

ÜBERSICHTEN.

DIE HISTOGENETISCHEN GRUNDGESETZE DER CEREBRALEN GRISEA.

Von

KARL FRIEDRICH BAUER.

Aus der Anatomischen Anstalt der Universität Erlangen (Leiter: Prof. Dr. K. FR. BAUER).

P. FLECHSIG (1901) hat mit seinem „myelogenetischen Grundgesetz“ nicht nur Ordnung und Gliederung in die weißen Marklager des Gehirns gebracht, sondern er hat auch damit einen sehr wichtigen Grundzug der Histogenese des Albus und der Rinde erfaßt (sukzessive Markreifung der Rindenfelder und Leitungsbahnen). Ein analoges Ordnungsprinzip der umfänglichen grauen Massen des Cerebrums angestrebt und erreicht zu haben, ist das Verdienst der cytoarchitektonischen Hirnforschung (C. und O. VOIGT und ihre Schule). Ihre Ergebnisse sind allgemein bekannt.

Doch sind mit den genannten beiden Disziplinen der anatomischen Hirnforschung (Myelogenese und Cytoarchitektonik) die Strukturprinzipien im Zentralnervensystem noch nicht restlos erfaßt. Die Grisea vor allem stellten die histologische Forschung immer vor eine schwierige Aufgabe. Am besten kennzeichnet einer der letzten Sätze R. Y. CAJALS die Situation, in welchem er sagt, daß wir uns ja nicht zu der Vorstellung verleiten lassen dürften, als besäßen wir schon den Schlüssel zum Aufbau des Zentralnervensystems, dessen Aufklärung er die größte Aufgabe unserer Wissenschaft nennt (CAJAL 1935).

In den folgenden Ausführungen beziehe ich mich auf diejenigen Tatsachen, die sich ergaben nach einer Verbesserung des Silberimprägnationsverfahrens durch geeignete Vorbehandlung des in Formol fixierten und auf dem Gefriermikrotom geschnittenen Materials (s. K. F. BAUER, Der Nervenarzt 1944). Diese Präparate zeigen mehr als die Bielschowskypräparate. Die Cytoarchitektonik ist, um es kurz zu sagen, aufgebaut auf dem Nisslbild der grauen Substanzen. Die Myeloarchitektonik ist das Ergebnis der WEIGERTSchen Markscheidenfärbung, von FLECHSIG in genialer Weise zum erstenmale ausgewertet. Sehr selten im Vergleich mit beiden Methoden ist aber die Silberimprägnation herangezogen worden beim menschlichen Zentralnervensystem. CAJALS Silberbilder beziehen sich vor allem auf Gehirne tierischer Individuen. In dem großen Handbuch der Neurologie, Bd. I, 1935 von BUMKE und FOERSTER gibt es überhaupt kein einziges Neurofibrillenbild oder Silberbild der menschlichen Großhirnrinde zu sehen. — Dieser Sachverhalt gibt zu denken und legt uns die Frage vor, ob denn wirklich die Silberverfahren so launisch und schwierig zu handhaben sind, daß sie bei der morphologischen Analyse menschlicher Grisea kaum herangezogen werden. Daß BIELSCHOWSKY mit seinem eigenen Verfahren nicht restlos zufrieden war, beweist sein Satz: Man werde auch beim Studium selbst vorzüglicher Silberpräparate den Eindruck nicht los, daß hier nicht das letzte nervöse Strukturelement dargestellt sei. Das Streben nach möglichstster Vollständigkeit der histologischen Darstellung der nervösen Substanz kann aber nur mit der Silberimprägnation befriedigt werden. Denn hier sehen wir wirklich das „reizleitende Element“ — die Neurofibrille — im Präparat.

Es zeigte sich nun bei meinen seit 1930 systematisch mit der Silbermethode durchgeführten Untersuchungen, daß die Grisea auffällige Bauprinzipien erkennen lassen, die kurz folgendermaßen formuliert werden können.

1. Die Neurofibrillenquantität eines cerebralen Griseums kann als ein Maß seiner Vervollkommenheit angesehen werden.
2. Die Neurofibrillenquantität eines cerebralen Griseums ist umgekehrt proportional dem Kernreichtum, direkt proportional der Größe seiner zwischenzelligen Räume.
3. Die Neurofibrillen bilden dichte und ausgedehnte Gitter in den zwischenzelligen Räumen.
4. Neben dem Neuroplasma und dem Glioplasma eines Griseums existiert noch eine dritte Substanz im Grau, die nicht an Kernplasmakomplexe gebunden ist, sondern die in den zwischenzelligen Räumen als eine „außerneuronale“ Netz-

struktur (blasses Syncytium, Grundnetz) erscheint und kontinuierlich die Nervenzellen und die Gliazellen des Nisslbildes miteinander verbindet. Sie enthält Neurofibrillen im Inneren.

5. Die steigende Funktion während der Ontogenese scheint weniger an die steigende Zellzahl innerhalb eines Griseums gebunden zu sein als vielmehr an die Fähigkeit des betreffenden Griseums zur Entwicklung großer zwischenzelliger Räume, zustandekommend durch zunehmende Zelldistanzierung, und somit zur Entfaltung außerneuronaler zwischenzelliger Organisationen in Gestalt des blassen Syncytiums und großer Neurofibrillenquantitäten.

6. In diesem Sachverhalt offenbart sich eine Wiederholung der phylogenetischen Entwicklungsreihe der cerebralen Grisea entsprechend dem biogenetischen Grundgesetz von E. HAECKEL; denn auch in der aufsteigenden Tierreihe (z. B. Huhn, Maulwurf, Hund, Affe, Mensch) kommt es zu einer deutlich sichtbaren und zunehmenden Zelldistanzierung oder -dislokation großer Partien der cerebralen Grisea. Hand in Hand damit geht eine progressive Entwicklung zwischenzelliger, neurofibrillenreicher Organisationen (Abb. 1).

Mit einem einfachen Satz ausgedrückt heißt das: Ein circumscribedes Hirnrindengebiet beim erwachsenen Menschen ist zellärmer oder „neuron“-ärmer als ein entsprechendes, gleichgroßes vom menschlichen Fetus oder eines tierischen Gehirns. Dafür befindet sich im menschlichen Griseum eine andere Struktur „sui generis“ in viel größerem Ausmaße als in tierischen Gehirnen, die den durch die zunehmenden Zelldistanzierungen zustande kommenden Raum (i. e. den NISSLSchen Raum könnte man ihn nennen) beansprucht. — *Das tierische Gehirn enthält im gleichgroßen und korrespondierenden Hirnrindengebiet mehr Nervenzellen oder „Neurone“ als der Mensch.*

Das ist eine histologische Erscheinung von großer Tragweite, bisher kaum genügend gewürdigt, der wir im folgenden genauer nachgehen wollen. Nach den Gesetzen der strengen Neuronentheorie, wie sie WALDEYER formuliert hat, ist das soeben Gesagte nicht zu verstehen. Denn diese Gesetze besagen doch unter anderem, daß in der Summe der Neurone die Gesamtheit der nervösen Substanz gegeben sei. Also müßte, wenn die Angabe richtig wäre, das Gegenteil von dem oben Erörterten der Fall sein, müßten gleichgroße und entsprechende Hirnrindenpartien des Menschen entsprechend der steigenden Funktion mehr Neurone enthalten als diejenigen der Tiere. Das Gegenteil aber sehen wir in Wirklichkeit. Die Massenzunahme der cerebralen Grisea beim erwachsenen Menschen wird nicht in erster Linie zustandegebracht durch eine einfache quantitative Zunahme der Neurone sondern vielmehr durch eine Ausweitung und Vergrößerung des zwischenzelligen, außerneuronalen Raumes. — Schon in diesem einfachen, elementaren Sachverhalt offenbart sich ein *anti-neuronistisches Prinzip* in der Histogenese der menschlichen Grisea.

Den morphologischen Vorgang der „Differenzierung“ der Hirnrinde betrachten wir mit Recht als den sichtbaren Ausdruck der *Vervollkommenheit*. Wenn also ein Rindengebiet beim erwachsenen Menschen eine histologische Struktur

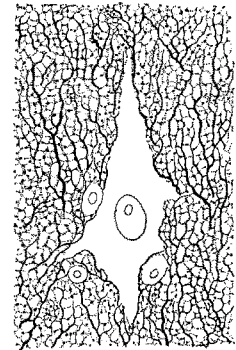


Abb. 1. Mensch, Erwachsener, Silberimprägnation der Hirnrinde. Negativ des Neuronbildes. Das Präparat zeigt das, was im Nisslbilde optisch leer erscheint, als kontinuierliches, dreidimensionales Gitter mit eingelagerten Neurofibrillen.

aufweist, die sich in charakteristischer Weise von den entsprechenden Gebieten eines Vogelhirns oder eines Reptilienhirns oder auch eines menschlichen Fetus und Neugeborenen unterscheidet, so können wir mit gutem Grunde annehmen, daß die steigende Funktion eine Folge eben jener charakteristischen Strukturveränderung oder Besonderheit ist. Gibt es nun solche charakteristische Strukturbesonderheiten im menschlichen Rindengriseum? Wir haben die Frage schon beantwortet mit den oben zitierten Grundgesetzen der cerebralen Grisea.

In seiner Phylogenie des Zentralnervensystems äußert sich M. ROSE, fußend auf cytoarchitektonischen Befunden und Methoden: „Wenn also z. B. ein Rindengebiet bei den Vögeln ein in seiner ganzen Ausdehnung gleichartig gebautes Organ darstellt, während es bei gewissen Reptilien schon zwei und bei Säugetieren noch mehr strukturell verschiedene Partialorgane (Areae) aufweist, so können wir annehmen, daß es bei den Reptilien und besonders bei den Säugetieren zur Vervollkommenheit der diesem Hirnrindengebiet zufallenden Funktion gekommen ist. Wir ziehen demnach einen funktionellen Schluß aus einem rein morphologischen Befund.“

Hier geschieht dasselbe aber auf Grund ganz anderer Befunde und Überlegungen, als M. ROSE sie angestellt hat. Er stützte sich auf die Resultate des Nißbildes ausschließlich oder sagen wir besser: er stützte sich auf das, was die Nißbilder positiv zeigen, nämlich die Nervenzellen und ihre charakteristische cytoarchitektonische Massengliederung. Wir aber gründen unsere Untersuchungen und Grundgesetze auf das, was die Nißbilder (und auch die etwas vollständigeren Golgibilder) *nicht* zeigen, auf die Gesamtheit der in diesen Bildern optisch leer erscheinenden zwischenzelligen Räume, deren Weite und Größe für das menschliche Hirnrindengriseum typisch ist. In diesem Sinne gefaßt wollen wir nicht in Gegensatz zur Cytoarchitektonik geraten, sondern glauben vielmehr, eine Ergänzung zu geben. Wir gehen von den Neurofibrillen aus und hoffen, damit eine vollkommenere Erfassung des Strukturbildes der Grisea zu erreichen, als es das Nißbild oder Golgibild vermag.

Was sind nun Neurofibrillen überhaupt, was sind „dritte Substanz“, „außerneuronale Räume“ und „zwischenzellige Organisation“, aus deren Kenntnis sich die obigen Gesetze ableiten lassen?

M. ROSE faßt den Begriff der „Vervollkommenheit“ und der „Differenzierung“ der Grisea rein cytologisch im wahrsten Sinne des Wortes. Dort, so sich aus einer Lamina oder Area eine zweite abspaltet, aus einem „cytoarchitektonischen Organ“ ein zweites entsteht, spricht er von „Differenzierung“. Differenzierung wäre damit histologisch gleichbedeutend mit quantitativer Zellzunahme (Zahl) oder mit „Polymerie“ der cerebralen Organe VOGTS. Daraus ergibt sich, daß in der gesteigerten Vielzahl derartiger Partialorgane das Wesen der histogenetischen Differenzierung beschlossen sein müsse. Das ist sicher bis zu einem gewissen Grade richtig. Doch erfaßt eine solche Analyse die histogenetische Differenzierung keineswegs erschöpfend.

Die Neurofibrillen sind das histologische Charakteristikum der reizleitenden Substanz, das histologische Differenzierungsprodukt der Neuroblasten. Keine Definition der Differenzierung des Nervengewebes kann an dieser Erscheinung vorübergehen, ebensowenig, wie man von Muskeldifferenzierung reden kann, ohne die Myofibrillen zu berücksichtigen. Einwände könnten gemacht werden. Sind nicht vielleicht auch das Neuroplasma und andere Substanzen im Nervengewebe reizleitende Strukturen? — Dazu ist folgendes zu sagen: Wir sehen allgemein in den tierischen Geweben das Gesetz walten, daß die spezifische Sonderung eines Gewebes, welche seine spezifische Leistungsfähigkeit im physiologischen Sinne ausmacht, immer an die *Differenzierungsprodukte* des Protoplasmas gebunden ist und weniger an das Protoplasma selbst. Es gibt wohl eine protoplasmatische Kontraktilität embryonaler Herzmuskelzellen (in der Gewebekultur schön zu sehen), aber später wird das dann ganz anders. Die Härte des Knochens und Knorpels ist an die Grundsubstanzen der betreffenden Gewebe gebunden und nicht an das Protoplasma der Knorpel- und Knochenzellen. Die Elastizität und Biegefestigkeit der Bindegewebe ist an die faserigen Produkte, die elastischen und kollagenen Fasern gebunden und nicht an die Fibrocyten selbst. Die Kontraktilität, um ein letztes Beispiel zu nennen, ist eine Funktion der Myofibrillen. Also ergibt sich die Konsequenz, daß es im Nervengewebe auch so sein wird, daß es die Neurofibrillen sind, die als Träger der spezifischen reizleitenden Funktion

in Frage kommen, die als reizleitende Substanz aufgefaßt werden müssen und nicht die Zellplasmen. — „Differenzierung“ ist gleichbedeutend mit Ausbildung bestimmter Zellprodukte, die neue Eigenschaften besitzen, welche das Protoplasma nicht oder nicht in dem Maße aufweist.

Wie die Untersuchungen von H. GASSER ergeben haben, ist die Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfasern abhängig von ihrer Dicke. Diese wiederum ist aber abhängig von der Neurofibrillenquantität. Also läßt sich der Satz aus den GASSERSchen Experimenten und unseren histologischen Befunden ableiten, daß die Leitungsgeschwindigkeit proportional ist der Neurofibrillenquantität.

Die Neurofibrillen sind Bildungen, die bei Mikroveraschung keine Spur von Asche hinterlassen (HINTZSCHE). Sie müssen also wohl aus reiner organischer Substanz ohne irgendwelche Salzbeimischungen bestehen. Sie sind ferner im lebenden Zustand zu sehen, wie sich „in vitro“ nach weisen läßt (G. LEVI). Der Einwand, es könne sich um Kunstprodukte handeln, ist damit widerlegt, er ist auch ernstlich nie gemacht worden. HOERR hat ihre Präexistenz mit der ALTMANN-GERSCH-Trocken-Gefriermethode nachgewiesen.

Das Gesetz der Vervollkommenheit der cerebralen Grisea, besonders der Rinde im Laufe der individuellen und stammesgeschichtlichen Entwicklung, wie es in den oben formulierten 6 Punkten niedergelegt ist, ist zunächst ein rein quantitatives. Denn wir wissen noch nichts darüber, ob etwa die Neurofibrillen in früheren ontogenetischen und phylogenetischen Perioden sich chemisch oder qualitativ von denen des erwachsenen Menschen unterscheiden. Es ist ein rein quantitatives Verhalten, was wir damit charakterisiert haben, und das sagt: Zunahme der Neurofibrillenzahl ist ein wesentliches Kennzeichen der Differenzierung und Vervollkommenheit der cerebralen Grisea.

Doch wo liegen nun die Neurofibrillen? — Wenn konform mit der auffälligen Neurofibrillenzunahme im Laufe der Histogenese eine Abnahme der Nervenzellzahl innerhalb *circumscripter*, gleichgroßer und entsprechender Rindengebiete geht, so ergibt sich aus diesem Sachverhalt, daß die Neurofibrillenquantität nicht an die Zellzahl gebunden sein kann, denn jene verhalten sich umgekehrt proportional zu diesen. Je mehr Nervenzellen innerhalb eines bestimmten Griseums, um so weniger Neurofibrillen (z. B. die körnerreichen Schichten IVa und IVc der A. striata), dagegen sehr viele und dichte Neurofibrillenlager in den relativ zellarmen grisealen Assoziationszentren des Stirnhirns und der Insel). So kommen wir nun zum kritischen Punkt der ganzen Neurohistologie und unserer Untersuchung.

Das Gesetz 2, welches das soeben Gesagte ausdrückt, kennzeichnet den so überaus auffälligen Gegensatz zwischen Nervenzellzahl und Neurofibrillenquantität. Damit ist die Frage nach dem Ort der Neurofibrillenlagerung aufgeworfen. Sie führt uns notwendigerweise zu einer genaueren Bestimmung der Begriffe „außerneuronaler Bezirk“, „Anastomose“, „dritte Substanz“ und „Integrationsorgan“.

„Außerneuronale“ können wir alle hellen und optisch leeren Bezirke nennen in einem Griseum, die im Neuronbild, also im Nißbild oder Golgibild, zwischen oder neben den anatomisch scharf abgegrenzten Zellen — Neuronen im Sinne der klassischen Theorie — gelegen sind. Die Gesamtheit der in solchen Präparaten optisch leer erscheinenden Räume bzw. ihren Inhalt bezeichnen wir als die „zwischenzellige Organisation“ eines Griseums. Sie ist es, die im Laufe der phylogenetischen Vorgänge und auch der individuellen Entwicklung anwächst und infolge ihrer quantitativen Zunahme die Distanzierung der Nerven- und Gliazellen zustande bringt. Ursprünglich sind, wie HELD (1909) überzeugend dargelegt hat, die Neuroblasten und Glioblasten sowie die noch indifferenten Glioneuroblasten syncytial verbunden durch Protoplasmaabücken — Neurodesmen oder besser Glioneurodesmen. Die zunächst so einfach erscheinenden und zarten Verbindungsfäden unter den embryonalen Zellen der ektodermalen Hirnanlagen haben nun auf Grund einer fortschreitenden Aufzweigung und Vervielfältigung mit der Zeit ein relativ dichtes zwischenzelliges Netzwerk zustande gebracht, das von HELD wohl zuerst gesehen wurde und als „diffuses Glianetz“ der grauen Substanzen bezeichnet worden ist. ALZHEIMER, NISSL u. v. a. haben das dann bestätigt. Doch liegen die Verhältnisse wesentlich komplizierter. Es gibt kein reines Glianetz innerhalb der Grisea, wenn wir von den schmalen marginalen Gliastrukturen absehen, die die Membr. limit. gliae perivasc. et superfic. ausmachen und zusammenweben.

Es gibt vielmehr innerhalb der nervösen Grisea, und ich denke hierbei in erster Linie an die umfänglichsten, die menschliche Hirnrinde, auf die sich meine Beobachtungen stützen, lediglich jenes „blasser Syncytium“ der Silberpräparate, jenes „Grundnetz“, in welchem die ursprünglich so einfach gebauten Glioneurodesmen zwischen den embryonalen Glioblasten und Neuroblasten neue Gestalt gewonnen haben. Und jenes zwischenzellige Netz, identisch mit dem HELD-ALZHEIMERSchen Gliaretikulum, kann nicht gliöser Natur sein: Denn es strahlen hinein vermittels kontinuierlicher Verbindungen nicht nur die Fortsätze der Gliazellen sondern auch diejenigen der Nervenzellen, also Dendriten und Neuriten. Es liegen ferner in diesem diffusen, dreidimensionalen Netz Neurofibrillen. *Es muß also als eine Art „dritter Substanz“ innerhalb der Grisea angesehen werden, welche neben dem Neuroplasma und dem Glioplasma existiert*, allmählich in der Ontogenese geschaffen in dem Maße, in dem sich die Glia- und Nervenzellen voneinander distanzieren und die zwischenzelligen Räume weiter und größer werden. *Es ist eine nicht cellulär organisierte, außerneuronale Struktur neben dem an Kernplasmakomplexe gebundenen, reinen Neuroplasma und Glioplasma.*

Die anatomische Grundlage dieses Netzwerkes kompliziertesten Charakters ist die *Anastomose*, ist die Erscheinung der Kontinuität. Die Anastomose ist nun, wie wir aus der Gewebekultur, die Lebendbeobachtung gestattet, wissen, keine starre und stabile Bildung, sondern der Ort eines Substanz-austausches, der Ort eines Ineinanderfließens, Ort einer besonderen Dynamik im Inneren des Protoplasmas. In den äußerlich so einfach im histologischen Präparat erscheinenden Glioneurodesmen der frühembryonalen Stadien haben wir also Stellen gesteigerter Protoplasma-bewegungen vor uns. Die an eine solche Anastomose sich anschließenden Abschnitte einer Nervenbahn enthalten die Protoplasmen ihrer Ursprungszellen nicht mehr fein säuberlich getrennt in sich sondern vermischt. Und so entsteht in dem ganzen zwischenzelligen Gebiet durch die Tätigkeit der immer verwickelter sich gestaltenden Glioneurodesmen synthetisch eine neue Substanz, durch die Vermischung von Glia- und Neuroplasma eine „dritte“ Struktur oder Substanz „sui generis“. Chemisch läßt sich vorläufig gar nichts darüber aussagen. Aber das Phänomen der dynamischen Kontinuität genügt zur Sicherstellung des Charakters der genannten außerneuronalen Struktur als einer Bildung „sui generis“.

Damit ist auch die Bezeichnung „außerneuronale“ gerechtfertigt und in ihrem Wesen bestimmt und zwar ganz eindeutig: Jener Raum, der die soeben genauer bezeichnete Struktur enthält, die feine dreidimensionale Gitterstruktur oder „dritte Substanz“. *Der Neuronbegriff enthält in sich die scharfe anatomische Abgrenzung, die freie Endigung der Neuriten und Dendriten, den Gedanken der anatomischen und genetischen Einheit, des Gewebstierchens, des Autonomes mit sichtbaren Stoffgrenzen im Sinne PETERSENS. Doch das gerade ist es, was überwunden wird im Laufe der histogenetischen Differenzierung.* Der Begriff der „primären Kontinuität“ von HELD besagt, daß es solche scharfe Abgrenzungen niemals gegeben hat, denn bereits in frühesten ontogenetischen Stadien haben wir Glioneurodesmen zwischen den noch undifferenzierten ektodermalen Neuroepithelien beobachten können. Nur sind diese so klein und minuziös, daß sie weniger imponierend erscheinen als die großen und markanten Neuroepithelzellen, wie sie etwa im Medullarrohr vorliegen. Wendet man leicht schrumpfend wirkende Fixationsmittel an, wie das Pyridin, so weichen diese Medullarrohrepithelien ein wenig auseinander und man sieht die Neurodesmen. In der dritten Substanz der cerebralen Grisea haben wir den sichtbarsten Ausdruck der Überwindung der Grenzen der cellulären Organisation vor uns; denn durch synthetisches Zusammenwirken von Neuroplasma und Glioplasma ist hier ein Novum entstanden, das sich dem Neuronenschema in keiner Weise einordnen läßt.

Damit ist zugleich erwiesen, daß die Neurofibrillen von ihren Bildungszellen, den Neuroblasten aus in andere Protoplasmen hineinwachsen können. Die Neuroblasten sind sicherlich die alleinigen Ursprungszellen der Neurofibrillen. Die Zellkettentheorie der Neurofibrillogene von SPIELMEYER kann als widerlegt angesehen werden. Es wachsen die Neurofibrillen von ihren Bildungszellen her auf weite Strecken in andersartige Strukturen hinein, in unserem Falle in die dreidimensionalen Gitter der zwischenzelligen Organisation, in die „dritte Substanz“. Sie überschreiten also die Grenzen

ihrer Bildungszellen. Vermittels der feinen Endstrecken der Neuriten und Dendriten und auch mitten aus den Hauptstämmen durch seitliche Abzweigungen treten sie in die außerneuronale Gitter über (Entbündelung). Damit ist auch die Frage der „Endstrecken“ der Nervenfasern geklärt. Es gibt keine Endigungen der Nervenfasern im Sinne der Neuronentheorie, denn all die heterogenen Fortsätze, Neuriten und Dendriten gehen in das Grundnetz über. Es gibt auch keine synaptischen Membranen, die neuronale Bezirke abgrenzen sollen, wie SHERRINGTON u. a. annehmen zu müssen glaubten. Der synaptische Punkt könnte höchstens gelegen sein am Axonursprung oder an den breiten Abgangsbasen der Dendriten vom Ganglienzelleib — das sind die sichtbaren Verbindungsstellen des außerneuronalen Gitters mit den Kernplasmakomplexen —, oder er liegt im gesamten außerneuronalen Bezirk, in der dritten Substanz also. Das letztere ist das wahrscheinlichste.

Die von E. A. KORNMÜLLER (1947) gemachten Angaben, daß die Annahme einer intracellulären Lokalisation der Synapse notwendig sei, ist zunächst eine rein gedankliche Konstruktion, für welche keine histologischen Befunde erbracht werden. Den Kern der Ganglienzelle zu einem „Hauptträger zentralnervöser Funktionen“ stempeln zu wollen, erscheint uns wenig begründet und abwegig. — Doch ist ein anderes Faktum von ausschlaggebender Bedeutung: Wir sehen in gut ausgefärbten Neurofibrillenbildern, daß durch die Dendriten viel mehr Neurofibrillen in den Ganglienzelleib einstrahlen, als diesen durch den Neuriten wieder verlassen. Es können also unmöglich alle Neurofibrillen „durchlaufende Gebilde“ sein in dem Sinne, daß eine jede einzelne, die vermittels eines Dendriten einstrahlt ins Zellinnere, auch als isolierte Neurofibrilleneinheit im Neuriten wieder auftritt; das ist räumlich unmöglich. Die Neuriten sind immer viel dünner und zarter als ein Dendrit.

Daraus ergibt sich die Konsequenz, daß im Axonursprungskegel eine Art „Umschaltung“ oder Verschmelzung der sehr zahlreichen intracytären Neurofibrillen mit einer dünneren Leitung oder einer Substanzverdichtung zustande kommen muß. Man könnte also, wenn man in den synaptischen Vorstellungen der Physiologen denkt, eher im Ursprungskegel des Axons eine „Synapse“ vermuten. Allerdings gibt es auch hierfür keine objektive histologische Grundlage außer der theoretischen Konsequenz, die sich aus dem Mißverhältnis zwischen Neurofibrillenquantität im Zellinneren zu dem relativ dünnen Neuriten ergibt.

Dafür, daß ein „Kernneuritsystem“ existiert in der Ganglienzelle, kann man in vollständig imprägnierten Silberpräparaten keinen einzigen Befund erbringen. Man kann sich bei der Lektüre der in der interessanten KORNMÜLLERSchen Arbeit entwickelten anatomischen Vorstellungen des Gedankens nicht erwehren, daß dem Autor nur unvollständige Silberpräparate zur Verfügung standen. *Wir sind als strenge Empiriker bis heute nicht in der Lage, auch nur die Spur eines histologischen Beweises zugunsten der ursprünglich von FOSTER und SHERRINGTON entwickelten und jetzt von KORNMÜLLER ausgebauten Vorstellungen vom Wesen der Synapse als einer Art Leitungsunterbrechung (synaptische Membran oder Substanzdiskontinuität) zu erbringen*, und so scheint es, wie W. BARGMANN kürzlich ganz richtig ausführte, daß die neueren Forschungen der Neurohistologie in der Tat eine Spaltung der Morphologie und Physiologie des Substrates der nervösen Prozesse bedeuten.

Es ist nicht das erste Mal, daß der Nachweis geführt worden ist der außerneuronalen Verlagerung der Neurofibrillen. PH. STÖHR und seine Schule haben in klassisch schönen Untersuchungen über die periphere Innervation und das vegetative Nervensystem im Prinzip dasselbe nachgewiesen (A. REISER, E. HAGEN, SUNDER-PLESSMANN). Die Neurofibrillen dringen in heterogene Gewebsplasmen ein, um fremde Zellen zu innervieren. Das nervöse Terminalnetz oder -retikulum STÖHRS ist eine kontinuierliche Bildung, die in sich spinale und sympathische Nervenfasern in Form feinsten Netze enthält. Also auch bei der peripherischen Innervation wie bei der zentralen, um die es sich bei unseren Erörterungen letzten Endes ja handelt, dasselbe Prinzip der komplexen und besonders gestalteten Kontinuität (s. a. J. BOEKE).

Der ganze, soeben ausführlicher beschriebene Sachverhalt zwingt uns, die bisher übliche Gewebeinteilung im Zentralnervensystem einer Revision zu unterziehen, besonders was die Stellung der Neuroglia anbetrifft.

Die bisher gültige Auffassung war folgende:

Schema I.

- | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------------|
| A. Nervenzellen und Nervenfasern | = nervöses Parenchym
= Summe von Neuronen | } ektodermales Nervengewebe |
| B. Neuroglia | = ektodermales Stützgewebe | |
| C. Blutgefäßbindegewebsapparat | = mesodermales Stützgewebe | |
- Stützgewebe des Nervensystems.

Diese Gewebegliederung ist anfechtbar, weil sich die von der Neuronentheorie angenommenen scharfen Grenzen zwischen Neuroglia und nervösem Parenchym als nicht existent erwiesen haben. Die obigen Ausführungen sollten das genauer erhärten. Dagegen ist überall klar und eindeutig die scharfe Grenze zwischen den mesodermalen Bestandteilen des Gehirns, dem Blutgefäßbindegewebsapparat, und dem ektodermalen nervösen Parenchym in Gestalt der glösen Grenzmembranen zu sehen. Es besteht gar kein vernünftiger Grund,

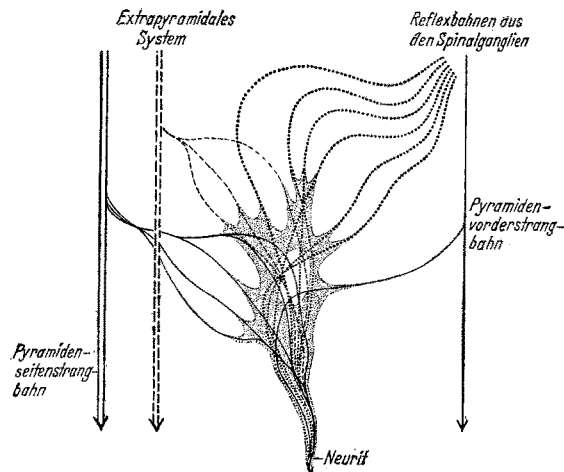


Abb. 2. Schema einer motorischen Vorderhornzelle mit ihren kontinuierlichen Beziehungen zu mehreren durchlaufenden Projektions- und Reflexleitungen.

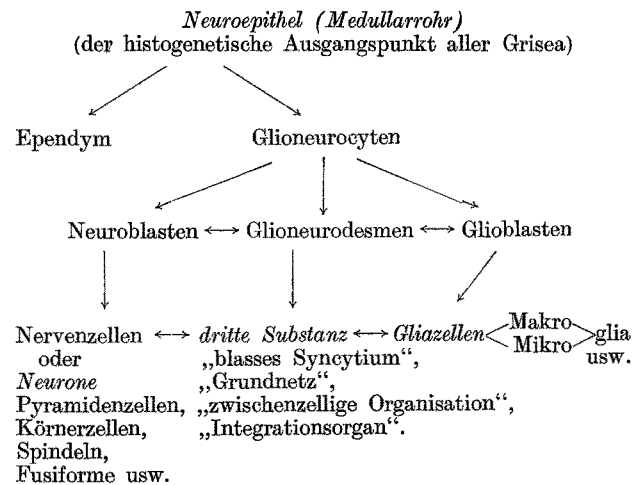
die Neuroglia mit dem mesodermalen Blutgefäßbindegewebsapparat zusammenzuwerfen. Auch die Mikroglia theorie von DEL RIO HORTEGA ändert daran nichts, denn für die mesenchymale Natur seiner Mikroglia hat DEL RIO HORTEGA nicht die Spur eines Beweises zu erbringen vermocht. Die Mikroglia ist, wie SPATZ und die Mehrzahl der deutschen Neurologen annehmen und nachgewiesen haben, eine ektodermale Bildung, die kontinuierlich im Grundnetz verankert ist. Demnach kommen wir auf Grund der obigen Ausführungen zu folgender Gewebeteilung im Zentralnervensystem:

Schema II.

- | | | | |
|---|---|------------------------|--|
| A. Nervenzellen und Nervenfasern | + Neurofibrillen
+ (reizleitende Substanz) | } = nervöses Parenchym | } Ektodermales Nervengewebe, Neurencytium. |
| B. Dritte Substanz = außerneuronale Zone = Übergangsstruktur zwischen A. und C. | + Neurofibrillen | | |
| C. Neuroglia (nervöser Hemmungsapparat) Grenzmembranen (Hirnlíquorschranke) | | | |
| D. Blutgefäßbindegewebsapparat — mesodermales, ortsfremdes Gewebe. | | | |

Der wesentlichste Unterschied zwischen Schema I und II ist: Scharfe Grenzen gegenüber dem mesodermalen Blutgefäßbindegewebsapparat bei II (Grenzmembranen) und kontinuierlicher Übergang der Neuroglia zur dritten Substanz, einer dreidimensionalen, außerneuralen Netzstruktur. Die genauere Begründung dieses Sachverhaltes gibt letzten Endes die Histogenese, in folgendem Schema dargestellt:

Schema III.



Die Pfeile deuten Kontinuität an. Aus der einfachen primären Kontinuität zwischen den indifferenten Neuroepithelien und Glioneurocyten wird eine komplizierte sekundäre Kontinuität, realisiert in den vielgestaltigen und entwickelten Beziehungen zwischen Kernplasmakomplexen (Neuronen und Gliazellen) und dritter Substanz oder zwischenzelliger Organisation. Die Gesamtheit dieser zwischenzelligen Organisation nennen wir das Integrationsorgan der cerebralen Grisea (K. FR. BAUER, 1943). Das Integrationsorgan ist diejenige Bildung, die die Zelldistanzierung im Laufe der Ontogenese und Phylogenese zustande bringt. Es integriert die Einzelleistungen der „elementaren und elementarsten“ Organe C. und O. VOGTS zu höheren Gesamtleistungen.

Verweilen wir noch einen Augenblick bei den drei Gewebübersichten. Nach einer weitverbreiteten Auffassung gehört die Neuroglia funktionell zum mesodermalen Bindegewebe trotz seiner genetischen Zusammengehörigkeit mit dem „nervösen Parenchym“. Es werden gewisse funktionelle Gemeinsamkeiten angeführt zugunsten dieser Auffassung, wie etwa die Körnchenzellbildung usw. Letzten Endes hat VIRCHOW selbst die Neuroglia ohne genügenden Grund zu den Bindesubstanzen im weiteren Sinne gerechnet. His vertrat dann die Meinung, daß ein Gliazell die neuronalen Bezirke scharf abgrenzt. Doch erscheinen diese Folgerungen nicht ohne weiteres akzeptabel. Eine scharfe anatomische Trennung von Neuroglia und reizleitender Substanz haben wir nur im Album, nicht aber in den Grisea. Dort ist sie unmöglich durchführbar, wäre ein Akt reinster Willkür, wenn man vollständige Silberpräparate zugrunde legt. Die isoliert erscheinende Gliazelle des Golgibildes existiert in Wirklichkeit nicht, denn sie ist eingespannt in ein kontinuierliches dreidimensionales Gitter, in die dritte Substanz der zwischenzelligen Organisation der Grisea. — Von funktionellen Gemeinsamkeiten zwischen Bindegewebe und Glia zu sprechen, ist im Hinblick auf das oben Gesagte und die histogenetische Bedeutung der zwischenzelligen Organisation kaum angebracht. Ein einfaches Beispiel zeigt, daß von einer mechanischen Stützfunktion der Neuroglia im Zentralnervensystem nicht gut gesprochen werden kann. Wenn man Gefrierschnitte anfertigt, so kann man leicht die Beobachtung machen, daß gerade die Oberfläche der Hirnrinde, also die Stelle der Membr. limit. gliae superficialis leicht einreißt. Es erfordert immer besondere Aufmerksamkeit, bei der etwas umständlichen Prozedur einer Silberimprägnation eine intakte Hirnoberfläche zustande zu bringen. Wie ist das aber erklärbar, wenn man der Glia besondere mechanische Stützfunktionen analog dem Bindegewebe mesenchymaler Herkunft vindizieren will? Bei einem Lebergefrierschnitt reißt die oberflächliche GLISSONSCHE Kapsel nicht so leicht ein, die aus mesenchymalem Bindegewebe, physikalisch widerstandsfähigerer Substanz besteht als das Parenchym. Die Neuroglia ist somit nicht besonders widerstandsfähig physikalischen Einwirkungen gegenüber. Das zeigt sich schon beim einfachen Gefrierschnittversuch. Die tieferen Hirnschichten reißen bei dieser Prozedur viel seltener ein, als gerade die Stelle der Membr. limit. gliae superfic., die doch die glia-reichste Schicht der ganzen Hirnrinde darstellt, besonders was den Faserreichtum angeht.

Aus dem Gesagten ergibt sich eine neue Beurteilung der Neuroglia. Wir betrachten diese Struktur als einen kompli-

zierten *Hemmungsapparat*, der in verwickelter Weise mit der spezifisch reizleitenden Substanz im Grundnetz der zwischenzelligen Organisation verbunden ist. Gliareiche Bezirke der Grisea sind Orte der Reizverlangsamung oder -hemmung, der Isolierung. Schon die erste histogenetische Bildung weist auf enge, intime Zusammenhänge zwischen reizleitender Substanz und Glia hin, realisiert in der dauernden und nie abreißenden Verbindung durch die Glioneurodesmen. Sollten diese kontinuierlichen Zusammenhänge nicht mehr zu bedeuten haben als zufällige Restbildungen unvollständiger Zellteilungen? — Die Existenz der zwischenzelligen Organisation in Gestalt des dreidimensionalen, kontinuierlichen Gitters, der dritten Substanz, zustande gekommen aus dem Ineinanderfließen von Glioplasma und Neuroplasma, ist nicht zu leugnen. Morphologische Strukturen können aber weder als zufällige noch als nebensächliche Bildungen angesehen werden, auch wenn ihr physiologischer Sinn uns zunächst noch unklar bleibt.

Wie verhalten sich nun die in den oben angeführten Grundgesetzen gemachten Angaben zur Neuronentheorie? — Besonders gestaltete und komplexe Kontinuität ist das elementare Grundgesetz der cerebralen Grisea, wie wir oben bewiesen haben. Das steht in diametralem Widerspruch zur Neuronentheorie.

Das Neuron WALDEYERS, W. HIS' und A. FORELS, v. LENHOSSEKS, RETZIUS', R. Y CAJALS ist ein Fragment. Hält man sich das vor Augen, so kann der Begriff weiter gebraucht werden. Für eine Gesamtdefinition des histologischen Aufbaues des Nervengewebes aber ist der Neuronbegriff überflüssig (s. „begrenzte und nicht begrenzte Zellen“ von K. F. STUDNICKA 1944).

Es erhellt ohne weiteres, daß man nach den obigen Gesetzen 1.—6 das cerebrale Griseum nicht als eine „Summe von Neuronen“ definieren kann, wenn einer der Hauptzüge der Histogenese gerade darin besteht, durch relative Zellabnahme an Zahl große zwischenzellige Räume und damit Platz für eine zwischenzellige Organisation „sui generis“ zu schaffen. Das Neuron ist ein Fragment, ein künstlich herausgeschnittener Teil eines kontinuierlichen Ganzen. Damit fällt aber das Neuronengesetz als das herrschende Strukturprinzip des Nervengewebes. Der Einwand, daß die sekundäre Degeneration, die an der Grenze des zweiten, innervierten Neurons gewöhnlich Halt macht, doch auf die Existenz einer trennenden synaptischen Membran hinweise und somit die trophische und anatomische Abgrenzbarkeit aufs deutlichste beweise, kann widerlegt werden. Die Kontinuitätstheorie der Grisea gibt eine andere Erklärung für das Phänomen der sekundären Degeneration, wie wir es z. B. bei Läsion der Pyramidenbahn vorfinden: Die motorische Vorderhornzelle, die der absteigenden Degeneration nicht anheimfällt und vor deren Grenzen die Degeneration Halt macht, enthält im Inneren Neurofibrillen, die aus *verschiedenen Quellen* stammen. Sie enthält nicht nur neurofibrilläre Anteile corticaler Pyramidenzellen im Inneren, sondern auch diejenigen der mannigfaltigen extrapyramidalen Bahnen und solche aus Reflexbahnen, die von den Spinalganglienzellen ausgehen (Abb. 2). Ihre innere Neurofibrillenstruktur wird also von vielen und heterogenen Quellen gespeist. Wenn eine dieser ausfällt, wie bei der sekundären Degeneration der Pyramidenbahn, so kann die motorische Vorderhornzelle deshalb nicht zugrunde gehen, weil sie eben noch an viele andere Leitungen kontinuierlich angeschlossen ist, weil ihre innere Neurofibrillenstruktur das gemeinsame Produkt der Tätigkeit vieler fremder Neuroblasten gewesen ist, die alle Neurofibrillen in sie hineinwachsen ließen, also außer den corticalen Pyramiden die

Elemente der extrapyramidalen Kerne im Mesencephalon und der Spinalganglien usw.

Die transneuronalen Degeneration aber, wie sie z. B. MINKOWSKI bei Enucleatio Bulbi im Corp. geniculatum lat. nachgewiesen hat, beruht darauf, daß außer der kontinuierlichen Verbindung mit dem einzigen vorgeschalteten „Neuron“ in der Retina keine weiteren Verbindungen existieren mit anderen Grisea. Deshalb degeneriert die Leitung wegen der bestehenden Kontinuität „transneuronal“ oder besser komplett.

Wenn also K. SCHAFER und D. MISKOLCZY von der „Einheit der pathologischen Reaktionsweise des Neurons“ sprechen und mit KLARFELD behaupten, daß in der Pathologie der Neuronbegriff standhält, so mögen sie auf die genauere Kenntnis des Wesens der Kontinuität hingewiesen werden, wie es im Fall der absteigenden Degeneration der Pyramidenbahn sich zeigt und weiterhin auf die zahlreichen befundlosen Psychosen, die doch das beste Beispiel dafür sind, daß wir bei den durch die Neuronentheorie erreichten anatomischen Kenntnissen, an denen sich nunmehr 2 Generationen quasi „ausgelebt“ haben, nicht stehenbleiben können. In einigen Fällen von Epilepsie, Paralyse und Schizophrenie konnte der histologische Nachweis geführt werden, daß anatomische Veränderungen nicht an den Nervenzellen, wohl aber an der zwischenzelligen Organisation in Form von Neurofibrillenvergrößerung und -reduktion sich abspielen, die ähnlich denjenigen sind, die man im Gehirn von Tieren nach überstandenen Winterschlaf beobachtet hat (s. K. FR. BAUER, 1943).

Literatur. BARGMANN, W.: Universitas 1947, H. 1. — BAUER, K. FR.: Z. Anat. u. Entw.gesch. 112 (1943); 1948. — Z. Neur. 1943, 176. — Arch. Psychiatr. 114 (1941). — Anat. Kongr. Bonn 1946. — Ärztl. Wschr. 1946, 242. — BIELSCHOWSKY, M.: Allgemeine Histologie und Histopathologie des Nervensystems. Handbuch der Neurologie, Bd. I. 1935. — BOEKE, J.: Acta neerl. Morph. norm. et path. 4, Nr 1 (1941). — CAJAL, RAMON Y: Die Neuronenlehre. Handbuch der Neurologie, Bd. I. 1935. — FLECHSIG, P.: Meine myelogenetische Hirnlehre. Mit biographischer Einleitung. Berlin 1927. — FRANZ, V.: Der biologische Fortschritt. Die Theorie der organismen-geschichtlichen Vervollkommnung. Jena 1935. — GASSER, H. S.: Nerv. Dis. Monogr. 23 (1943). — GLEES, P.: Koninklijke Nederl. Akad. Wetensch. 41, Nr 4 (1938). — Acta neerl. Morph. norm. et path. 2, Nr 2 (1939). — HAGEN, E.: Z. Zellforsch. 33 (1944). — HELD, H.: Mschr. Psychiatr. 65 (1927). — HINTZSCHE, E.: Erg. Anat. 32 (1938). — HOERR, N. L.: Anat. Rec. 66 (1936). — HORTEGA RIO DEL: Arch. de Neurobiol. 2 (1921). — KLARFELD, B.: Klin. Wschr. 1925. — KORNMÜLLER, E. A.: Naturw. 1946, H. 9. — LEVI, G. et H. MEYER: Arch. Biol. 52 (1941). — MINKOWSKI, M.: Neur. Zbl. 29 (1910). — Arch. ges. Physiol. 141 (1911). — NISSL, NR.: Die Neuronentheorie und ihre Anhänger. Jena 1903. — PETERSEN, H.: Anat. Anz. 90 (1940/41). — REISER, A.: Z. Neurol. 175 (1943). — ROSE, M.: Cytoarchitektonik und Myeloarchitektonik der Großhirnrinde. Handbuch der Neurologie, Bd. I. 1935. — SCHAFER, K. u. D. MISKOLCZY: Histopathologie des Neurons. Leipzig 1938. — SHERRINGTON, C.: Integrative aktion of the nervous system. New York 1906. — SPATZ, H.: Z. Neur. 100 (1926). — SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — STÖHR, PH. jr.: Erg. Anat. 33 (1941). — Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946, (Anatomie, Histologie, Embryologie). Wiesbaden 1947. — STUDNICKA, F. K.: Begrenzte und nicht begrenzte Zellen der tierischen Gewebe. Anat. Anz. 95 (1944). — SUNDER-PLASSMANN: Bruns' Beitr. 163 (1936).