst (nach E n g e l m a n n) ohne Nervenbeteiligung imstande ist, sich rhythmisch zu kontrahieren. Vielleicht nimmt aus noch nicht er-

forschten Ursachen ein höheres Zentrum eine größere Teilnahme an einer gewissen Funktionsausübung als ein mehr peripherisches und deshalb die schwarze Substanz stärker pigmentiert ist als der Vagus- und Hypoglossuskern. Analoge Fragen können bezüglich der Erwiderung 3 aufgestellt werden.

Um Unterschiede im Verbrauch verschiedener Nervenzellen in Form von Abnutzungsprodukten zu beobachten, muß man die Pigmentbildung in solchen Nervenzellen studieren, welche vollständig gleiche Funktion ausüben, nur in verschiedener Quantität. Zu diesem Zweck habe ich es unternommen, den Reichtum des Pigmentes an beiden Seiten des Rückenmarkes, der rechten und der linken, zu studieren, da beide Seiten gleichartige Muskeln versorgen mit dem Unterschiede, daß beim Menschen im allgemeinen die rechte Seite, namentlich der rechte Arm mehr arbeitet als der linke. Bekanntlich führt die Rechtshändigkeit des Menschen zu einer stärkeren Entwicklung der rechten oberen Extremität, sowohl der Länge als der Dicke nach. Diese Folgen des Mehrgebrauchs des rechten Armes werden auch in den die Armmuskeln versorgenden Nervenzentren zu suchen sein, und man wird eine stärkere Entwicklung des Abnutzungspigmentes, falls ein solcher existiert, rechterseits erwarten müssen. Zufolge den Auseinandersetzungen G a u p p s¹⁾) wird die Ursache der Rechtshändigkeit wohl in einer entsprechenden Entwicklung der linken Hirnhemisphäre zu suchen sein: ist zwar eine anatomische Grundlage für diese Vermutung noch nicht gefunden, so wird es sich aber wohl um feinere Veränderungen handeln, die bis jetzt nicht erforscht sind. Diese Veränderungen mögen sein, welche sie wollen, sie können unseren Untersuchungsmodus nicht stören, da der Mehrgebrauch des rechten Armes an und für sich eine regere Tätigkeit der seine Muskeln besorgenden Nerven und der Kerne der letzteren im Rückenmark voraussetzt. Es müssen also im Zentralnervensystem nicht allein die Ursachen, sondern auch die Folgen des Mehrgebrauchs des rechten Armes zu suchen sein. Ich habe meine Untersuchungen zunächst auf das Rückenmark beschränkt, weil die betreffende Untersuchung hier leichter auszuführen ist als im Gehirn: die motorischen Vorderhornzellen sind groß, pigmentreich, leicht auffindbar und leichtzählbar. Bezuglich der Lokalisation der motorischen Zellen in den Vorderhörnern gibt es zur Orientierung sorgfältige Untersuchungen von S t i l l i n g, W a l d e y e r, H a m m a r b e r g, K a i s e r, Z i e h e n, v a n G e h u c h t e n und d e N e e f, O n u f, B r u c e, J a k o b s o h n u. a. Die Lage der motorischen Zellen in den Vorderhörnern wechselt je nach dem Segment, und die Einteilung derselben in Gruppen weicht bei verschiedenen Autoren voneinander etwas ab. In Abhängigkeit von der Innervation verschiedener Muskeln auf verschiedener Höhe des Rückenmarkes ändert sich die Zellenzahl in jedem Querschnitt; im Zusammenhange damit ändert sich wohl auch die Gestalt des Hornquerschnittes. Es scheint mir deshalb sehr zwingend, die Gruppen in Zellsäulen des Rückenmarkes einzuteilen und von lateralalen, medialen, zentralen usw.

1) Die Rechtshändigkeit des Menschen. Jena 1909.

Zellsäulen zu sprechen, die sich bald ausbreiten, bald unterbrochen werden usw. Diese Einteilung ist deshalb ungenau, weil eine laterale Gruppe in einem Segmente mit der lateralen Gruppe des andern Segmentes funktionell keine Beziehung zu haben braucht. Die Einteilung in Gruppen wird dann rationell sein, wenn genau bekannt sein wird, welche Nervenzellen mit welchen Muskeln in Verbindung stehen, und man der betreffenden Zellgruppe eine genaue anatomische Charakteristik geben können wird. Bis dahin kann man von lateralen, medialen usw. Zellen des betreffenden Segmentes sprechen. Für den Zweck meiner Untersuchung war die Innervation einzelner Muskeln unwesentlich, ich gebe deshalb in der Übersichtstabelle die Gesamtzahl der Zellenquerschnitte des Rückenmarkssegmentes, welches die Wurzeln zu den Armmuskeln sendet.

Ich hatte also die Zahl der motorischen Zellen in der betreffenden Region zu bestimmen und darunter den Prozentsatz der pigmentreichen, pigmentarmen und pigmentlosen Zellen.

Eine absolut genaue Ausführung dieser Arbeit ist eine Sache der Unmöglichkeit. Auch an sorgfältigsten Serienschnitten ist nicht immer leicht zu bestimmen, ob zwei einander scheinbar entsprechende Zellschnitte einer und derselben Zelle gehören. Man verfällt da leicht in den Irrtum, zwei Zellen statt einer zu zählen oder umgekehrt. Auch Ziehen gibt zu, daß die Bestimmung der Zellenzahl im Rückenmarkssegmente nur approximativ sein kann. Ich bin diesem Fehler in folgender Weise entgangen. Da an dicken Schnitten der Pigmentreichtum nicht genau beurteilt werden kann und deshalb dünne Schnitte gemacht werden mußten (0,005 mm), so geschah es oft, daß bei der bedeutenden Größe der motorischen Rückenmarkszellen eine Zelle an einem Querschnitt pigmentlos, während sie am folgenden pigmentreich war. Ich habe deshalb die Zählung der absoluten Zellenzahl unterlassen und für die Einheit der Beurteilung nicht die ganze Zelle genommen, sondern den Zellquerschnitt. Es wurde also von mir der Pigmentreichtum des Rückenmarksquerschnittes berechnet. Und da ich meist mit Serienpräparaten arbeitete, so konnte ich auf diese Weise ein ziemlich genaues Bild vom Pigmentreichtum des betreffenden Segmentes bekommen, ohne die Zahl der Zellen, welchen die in diesem Segmente gezählten Zellquerschnitte gehörten, zu wissen.

Die größte Schwierigkeit betraf die Bestimmung der Pigmentmenge. Meine Präparate waren nach Marchi bearbeitet, in Paraffin eingebettet. Die intensiv schwarz gefärbten Körnchen waren dem Auge leicht zugänglich, und keines konnte der Beurteilung entgehen. Aber das Penible der Beurteilung bestand darin, daß, da zur Untersuchung Rückenmarke erwachsener Leute genommen werden mußten und bei diesen fast alle motorischen Zellen pigmentiert sind, es darauf ankam, welche Querschnitte man als pigmentreich und welche als pigmentarm bezeichnen darf. Ein absolutes Maß für eine derartige Bestimmung gibt es nicht. Da es sich in unserem Falle nicht um absolute Bestimmung der Pigmentmenge, sondern um den Vergleich der rechten und der linken Seite handelte, so genügte es, ein relatives Maß für die Pigmentmenge anzunehmen, dasselbe aber genau in der

ganzen Untersuchung als Richtschnur zu halten. Die Beobachtung wurde stets bei derselben mikroskopischen Vergrößerung ausgeführt, namentlich bei der mittleren, damit alle Zellenquerschnitte leicht übersichtlich wären; als pigmentreich wurde derjenige Zellquerschnitt bezeichnet, in welchem der Pigmenthaufen als deutlich wahrnehmbarer schwarzer Fleck erschien. Alles Übrige, also sowohl pigmentlose Schnitte als auch alle, welche in bezug auf Pigmentgehalt dem Auge zweifelhaft erschienen, wurden als pigmentlose bezeichnet. Es versteht sich von selbst, daß eine derartige Untersuchung von Anfang bis zu Ende von einer und derselben Person ausgeführt werden muß, da das Auge gleichfalls kein absolutes Maß darstellt.

In der Tabelle I sind die Summen der gezählten Zellquerschnitte mitgeteilt, die Zahl der pigmentierten und der Prozentsatz der letzteren im 6. bis 7. Halssegmente, welches die Wurzeln zur Armmuskulatur sendet. Die meisten wurden in Serienschnitten gezählt; nur wenige Präparate, welche ich zwecks anderer Untersuchungen nach Marchi bearbeitete, wurden auch serienlos zu den Zählungen hinzugezogen: das sind diejenigen, wo die Zahl der angezeigten Schnitte weniger als 10 beträgt. In mehreren Fällen wurden aus zwei, drei und vier Scheiben Serien gemacht, jede Scheibe ist besonders berechnet. Die Zahl der untersuchten Fälle ist nicht groß, aber da ich aus den wenigen Fällen ein ziemlich einstimmiges Ergebnis erhielt, so ließ ich die mühevolle Arbeit bei den 18 Fällen stehen und gestatte mir schon jetzt, das Ergebnis mitzuteilen. Dasselbe ist für sich in Tabelle II zusammengefaßt. Von den 18 Fällen ist in 16 rechterseits die Pigmentmenge geringer als links. Die meisten untersuchten Rückenmarken gehören Arbeitern, von den meisten konnte ich bei den Angehörigen erfahren, daß die Verstorbenen rechtshändig waren, ob die Nrn. 6 und 15 Linkshändigen gehörten, konnte ich nicht eruieren. Es ist immerhin ganz klar, daß die Untersuchung gerade das Umgekehrte von dem ergeben hat, was wir nach der Abnutzungstheorie erhalten sollten. Die mehr arbeitende Seite hat weniger Pigment.

Das durch dieses Ergebnis erregte Interesse bewog mich auch, an einigen Serien des 1. Lumbalsegmentes dieselben Zählungen vorzunehmen. Ich habe sie in 9 Fällen ausgeführt mit etwas widersprechendem Ergebnis: in 6 Fällen war rechterseits mehr Pigment als links, in 3 umgekehrt (Tabelle III und V). Wie die Aufreibungstheorie sich dieses Ergebnis zunutze machen wird, bin ich sehr neugierig zu wissen.

Am interessantesten war das Ergebnis der analogen Zählungen am Hypoglossuskern. Ich konnte dieselben auch nur in 9 Fällen ausführen, aber die Tatsache, daß darunter 8 Fälle ein einstimmiges Ergebnis gaben, rechtfertigt wohl den Mut dasselbe mitzuteilen. Es hat sich nämlich im Hypoglossuskern ebenso wie im Halsmark rechterseits weniger Pigment gefunden als linkerseits. Wie reimt es sich mit der Abnutzungstheorie? Die Zungenmuskeln arbeiten doch hoffentlich beiderseits gleich, warum soll im linken Hypoglossuskern mehr Pigment sein als

im rechten? In manchen Fällen ist der Unterschied im Pigmentreichtum sehr beträchtlich (z. B. im Fall 1 und 5).

Auf alle diese Fragen wird vielleicht die Theorie der Pigmentbildung, welche sich als eine der Folgen der physikalischen Wachstumsgesetze ergeben hat, eine plausible Antwort geben. Danach ist die lipoide Pigmentkörnelung der Nervenzelle eine Folge der Ernährungsstörung der Zelle, welche durch das Zusammenleben der Zellen entsteht und durch das Wachstum stets vergrößert wird. Es handelt sich also um analoge Folgen der Ernährungsstörung, wie wir sie auch in der Pathologie bezüglich der Fettmetamorphose kennen. Die Art der Ernährungsstörung besteht in erster Linie in einer Verringerung der Nahrungsmenge, in zweiter Linie wird man auch an toxische Wirkung der Zellprodukte denken können. Stellt also die Pigmentbildung eine Folge der Ernährungsstörung der Zelle dar, so wird sie verringert, wenn die Ernährung der Zelle verbessert, und gesteigert, wenn die Ernährung verschlechtert wird. Eine verstärkte Tätigkeit der Zelle verbessert dank dem gesteigerten Blutzuflusse die Ernährung derselben, und so ist verständlich, warum die tätigere rechte Rückenmarksseite, welche den rechten Arm innerviert, eine geringere Menge von rückständigen Stoffwechselprodukten enthalten muß als die weniger in Anspruch genommene linke Seite.

Daß unter 18 Fällen in zweien das Ergebnis mit den übrigen nicht zusammenfällt, ist von keiner wesentlichen Bedeutung. Erstens konnten wir nicht genau eruieren, ob die zwei Fälle Rechtshändigen gehörten, und wäre es der Fall gewesen, so muß folgendes in Betracht gezogen werden. Die Rechtshändigkeit führt in den meisten Fällen zu einem Mehrgebrauch der rechten Hand; es wurde aber konstatiert, daß auch bei Rechtshändigen der linke Arm um etwas größer und stärker als der rechte sein kann, namentlich in jenen Fällen, wo das Gewerbe mit einem Mehrgebrauch der linken Hand verbunden ist¹⁾. Man muß also in jedem zu untersuchenden Fall eine genaue diesbezügliche Anamnese haben, was leider unter den Verhältnissen, wo ich arbeite, nicht zu erlangen ist.

Das Ergebnis der Zählungen in der Lumbalgegend kann auf folgende Weise erklärt werden. Beide Beine arbeiten nur scheinbar gleich. In Wirklichkeit übt ein Bein größere Arbeit aus als das andere. Wie aus speziellen Untersuchungen hervorgeht¹⁾, liegt hier ein gekreuztes Verhältnis gegenüber der Hand vor: das linke Bein ist um etwas stärker als das rechte. Auf diese Weise ist es verständlich, warum die linken Vorderhornzellen der Lumbalverdickung pigmentärmer als die rechten sein können.

Bezüglich des Hypoglossuskernes liegen die Verhältnisse gleichfalls nicht verwickelt vor. Die Zunge bewegt sich bei der Nahrungsaufnahme und beim Reden. Ob für den ersten Zweck eine Zungenseite mehr arbeitet als die andere, ist meines Wissens unbekannt. Was das Reden anbetrifft, so kommt da folgende Tatsache in Betracht. Es kann als ziemlich festgestellt gelten, daß das Rindenzentrum

¹⁾ G a u p p a. a. O.

Tab. I. 6.—7. Segment.

Nr.	Alter	Rechts				Links			
		Zahl der Rückenmarks- schnitte	Zahl der Zellquerschnitte	Darunter pigmentierte	Pigmentierte in %	Zahl der Rückenmarks- schnitte	Zahl der Zellquerschnitte	Darunter pigmentierte	Pigmentierte in %
1	29	10	296	234	71	10	218	186	85
2	80	11	426	398	93	11	506	477	94,3
3	45	10	374	268	71,7	10	369	300	81,3
4	46	6	357	319	89,5	6	172	163	94,3
"	"	20	1016	829	81,6	20	890	730	82,0
5	34	12	427	341	79,8	12	450	363	80,6
"	"	11	297	198	67	11	279	204	73
"	"	20	648	508	80	20	536	496	90
6	30	9	355	265	74,8	9	308	221	71,6
7	36	20	452	366	81	20	600	512	85
8	28	14	241	140	51,6	14	272	168	54
9	24	13	472	403	85	13	474	403	85
10	25	10	335	252	75	10	320	244	76
"	"	13	377	156	41,4	13	296	143	52
11	30	14	510	455	89	14	571	507	88,8
"	"	14	423	358	84,6	14	381	330	86,6
12	18	10	238	150	60,5	10	227	140	61,7
13	36	16	605	472	78	16	565	456	80,4
14	30	20	720	348	48	20	750	355	47,3
"	"	12	470	241	51,3	12	496	271	54,6
15	19	15	461	293	63,5	15	484	300	62
"	"	15	430	266	62	15	485	249	62
"	"	16	580	361	62	16	616	256	42
"	"	14	513	216	42	14	582	287	49
16	25	23	898	791	88,2	23	983	876	89
"	"	18	766	676	88,2	18	954	882	92,7
17	18	29	953	795	83,4	28	831	735	87,5
"	"	26	882	750	85	27	695	585	84
18	25	20	889	750	84,4	20	1010	873	86,4
"	"	26	1158	989	85,4	26	1067	912	85,3
"	"	23	977	852	87	22	598	572	96,3

Tab. II. Intumescentia cervicalis.

Nr.	Prozentsatz der pigmentierten Zellen		Nr.	Prozentsatz der pigmentierten Zellen		Nr.	Prozentsatz der pigmentierten Zellen	
	rechts	links		rechts	links		rechts	links
1	79	85	7	81	85	13	78	80,4
2	93	94,5	8	51,6	54	14	49,6	50,9
3	71,7	81,3	9	85	85	15	57,4	54
4	85,5	88,1	10	58,2	64	16	88,2	90,8
5	75,6	81,2	11	86,8	87,7	17	84,2	85,7
6	74,8	71,6	12	60,5	61,7	18	85,6	89,3

Tab. III. Intumescentia lumbalis.

Nr.	Alter	Rechts				Links			
		Zahl der Rückenmarks-schnitte	Zahl der Zellquerschnitte	Darunter pigmentierte	Pigmentierte in %	Zahl der Rückenmarks-schnitte	Zahl der Zellquerschnitte	Darunter pigmentierte	Pigmentierte in %
1	34	11	181	126	70	11	181	95	52,7
2	30	8	184	112	65,2	8	184	88	48
3	36	20	554	528	95	20	534	500	93
4	28	11	440	370	84	11	413	330	80
5	24	17	510	414	81	17	425	354	83
6	36	13	551	489	89	13	507	442	87
7	30	28	840	621	74	28	809	613	75,7
8	19	15	628	548	87,2	15	601	511	85
,"	,"	11	410	355	86,5	12	560	473	84,4
9	18	16	453	386	84,8	18	366	338	92,6
,"	,"	18	433	239	55,4	18	291	241	83

Tab. IV. Nucleus n. hypoglossi.

1	42	5	167	88	52,7	5	159	99	62,2
2	37	7	385	317	82,3	7	350	301	86
3	42	5	175	107	58	5	135	82	60,7
4	22	3	87	23	26,3	3	75	24	32
5	30	7	152	86	57	7	158	112	71
6	25	8	356	93	26	8	411	136	33
7	30	13	439	256	59	13	455	269	56,3
8	16	15	653	608	90,8	15	727	664	91,3
9	22	21	829	361	43,5	21	810	365	45

der Stimme in der dritten linken Stirnwindung, also in der linken Hirnhemisphäre liegt. Die psychomotorischen Fasern gelangen vom Gehirn zum Hypoglossuskern gekreuzt an: es wird also beim Gespräch der rechte Hypoglossuskern hauptsächlich in Anspruch genommen. Wir bekommen also dasselbe Verhältnis wie im Rückenmark: die Rechtshändigkeit ist auch mit einer „Rechtsstimmigkeit“ verknüpft. Auf diese Weise wird also der Pigmentmindergehalt des rechten Hypoglossuskernes gegenüber dem linken erklärlieb.

Selbstverständlich kann die physikalische Wachstumslehre die ganze Mannigfaltigkeit der lipoidkörnigen Erscheinungen am Zentralnervensystem vorläufig nicht erklären: dazu sind unsere speziellen Kenntnisse bezüglich der Ernährungsverhältnisse der verschiedenen Nervenzentren zu gering. Es fehlt überhaupt jegliche Erfahrung über die Änderungen in der Ernährung, welche die Zellen im Verlaufe des Wachstums und des Alterns erleiden. Ich wollte durch diese Untersuchung nur zeigen, daß die Aufreibungstheorie sowohl bezüglich der lipoiden Pigmentbildung als bezüglich des Alterns und des physiologischen Todes überhaupt tatsächlicher Stützen entbehrt.

Tab. V.
Intumescientia lumbalis.

Nr.	Prozentsatz der pigmentierten Zellen	
	rechts	links
1	70	52,7
2	65,2	48
3	95	93
4	84	80
5	81	83
6	89	87
7	74	75,7
8	86,8	84,7
9	70,1	87,8

Tab. VI.
Nucleus n. hypoglossi.

Nr.	Prozentsatz der pigmentierten Zellen	
	rechts	links
1	52,7	62,2
2	82,3	86
3	58	60,7
4	26,3	32
5	57	71
6	26	33
7	59	56,3
8	90,8	91,3
9	43,5	45