

Aus dem Institut für Medizinische Parasitologie (Direktor: Prof. Dr. G. PIEKARSKI)  
und der Abteilung für Experimentelle Biologie am Anatomischen Institut der  
Universität Bonn (Leiter: Prof. Dr. E. HAGEN)

## Licht- und elektronenmikroskopische Befunde am vegetativen Nervensystem des Colon bei Colitis ulcerosa des Menschen\*

Von

E. VAN DER ZYPEN

Mit 25 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Mai 1965)

### A. Einleitung

Das vegetative oder autonome Nervensystem des Darmes, das vielfach als Beispiel für die Ausbreitung des peripheren Nervensystems gilt, ist schon häufig Gegenstand elektronenoptischer Untersuchungen gewesen (YAMAMOTO 1960, HAGER u. TAFURI 1959 a,b, TAXI 1958 a,b, 1961 a,b, 1962, RUSKA u. RUSKA 1961, GANSLER 1957, 1961, ELFVIN 1961 a,b, 1962, TAFURI 1964 u. a.).

Die Ganglienzellen des Auerbachschen und Meissnerschen Plexus zeigen denselben Aufbau wie die Nervenzellen des zentralen Nervensystems. HAGER u. TAFURI (1959) haben durch Größenmessungen an den Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus die beiden von DOGIEL aufgestellten Zelltypen bestätigen können. Als größter Zelldurchmesser wird von den Autoren  $57 \mu$  angegeben. Bei den kleinsten,  $7 \mu$  großen Nervenzellen besteht das Perikaryon nur noch aus einem schmalen Saum. Der große, meist ungelappte Kern enthält verhältnismäßig geringe Mengen diffus verteilter Chromatinkörnchen. Die kontrastreichen Nucleolen setzen sich aus teils körnigem, teils fädigem Material zusammen, das gegen das Kernchromatin hin eine unscharfe, unregelmäßig gezackte Begrenzung findet.

Die dem Nucleolus häufig kappenförmig aufsitzenden „nucleolic-associated bodies“ (YASUMZUMI, SAWADA, SUGIHABA, KIRIYAMA u. SUGIOKA 1958), die HAGER u. TAFURI (1959) mit den feulgenpositiven, paranucleären Körperchen HERTLS (1957) identifizieren, werden in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt.

Der Golgi-Komplex zeigt in einigen Ganglienzellen des Meissnerschen und Auerbachschen Plexus eine auffallende Ausdehnung.

Nissl-Körper, in denen das endoplasmatische Reticulum nach PALADE (1959) eine besondere Anordnung erfährt, sind bei den Nervenzellen des Darmplexus gleichmäßig im Cytoplasma verteilt. Lysosome kommen in den nervösen Zellen in außerordentlich wechselnder Menge und in unterschiedlicher Form, Größe und Dichte vor. Neurofilamente, Protoneurofibrillen oder Neurotubuli, die innerhalb des Perikaryon ein lockeres Netzwerk bilden, konnten RUSKA u. RUSKA (1961) nicht in allen Zellen des Auerbachschen Plexus beobachten.

\* Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. PH. STÖHR jr., zu seinem 74. Geburtstag am 12. April 1965 gewidmet.

An die Zellmembran der Ganglienzellen des Auerbachschen und Meissnerschen Plexus treten vielfach Nervenfasern heran, um hier axosomatische Synapsen auszubilden. RUSKA u. RUSKA (1961) unterscheiden an den Nervenzellen des Meissnerschen Plexus zwei Formen von Synapsen. Den oberflächlichen Kontaktstellen zwischen Axolemm und Cytolemm der Zelle stellen sie die tiefen Synapsen gegenüber, bei denen traubenförmige, sich verzweigende Nervenfortsätze die Oberflächenmembran der Ganglienzelle weit nach innen einbuchten. Die letztgenannten, die Zelloberfläche einstülpenden Synapsen, haben PALAY (1956) und SJÖSTRAND (1959) im Zentralnervensystem beschrieben; RUSKA u. RUSKA (1961) machen die tiefen Synapsen für die sympathischen Impulsübertragungen verantwortlich.

Die Ganglienzellen sind von einer strukturlosen Basalmembran umgeben, die nur durch die die Zelle verlassenden Nervenfortsätze und die Axone, die zur Zellmembran in synaptischen Kontakt treten, unterbrochen wird. Die Basalmembran kann allerdings durch zwei dicht aneinandergelagerte Ganglienzellen bis zu einem schmalen Spaltraum von nur 200 m $\mu$  Breite eingengt werden. Nach TAXI (1959) bilden Satellitenzellen eine möglicherweise unvollkommene Hülle um die Ganglienzellkomplexe des Auerbachschen Plexus. HAGER u. TAFURI (1959) sprechen von einer die Ganglienzellen umgebenden Kapsel, die sie als Fibrocyten identifizieren. Über den Aufbau der die Ganglienzellen abschirmenden zelligen Strukturen beim Auerbachschen Plexus des Menschen wird in einer gesonderten Arbeit zu berichten sein.

Über die Ausbreitung des Nervengewebes in der Peripherie bestehen immer noch große Meinungsverschiedenheiten. Einen bedeutenden Beitrag konnte die Elektronenmikroskopie leisten, indem sie die Beziehung zwischen Nervenfasern und Schwannscher Zelle eindeutig dargelegt hat. Die Axone liegen nämlich nicht, wie das aus lichtmikroskopischen Untersuchungen vielfach angenommen wurde, innerhalb des Cytoplasma der Schwannschen Zelle, sondern sie scheinen in die Schwannsche Zelle invaginiert und bleiben durch das eingestülpte Cytolemm der Schwannschen Zelle von deren Cytoplasma getrennt (GEREN 1954, ROBERTSON 1957, CAESAR, EDWARDS u. RUSKA 1957 u. a.). Zwischen Axolemm und Schwannscher Zellmembran bleibt stets ein Spaltraum von 150 Å, der nach Ansicht BRETTSCHEIDERS (1959, 1960) für die normale Erregungsleitung im Axon eine wichtige Voraussetzung darstellt. Der Vorgang der Invagination läuft anscheinend sehr schnell ab, wie OHMI (1962) an regenerierenden Nervenfasern feststellen konnte. An der Stelle, an der die Invagination stattgefunden hat, legt sich das doppeltkonturierte Schwannsche Cytolemm mit der Außenmembran aneinander, so daß das sog. Mesaxon (GEREN 1954, GASSER 1956) entsteht. Die Mesaxonanordnung ist nach HAGER u. TAFURI (1959) intraganglionär selten auffindbar, was wohl mit dem ungeordneten Verlauf der Nervengeflechte um die Ganglienzelle erklärt werden kann. Die Frage, ob die Schwannschen Zellen eine syncytiale Konstruktion aufweisen, muß nach GANSLER (1961) selbst auf Grund elektronenoptischer Befunde noch unbeantwortet bleiben. YAMAMOTO (1960), SZENTAGOTAI (1964), RUSKA u. RUSKA (1961), YAMADA u. MIYAKE (1960) u. a. lehnen ein Plasmodium der Schwannschen Zellen ab. Der Interzellularspalt zwischen zwei Schwannschen Zellen beträgt nach YAMADA u. MIYAKE (1960) mindestens 150 Å. Entsteht zwischen zwei Hüllzellen ein größerer Abstand, so laufen nach Ansicht der Autoren die Nervenfasern eine Strecke isoliert und werden dann nur von der die Schwannschen Zellen umgebenden Kollagenfaserschicht eingeschlossen. Die Zahl der in die Schwannschen Zellen invaginierten Axone nimmt zur Peripherie hin ab (YAMAMOTO 1960), während der Durchmesser der einzelnen Axone nach Ansicht BRETTSCHEIDERS (1960) in Nähe des Erfolgsorgans größer wird. In einer durch Einfaltung der Schwannschen Zelloberflächenmembran entstandenen Zisterne können auch mehrere Axone gelegen sein (HAGER u. TAFURI 1959, TAXI 1959, RICHARDSON 1958,

RUSKA u. RUSKA 1961). Nach übereinstimmender Ansicht der meisten, sich mit dem Nervensystem beschäftigenden Elektronenmikroskopiker, für die hier stellvertretend nur RUSKA u. RUSKA (1961) genannt werden sollen, bilden die Axone jedoch keine Anastomosen untereinander. Eine nervöse Beeinflussung zweier sich in einer Zisterne des Schwannschen Cytolemm gegenüberliegenden Axone scheint durch die Ausbildung sog. interneuraler Synapsen gegeben. Als beweisend für eine interneurale Synapse gilt eine Ansammlung elektronendichter Substanzen am prä- und postsynaptischen Membranabschnitt (HAGER u. TAFURI 1959, BRETTSCHEIDER 1959, 1960, ARIËNS KAPPERS 1964, DE ROBERTIS u. BENNETT 1955). Zwischen prä- und postsynaptischer Membran besteht regelmäßig ein Spaltraum von 100—200 Å Breite (DE ROBERTIS u. BENNETT 1955, BRETTSCHEIDER 1960), in dem sich ebenfalls dichtes Material ansammelt. Nach LEHRER u. ORNSTEIN (1955) handelt es sich bei diesen osmiophilen Substanzen insbesondere um Cholinesterase, die die Autoren mit der Diazomethode an der motorischen Endplatte nachgewiesen haben. In einem der beiden sich an der Synapse beteiligenden Axone werden häufig von einer Doppelmembran umgebene helle „Vesikel“ von 200—500 Å Durchmesser angetroffen, die sich der synaptischen Membran dicht anlegen und sich in den synaptischen Spaltraum zu öffnen scheinen (DE ROBERTIS 1958). Die Herkunft der Vesikel bleibt unklar. Da meist am Orte des Auftretens dieser synaptischen Bläschen Neurotubuli fehlen (HORSTMANN 1957), glauben ESTABLE, ACOSTA-FERRERIA u. SOTELO (1957) eine Entstehung der Vesikel aus den Neurotubuli annehmen zu können. Nach der Anschauung von VAN BREEMEN, ANDERSON u. REGER (1958) entstammen die synaptischen Bläschen dem Golgi-Apparat. Obschon KOELLE (1962), DE ROBERTIS u. BENNETT (1954) in den Bläschen Acetylcholin nachgewiesen haben, ist die Anwesenheit dieser synaptischen Vesikel in einem Axonabschnitt nach Ansicht BRETTSCHEIDERS (1960) nicht beweisend für dessen präsynaptische Natur. Von großem Interesse erscheinen die Ergebnisse von DE ROBERTIS u. FERREIRA (1957), die nach Reizung des Nervus splanchnicus in den Synapsen im Nebennierenmark eine Vermehrung der synaptischen Bläschen und nach überstarkem Reiz eine Verminderung der Vesikel beobachteten. Dennoch fehlen an der Synapse nach Ansicht BRETTSCHEIDERS (1960) und TAXIS (1959) oft synaptische Bläschen oder andere Baueigentümlichkeiten. MAJOROW (1959, 1960) betont auf Grund seiner Untersuchungen an lebenden Nervenzellen der Froschharnblase das große Reaktionsvermögen der synaptischen Endigungen, so daß demnach am fixierten Präparat nur Phasen eines veränderlichen, lebendigen Prozesses gefunden werden.

Noch weitaus größere „Baueigentümlichkeiten“ räumt man dem Ort der Reizübertragung von Nerven auf ein andersartiges Erfolgsorgan ein. Einzige Voraussetzung für eine Reizübertragung scheint zu sein, daß die Axone stellenweise von der sie umgebenden und abschützenden Cytomembran der Schwannschen Zellen frei bleiben. Nach Auffassung von GANSLER (1961) spielt der Abstand zwischen Axon und Muskelzelle als Erfolgsorgan für den Übertragungsmechanismus keine Rolle. Obschon CAESAR, EDWARDS u. RUSKA (1957) bei der Innervation der glatten Muskulatur angeben, daß bei wahren Synapsenstellen der Spaltraum zwischen Muskelzelle und Axon auf 20 Å verengt wird und keine Basalmembran mehr zwischen den Kontaktstellen vorliegt, übernehmen RUSKA u. RUSKA (1961) wegen der Seltenheit der Neuro-Effector-Verbindung im peripheren neurovegetativen Nervensystem die von JABONERO auf Grund lichtmikroskopischer Befunde angenommene „Synapse auf Distanz“ und sprechen von einem Neuro-Effector-Gebiet. Für die Innervation der Zottenepithelzellen des Dünndarms lehnt BRETTSCHEIDER (1959, 1960) die „Synapse auf Distanz“ ab. Die Axone durchbrechen die Basalmembran und legen sich den Epithelzellen dicht an (PALAY u. KARLIN 1959).

An den präsynaptischen Endigungen haben HAGER u. TAFURI (1959 a, b) im Auerbachschen Plexus des Colon vom Meerschweinchen sog. Elementargranula nachgewiesen. Es handelt sich dabei um 1500—2500 Å messende, von einer Doppelmembran umgebende Bläschen, die einen dichten Zentralkörper von nur 500 Å besitzen (TAXI 1961). BARGMANN u. KNOOP (1957) sahen diese auch als „dense core vesicle“, „complex vesicles“ oder „neurosecretory vesicle“ bezeichneten Gebilde in großer Menge im Tractus supraoptico-hypophyseus des Zwischenhirns bei Katze und Hund und glauben: „daß die Granula Bestandteile des im Lichtmikroskop sichtbaren, für den Tractus supraoptico-hypophyseus spezifischen Neurosekrets verkörpert.“ Das Auftreten der Elementarkörper im Auerbachschen Plexus läßt jedoch an der Spezifität dieser Körperchen als Neurosekret des Tractus supraoptico-hypophyseus berechnigte Zweifel aufkommen (SZENTAGOTHAÏ 1964). Da diese Granula an den Orten gehäuft auftreten, die reich an Katecholamin sind (z. B. Nucleus arcuatus), glauben NAGY (1964), GORI (1964) die „dense core vesicle“ als Katecholamingranula bezeichnen zu können.

Mit den pathologischen Veränderungen in der Ultrastruktur der Ganglienzellen haben sich eine Reihe von Forschern beschäftigt. So beobachteten NIESSING u. VOGEL (1960) beim Hirnödem eine intracelluläre Flüssigkeitszunahme, wobei die Grenzmembranen der Astrocytenfortsätze einreißen. Eine Ganglienzelle kann nicht nur durch Aufnahme von Flüssigkeit eine Vergrößerung erfahren, vielmehr kommt es bei pathologischen Reizzuständen zu einer echten Substanzzunahme, was sich besonders in einer Vermehrung der Neurofilamente ausdrückt (PANNESE 1962). 24—48 Std nach Nervendurchtrennung zerfallen die Neurotubuli in Fragmente und verklumpen untereinander, um sich 72 Std nach Nervendurchtrennung schließlich völlig aufzulösen (OHMI 1961, WILKE 1959, HONJIN, NAKAMURA u. IMURA 1959). Die Mitochondrien der Ganglienzellen weisen nach peripherer Nervendurchtrennung eine Pigmentvermehrung durch Mitochondrientransformation auf und zeigen eine Tendenz, sich vielfach zu verzweigen (ANDRES 1961). Die gleichen Befunde erhob DE ROBERTIS (1958) bei maximaler Nervenreizung. Nach Cortisongabe wird eine Schwellung der Mitochondrien beschrieben (HARTMANN 1956). BARGMANN u. KNOOP (1960) fassen den Form- und Strukturwandel der Mitochondrien unter normalen und pathologischen Bedingungen als eine Änderung ihrer enzymatischen Aktivität auf. Die Nissl-Substanz löst sich nach JDPN-Gabe (ULE 1962), ferner bei der Autolyse (ANDRES 1963) und im zweiten bis dritten Degenerationsstadium nach peripherer Nervendurchtrennung (ANDRES 1961) auf.

Bei der Wallerschen Degeneration am peripheren Nerven kann man schon 24 Std nach der Nervendurchtrennung eine Dilatation der Nervenfasern beobachten (TAXI 1959). Während die Neuriten später in Fragmente zerfallen, öffnen sich an den deformierten Schwannschen Zellen die Mesaxone (TAXI 1959, BRETTSCHEIDER 1960, HESS 1960). Der proximale Axoplasmastumpf einer Nervenfaserschwilt bald nach der Durchtrennung an, wobei es zu einer Ansammlung von synaptischen Bläschen am Stumpfe kommt.

Auf die fixationsbedingten Veränderungen an den Ganglienzellen und ihren Fortsätzen wird in der Diskussion eingegangen.

Bisher wurden m. E. Veränderungen der Ultrastruktur peripherer Ganglienzellen und peripherer Nerven, die mit bestimmten Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht werden können, nicht beschrieben. Bei der Colitis ulcerosa ist seit den Untersuchungen von CORONINI, KOVAC u. LASSMANN (1957) u. a. auf Grund lichtoptischer Beobachtungen ein pathologisch verändertes, autonomes Nervengewebe bekannt. So

erscheinen die ultramikroskopischen Studien des Nervengewebes bei der Colitis ulcerosa von besonderem Interesse. Aus der Einleitung geht hervor, daß über den normalen Aufbau des vegetativen Darmnervensystems schon hinreichend ultramikroskopische Erfahrungen vorliegen, um einen Vergleich mit pathologischen Veränderungen vornehmen zu können. Da bis heute bei den Elektronenmikroskopikern noch grundsätzliche Unklarheit über die Existenz der für die Lichtmikroskopie färbereich darstellbaren Neurofibrillen besteht, mag die Arbeit zur vergleichenden Morphologie einen klärenden Beitrag darstellen.

Eine lichtmikroskopische, neurohistologische Untersuchung über das vegetative Nervensystem des Colon bei der Colitis ulcerosa bringt ORF (1965). Daher möchte ich mich bei den lichtoptisch erhobenen Befunden auf einige orientierende Abbildungen und eine zusammenfassende Darstellung beschränken.

### B. Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial entstammt einem 60 Jahre alten Patienten, der unter der Diagnose „Dickdarmgeschwulst“ wahrscheinlich bereits 1949 an Colitis ulcerosa erkrankte. Mit der gleichen Diagnose wurde er August 1963 stationär aufgenommen<sup>1</sup>. Rektoskopisch fand man Schleimhautveränderungen im Sinne einer Colitis ulcerosa. Röntgenologisch waren gleichartige Veränderungen im Colon transversum und Colon descendens nachweisbar. Nach pathohistologischer Bestätigung dieser Diagnose versuchte man zunächst eine konservative Therapie mit Corticosteroiden, Sulfonamiden, Antibiotica durchzuführen. Da eine konservative Behandlung keinen Erfolg hatte, nahm man am 17. 7. 1964 die Hemicolektomie vor. Der Operation war eine Darmspülung mit Kammosan vorangegangen.

Der excidierte pathologische Darmabschnitt zeichnete sich durch Vergrößerung des Schleimhautreliefs und starke Einengung der Lichtung aus. Die patho-histologische Diagnose lautete: Colitis ulcerosa, bei der proliferative Veränderungen im Vordergrund stehen.

Das Untersuchungsmaterial wurde kurz nach der operativen Entnahme für die elektronenmikroskopische Untersuchung wie folgt vorbereitet: Schleimhaut und Muskulatur konnte man gut präparatorisch trennen. Beide Teile wurden in  $\frac{1}{2}$ —1 mm<sup>2</sup> große Blöckchen geschnitten, diese z. T. in 6,25% Glutaraldehyd mit Sörensen-Puffer bei pH 7,3 und z. T. in 1% Osmiumtetroxyd-Veronal nach SJÖSTRAND fixiert. Die Fixationszeit betrug bei beiden Fixationsmethoden 4 Std. Die mit Glutaraldehyd fixierten Blöckchen wurden, nachdem sie 60 Std in Rohrzuckerlösung im Eisschrank gestanden hatten, der Sjöstrand-

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. M. REIFFERSCHIED bin ich für die Überlassung des Untersuchungsmaterials zu Dank verpflichtet.

Fixation unterworfen. Die Einbettung erfolgte in Vestopal bei einer 12stündigen Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure und Uranylacetat (WOHLFARTH-BOTTERMANN). Für die histologischen Untersuchungen wurde ein Teil des excidierten Materials in 6% Formalin fixiert.

Als normales Vergleichsmaterial diente ein Stück des Colon ascendens eines Patienten, bei dem wegen eines inoperablen Rectumcarcinoms am Colon ascendens ein Anus praeter naturalis angelegt wurde. Präparation, Fixation und Einbettung nahmen wir wie oben angegeben vor<sup>1</sup>.

Die zur lichtmikroskopischen Kontrolle bestimmten Präparate wurden mit Hämatoxylin-Erythrosin, Methylenblau und mit der Silberimprägnationsmethode nach RICHARDSON gefärbt.

### C. Befund

#### 1. Zusammenfassende Ergebnisse der lichtmikroskopisch faßbaren Veränderungen am vegetativen Nervensystem des Colon bei Colitis ulcerosa

Akute entzündliche Erscheinungen konnten an dem zur Untersuchung gelangten Material nicht mehr festgestellt werden. Das unruhige Schleimhautrelief ließ jedoch schwere, abgelaufene, ulceröse Prozesse erkennen. Das Cylinderepithel erweist sich als vollständig regeneriert und lückenlos.

Die orientierende Übersicht (Abb. 1a) vermittelt bereits die deutliche Vermehrung nervöser Substanz sowohl im Plexus submucosus (MEISSNER), wie im Plexus myentericus (AUERBACH). An zahlreichen Ganglienzellen beider Plexus finden sich unspezifische, degenerative Veränderungen, wie sie von STÖHR (1957), RAISER (1959) u. a. vielfach beschrieben wurden. Zu diesen lichtmikroskopisch faßbaren degenerativen Prozessen zählen Hyperchromasie und Vacuolisation des Ganglienzellcytoplasmas (Abb. 1c), Kernverlust (Abb. 1b), Hypertrophie des paracellulären Gewebes. Auf die Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus

<sup>1</sup> Die Ultradünnschnitte hat die medizinisch-technische Assistentin Fräulein G. HASSELHORST mit Hilfe des LKB-Ultratoms hergestellt. Zur Durchsicht der Präparate benutzten wir das Elektronenmikroskop Elmiskop I von der Firma Siemens bei 80 KV.

a) Darmquerschnitt. 1 Cylinderepithel, 2 Tunica propria, 3 Muscularis mucosae, 4 Submucosa, 5 innere Ringmuskelschicht, 6 äußere Längsmuskelschicht (Tänie), *Pl. M.* Ganglienzellen und Nerven des Plexus submucosus (Meissner), *Pl. A.* Ganglienzellen und Nerven des Plexus myentericus (Auerbach), *G* Gefäß. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung: 40fach.

b) Kernverlust einer Ganglienzelle aus dem Auerbachschen Plexus bei Colitis ulcerosa. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung: 512fach.

c) Zwei deformierte Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus bei Colitis ulcerosa. Vacuolisation (*V*) des Ganglienzellcytoplasmas. Der abgeflachte Kern (*N*) liegt in der Peripherie der Zelle. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung 512fach.

d) Granulärer Zerfall (*gr*) der Nervenfasern des Auerbachschen Plexus bei Colitis ulcerosa. Schlängelung der bei *n* noch normal aussehenden Fasern. *K* Kerne von glatten Muskelfasern. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung 204,8fach.

e) In Auflösung begriffene Nervenfasern aus dem Auerbachschen Plexus bei Colitis ulcerosa. *K* Kerne von glatten Muskelfasern. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung 640fach

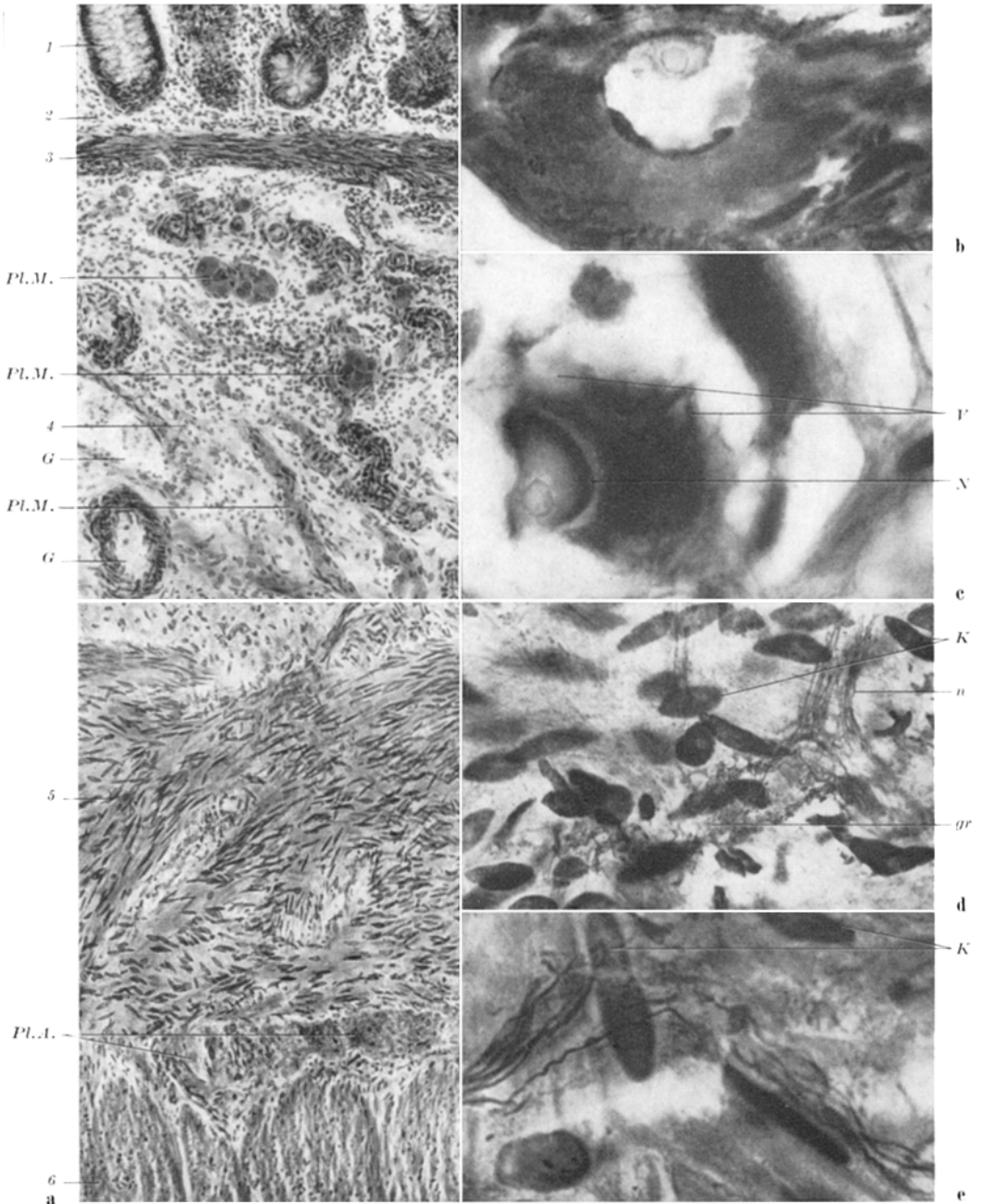


Abb. 1 a—e. Lichtmikroskopische Befunde am Colon bei der Colitis ulcerosa.  
Einzelunterschriften s. S. 792

beschränken sich Zellveränderungen, die durch auffällige Deformierung von Kern und Cytoplasma (Abb. 1c u. 16b), Vacuolisation (Abb. 1c) und Fortsatzverlust (Abb. 16b) gekennzeichnet sind. Das paracelluläre Gewebe zeigt eine aufgelockerte Struktur (Abb. 1c). An den Nervenfasern finden sich Vacuolisation und Hypertrophie der einzelnen Axone. Häufig splittert sich ein Nervenstrang nach anfänglich normalem Verlauf plötzlich ungeordnet auf (Abb. 1d); die mehrfach winklig abgeknickten Nervenfasern (Abb. 12b) erfahren eine Strukturunterbrechung (Abb. 1d u. 1e) und fallen der feinkörnigen Degeneration anheim (Abb. 1e). Diesen degenerativen Zeichen stehen Hypertrophie, Hyperplasie des Nervengewebes, Vermehrung der Schwannschen Kerne als Anzeichen der regenerativen Tätigkeit des Nervengewebes gegenüber (Abb. 1a).

## 2. *Der Plexus submucosus (Meissner) bei Colitis ulcerosa im elektronenmikroskopischen Bild*

a) *Allgemeine Betrachtungen an der Schleimhaut.* Im elektronenoptischen Bild zeigen die Cylinderzellen und Becherzellen der Schleimhaut ein normales Bild (vgl. RUSKA 1960, 1961, 1962). Lediglich die Microvilli erscheinen an Zahl, Form und Größe deutlich reduziert. Eine Cylinderzelle bildet im vorliegenden Fall meist nur ein bis vier Microvilli aus. Möglicherweise liegt der Grund für diese geringe Ausbildung des Bürstensaumes nicht in einer mangelhaften Regenerationskraft des Epithels, sondern muß als Sekundärschaden aufgefaßt werden, der durch die Spülungen mit Kamillosan und Antibiotica noch kurz vor dem operativen Eingriff bedingt ist. MILLINGTON u. FINEAN (1962) beschreiben einen Zerfall der Microvilli als erstes degeneratives Merkmal bei der Einwirkung hypertotonischer Lösungen. Es liegt jedenfalls eine deutliche Verkleinerung der resorbierenden Oberflächenmembran vor; sie mag für manche klinischen Befunde eine morphologische Erklärung bieten. Die Submucosa weist stellenweise zahlreiche polymorphzellige Infiltrationen auf, die eine elektronenmikroskopische Befundung dieses Abschnittes außerordentlich erschweren. Gelegentlich treten mehrkernige Riesenzellen in Erscheinung. Die Zellen fallen neben ihrer Vielkernigkeit durch ihren Reichtum an feinen Granula auf, die den Ribosomen ähnlich sehen.

b) *Beobachtungen an den Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus bei der Colitis ulcerosa.* Der bedeutende Größenunterschied zwischen den einzelnen Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus erweist sich schon bei der Betrachtung der normalen Nervenzellen (s. a. HAGER u. TAFURI 1959). Ein Vergleich zu pathologischen Befunden scheint kaum möglich. Verwunderlich bleibt, daß auch bei dem „normalen“ Vergleichsmaterial eine z. T. starke Schwellung der Mitochondrien zu beobachten war. Die Mitochondrien zeigen teilweise eine nur geringfügige, keulenartige Ver-



breiterung an beiden Enden; sie können jedoch auch unter Schrumpfung ihrer Cristae eine blasige Umwandlung erfahren. An den Mitochondrien des Epithelgewebes, der submucösen Zellen und der Infiltratzellen kamen derartige Mitochondrienveränderungen nicht oder nur angedeutet zur Darstellung. Es muß vorerst unbeantwortet bleiben, ob den Veränderungen der Mitochondrien in den Ganglienzellen eine pathologische Bedeutung zukommt. Auf die mögliche Deutung der Mitochondrien-transformation in den Ganglienzellen wird in der Diskussion näher eingegangen. Abgesehen von diesen Veränderungen an den Mitochondrien zeigen viele Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus bei der Colitis ulcerosa einen normalen Aufbau. Erste von der Norm abweichende Befunde können am Golgi-Apparat nachgewiesen werden. Einen Vergleich zwischen normalen und pathologisch veränderten Golgi-Apparaten erlauben die Abb. 2a und 2b. Die Membranen des Golgi-Komplexes weisen im pathologischen Stadium einen gezackten, unregelmäßig gewundenen Verlauf auf, wobei ihre charakteristische parallele Anordnung verloren geht. Die durch die unterschiedlich dicken Membranen eingeschlossenen Zisternen werden durch die Veränderungen der Membranen teils erweitert, teils obliterieren sie. Im weiter fortschreitenden Prozeß kommt es zu einer immer stärker werdenden Vacuolisation des Golgi-Komplexes (Abb. 3). ANDRES (1963) fand die Quellung des Golgi-Komplexes als erstes Anzeichen einer beginnenden Degeneration. Die Veränderungen an den übrigen cytoplasmatischen Bestandteilen der Meissnerschen Ganglienzellen bei der Colitis ulcerosa lassen sich in zwei Formen gliedern.

In einem Teil der sich verändernden Ganglienzellen kommt es zu einem Schwund der corpusculären Cytoplasmaanteile (Abb. 4, 3 u. 5b). Dabei scheint der lytische Prozeß nicht in allen Bezirken der Nervenzelle gleichzeitig zu beginnen, vielmehr hat es den Anschein, als würde die Zelle durch ein strukturauflösendes Agens, das von einer Stelle der Zellmembran seinen Ausgang nimmt, überrollt werden (Abb. 4). Von der Auflösung werden alle Cytoplasmaanteile gleichermaßen befallen, wenn auch nicht alle zum gleichen Zeitpunkt. Wollte man eine Tabelle aufstellen, in welcher Reihenfolge die Cytoplasmabestandteile der Auflösung anheimfallen, so müßte man mit der vacuolären Quellung des Golgi-Komplexes beginnen, wie oben angegeben. Im Stadium der vacuolären Entartung bleiben die Golgi-Membranen lange Zeit bestehen. Als nächstes beginnen sich die Neurotubuli aufzulösen, gleichzeitig verringert sich die Anzahl der Ribosomen (Abb. 3). Durch diesen Prozess verliert die Zelle sehr an Dichte und verarmt in ihrer Struktur. RUSKA u. RUSKA (1961) haben nicht in allen Ganglienzellen des Jejunum der Maus Neurofilamente nachweisen können. Diese Beobachtung trifft auf das menschliche Colon nicht zu. Die Ganglienzellen des Meissnerschen

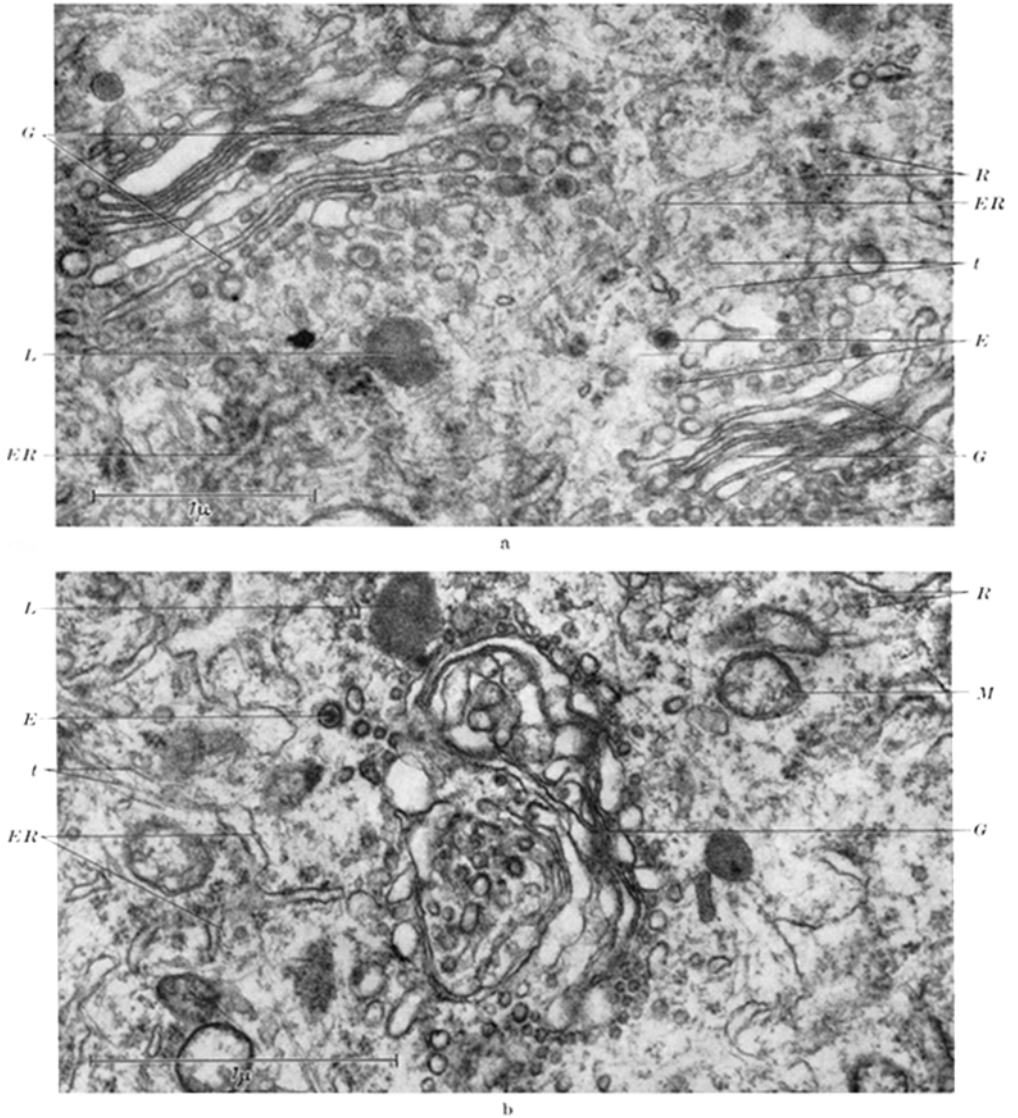


Abb. 2 a u. b. Golgi-Komplex in Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus a) des normalen Colon, b) bei Colitis ulcerosa. *G* Golgi-Komplex, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *E* Elementargranula, *L* Lysosome, *R* Ribosome, *M* Mitochondrien, *t* Neurotubuli. Negativvergrößerung: 20 000fach

und Auerbachschen Plexus des menschlichen Colon beinhalten regelmäßig Neurotubuli, wenn auch in unterschiedlicher Menge. Im Cytoplasma der Ganglienzellen (allerdings nicht in allen Abschnitten) findet sich ein mehr oder weniger locker aufgebautes, neurotubulöses Maschenwerk,

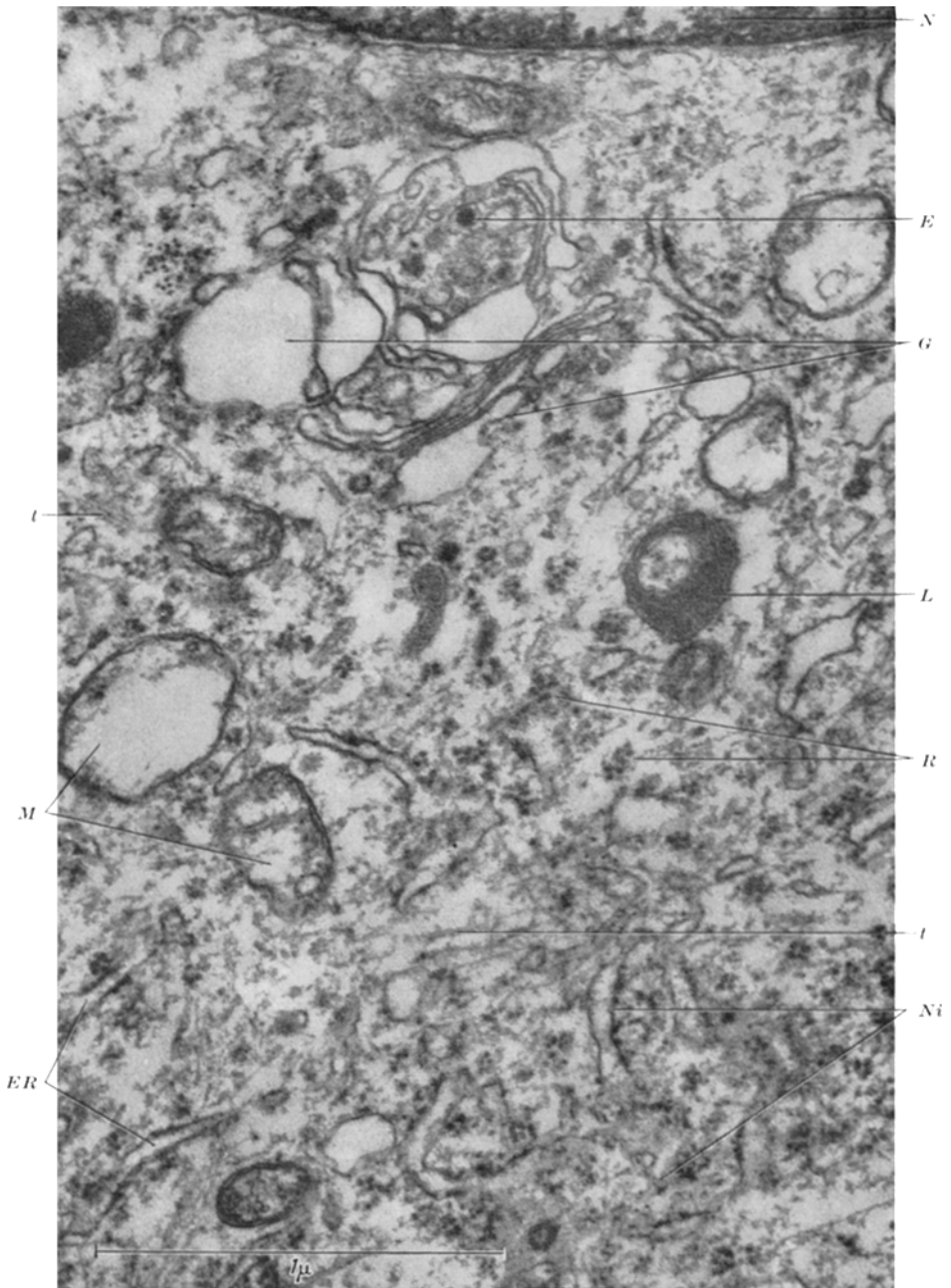


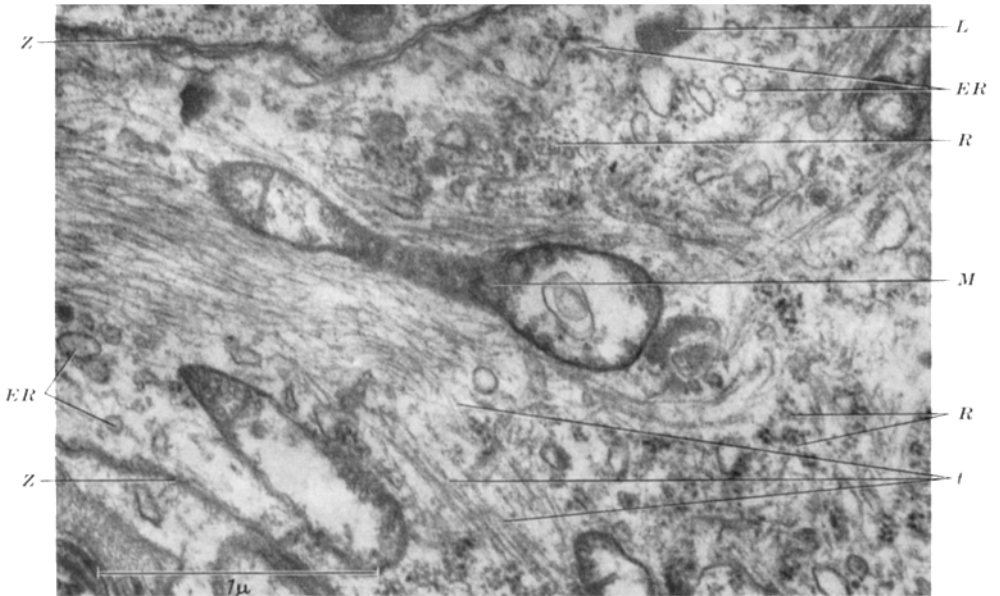
Abb. 3. Perikaryon einer Ganglienzelle des Meissnerschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Weitgehender Verlust der Neurotubuli. Verringerung der Anzahl der Ribosomen. *G* vacuolig entarteter Golgi-Komplex, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *Ni* Nissl-Körper, in Auflösung begriffen, *N* Nucleus, *M* gequollene Mitochondrien, *t* Neurotubuli, *E* Elementargranula, *R* Ribosome, *L* Lysosome. Negativvergrößerung: 20 000fach

das an den Stellen des peripheren Cytoplasma eine Verdichtung und Orientierung erfährt, an denen ein Fortsatz die Ganglienzelle verläßt (Abb. 5a). Die Neurotubuli scheinen sich demnach am Ursprungsort eines Dendriten zu sammeln, um geordnet in den Ganglienzellfortsatz hineinzuströmen. Gerade an diesen Stellen macht sich der Verlust der neurotubulären Struktur besonders bemerkbar (Abb. 5b). Von dem fortschreitenden lytischen Prozeß werden im weiteren Verlauf die Nissl-Schollen befallen. Durch den Verlust der ribosomalen Strukturen verlieren sie bald ihre Baueigentümlichkeiten (Abb. 3). Hinzu kommt eine allerdings wenig ausgeprägte Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum. Am Ende des lytischen Vorganges sind im Ganglienzellcytoplasma nur Granula unterschiedlicher Größe und Bläschen, allenfalls noch Mitochondrienreste nachweisbar (Abb. 4). Der Kern bleibt bei den pathologischen Vorgängen nicht verschont. Das Chromatin verteilt sich im Zellkern nicht mehr wie bei normalen Ganglienzellen gleichmäßig, sondern gruppiert sich zu zahlreichen dichten Klumpen (Abb. 4). Diese zusammengeballten Chromatingranula werden von ANDRES (1963) als „agglutinierte Karyosome“ bezeichnet. Weitere Veränderungen der Kernstruktur sowie der Kernmembran gelangen auch im fortgeschrittenen Stadium der lytischen Prozesse nicht zur Ausbildung. Die axosomatischen Synapsen sind anscheinend von diesen geschilderten Vorgängen nicht betroffen. Die Ganglienzellfortsätze erfahren kurz nach ihrem Abgang aus der Ganglienzelle eine bedeutende Strukturveränderung. Offenbar auf Grund einer Unterbrechung oder winkelligen Abknickung schwellen sie keulenförmig an, wobei die wenigen hypertrophierten, kurz zuvor parallel ausgerichteten Neurotubuli wirr und ungeordnet auseinanderstreben (Abb. 6). Am Stumpfe sammeln sich Mitochondrien, Teile des endoplasmatischen Reticulum, kleine Bläschen und Lysosome in ungewohnter Menge an (Abb. 6). Die Frage, ob es sich bei den beschriebenen pathologischen Zustandsbildern der Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus bei der Colitis ulcerosa um reversible oder irreversible Vorgänge handelt, kann aus der Morphologie bisher nicht beantwortet werden.

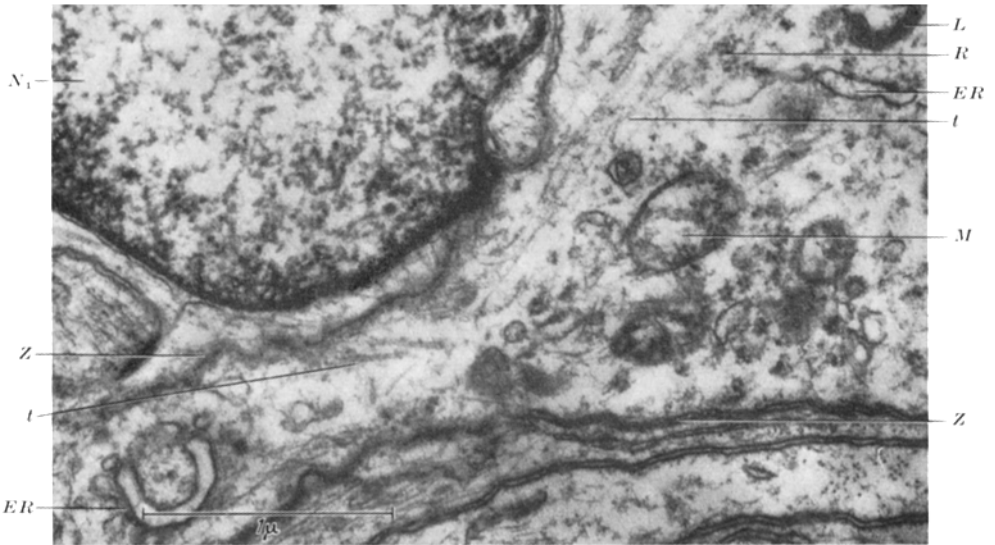
Bei einigen Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus bei der Colitis ulcerosa finden sich cytoplasmatische Veränderungen, die sich von den eben geschilderten lytischen Prozessen deutlich unterscheiden. Bei diesen Ganglienzellen kommt es zu einer Strukturverdichtung, deren Ursache in einer Vermehrung des neurotubulären Materials der Zelle liegt. Die Hyperplasie der Neuroprotofibrillen geht mit einer Hypertrophie der einzelnen Tubuli einher (Vergleich in Abb. 7a u. b). Durch diese Hypertrophie wird der tubulöse Aufbau der Neurofilamente schon bei verhältnismäßig schwacher Vergrößerung deutlich (s. a. Abb. 9). Ob die Filamente in Bruchstücke zerfallen, läßt sich schwer entscheiden.



Abb. 4. Lyse der Zellorganellen einer Ganglienzelle, am linken oberen Pol beginnend. Nervenzelle aus dem Meissnerschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Das Cytoplasma zeigt im unteren Anteil des Photos noch annähernd normales Aussehen. *N* Nucleus, *G* vacuolig entarteter Golgi-Komplex, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *M* Mitochondrien, *Z* Zellmembran, *A* Axon, *t* Neurotubuli, *Ar* Artefakt. Negativvergrößerung. 6118fach



a



b

Abb. 5a u. b. Ursprungsstelle eines Ganglienzellfortsatzes. a) Aus einer normalen Ganglienzelle des Meissnerschen Plexus, b) aus einer Ganglienzelle desselben Plexus bei Colitis ulcerosa. Weitgehender Schwund der Neurotubuli. Die restlichen Neurotubuli sind z. T. stark verbreitert. *M* Mitochondrien, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *R* Ribosome, *L* Lysosome, *Z* Zellmembran, *t* Neurotubuli, *N<sub>1</sub>* Kern einer Schwannschen Zelle. Negativvergrößerung: 20 000fach

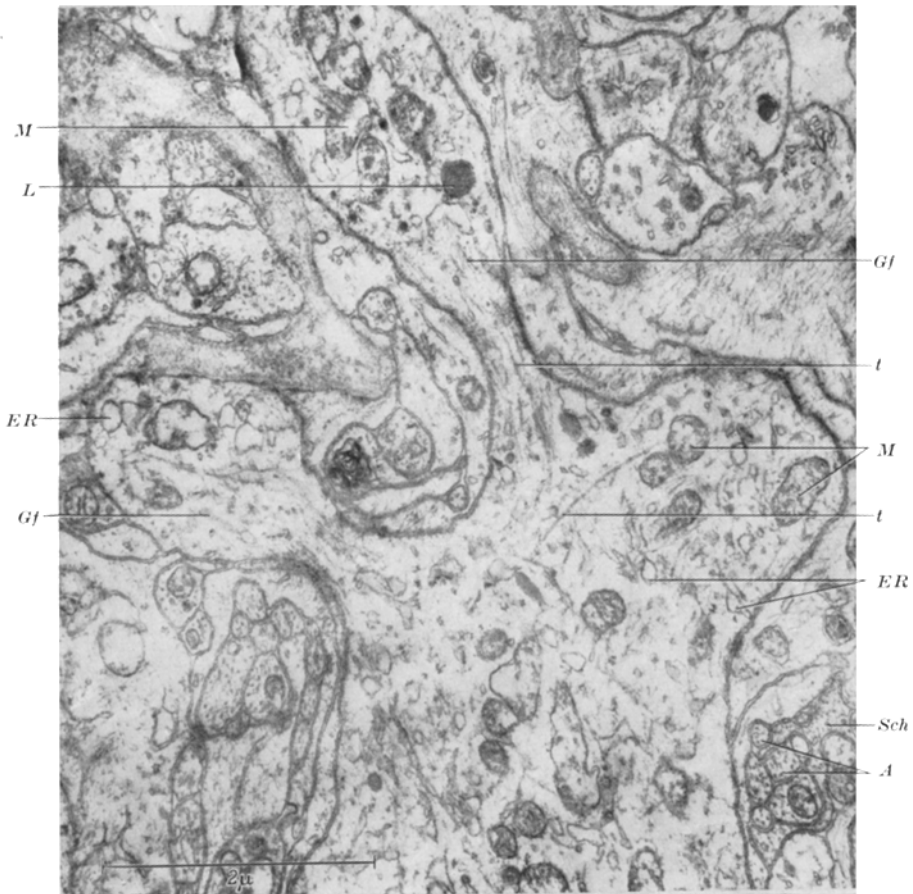
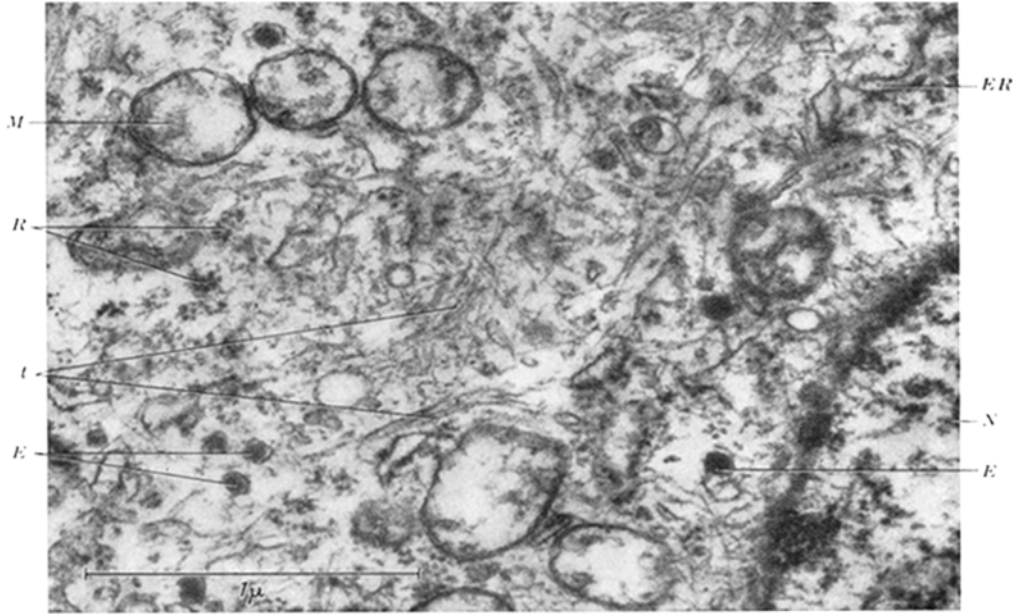


Abb. 6. Unterbrechung oder winklige Abknickung von Ganglienzellfortsätzen. Klobiges Anschwellen der Fortsatzstümpfe. Weitgehender Schwund der Neurotubuli und Ribosomen. Ganglienzelle des Meissnerschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. *Gf* Ganglienzellfortsatz, *M* Mitochondrien, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *L* Lysosom, *t* Neurotubuli, *A* marklose Nervenfasern, *Sch* Schwannsches Zellcytoplasma. Negativvergrößerung: 8000fach

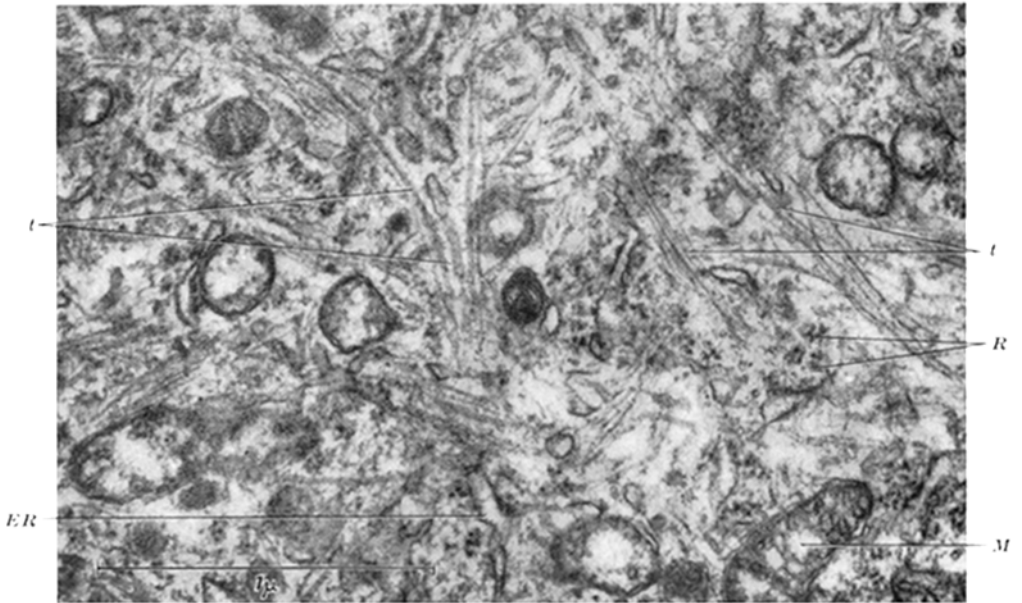
wenn auch das zugespitzte, bröckelige Ende mancher Tubuli darauf hindeuten könnte.

Eine Vermehrung der Neurotubuli in den sensiblen Ganglienzellen des Rückenmarks hat PANNESSE (1962) nach peripherer Nervendurchtrennung gefunden. Dabei kommt es offenbar ebenfalls zu einer Verbreiterung der einzelnen Tubuli, denn diese können nach Nervendurchtrennung in den Ganglienzellen polarisationsoptisch nachgewiesen werden, was an normalen Nervenzellen nicht gelingt. PANNESSE faßt diese Veränderung der nervösen Zellen als Arbeitshypertrophie auf, was mit den vorliegenden Befunden durchaus in Einklang steht.

Das endoplasmatische Reticulum erscheint in den „hypertrophierten“ Ganglienzellen etwas erweitert. An der Strukturverdichtung sind



a



b

Abb. 7a u. b. Hyperplasie und Hypertrophie der Neurotubuli (*t*) im Perikaryon einer Ganglienzelle des Meissnerschen Plexus bei Colitis ulcerosa (Abb. 7b). Zum Vergleich Perikaryon einer normalen Ganglienzelle des Meissnerschen Plexus des Colon (Abb. 7a). *N* Nucleus, *M* z. T. gequollene Mitochondrien, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *E* Elementargranula, *R* Ribosome. Negativvergrößerung: 20 000fach



möglicherweise die Ribosomen durch eine Vermehrung ihrer elektronendichten Granula beteiligt. Die übrigen cytoplasmatischen Bestandteile und der Kern zeigen sich an diesen Zellveränderungen unbeteiligt; eine Beurteilung der Mitochondrien ist wegen der generellen Erweiterung dieser Strukturen nicht möglich.

c) *Beobachtungen an den Nervenfasern des Meissnerschen Plexus bei der Colitis ulcerosa.* Schon bei der schwächsten elektronenoptischen Vergrößerung fällt die ungeheuere Masse der nervösen Substanz in der Submucosa bei der Colitis ulcerosa auf (Abb. 8), die in deutlichem Gegensatz zu den normalen Verhältnissen steht. Manchmal hat man in einer Schnittserie ausschließlich Nervenmaterial vor sich. Auch die Vermehrung der Schwannschen Zellkerne, die ORF (1965) beschreibt, findet im Elektronenmikroskop eine Bestätigung (Abb. 8). Im Verlauf der Nervenfasern, die z. T. stark verbreiterte Neurotubuli einhüllen (Abb. 9); treten häufig kolbenförmige Axonschwellungen auf, die ein Vielfaches des Nervenfaserrumfangs betragen können (Abb. 9). An den Stellen der Querschnittsverbreiterung kommt es zu einer Strukturverarmung innerhalb des Axon, so daß ein Vergleich zu den im Lichtmikroskop wahrnehmbaren Vacuolen nahe liegt. ORF (1965) hat auf die starke Vacuolisation der Nervenfasern bei der Colitis ulcerosa hingewiesen. Es muß sich bei der lichtmikroskopisch nachweisbaren Vacuolenbildung und der lokalen Axonanschwellung im Elektronenmikroskop um das gleiche morphologische Zustandsbild der Nervenfaser handeln. Allerdings finden sich manchmal derartig destruierte Axone prall mit synaptischen Bläschen und Elementargranula angefüllt (Abb. 10), jedoch gelangen solche „sekretgefüllten“ Axonanschwellungen sehr selten zur Beobachtung. Es können lichtmikroskopisch wahrnehmbare Vacuolen nicht oder jedenfalls nicht ausschließlich mit Sekretanhäufung identifiziert werden.

Die Vermutung JABONEROS (1965), daß die Vacuolen durch eine Ansammlung von Neurosekret entstehen, muß als fraglich betrachtet werden.

Die lokale Anschwellung der Axone kann eine derartige Ausdehnung erfahren, daß das Axolemm, welches offenbar bei diesem Vorgang einer ungewohnten mechanischen Belastung ausgesetzt zu sein scheint, einreißt (Abb. 11). Dabei strömt die Grundsubstanz der Axone einschließlich ihrer corpusculären Bestandteile in das Cytoplasma der Schwannschen Zellen hinein. Liegen zwei hypertrophierte Axonabschnitte dicht beieinander, so atrophieren die sie trennenden Membranen. Die Nervenfasern werden durch diese Vorgänge bizarr deformiert (Abb. 12a). Diese Verformung der Axone erklärt möglicherweise den unruhigen Verlauf und ungleichmäßigen Aufbau der Nervenfasern im lichtmikroskopischen Bild (Abb. 12b). In den Axonen in Abb. 12a sind die Neurotubuli in wolkige und

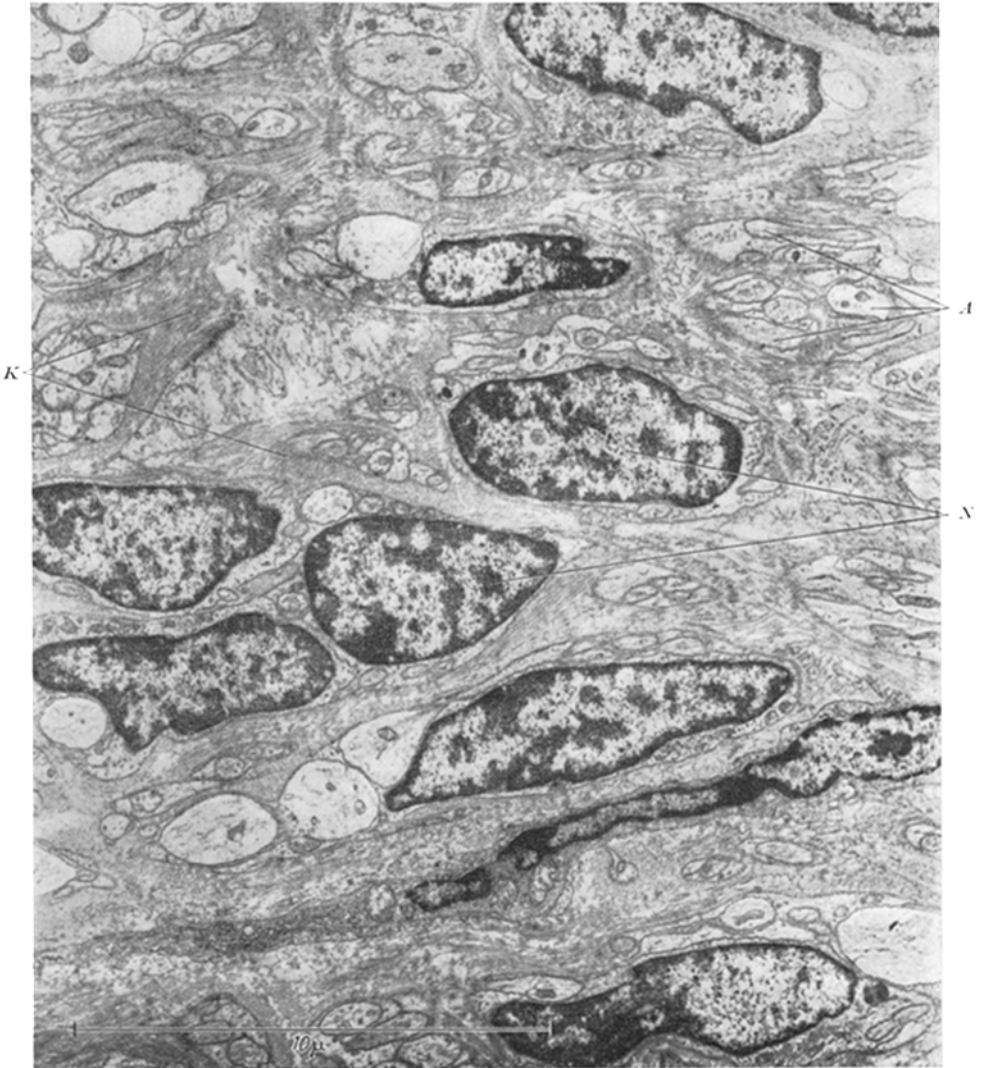


Abb. 8. Hyperplasie des nervösen Materials und der Schwannschen Zellen bei der Colitis ulcerosa. Plexus submucosus (Meissner). *N* Kerne von Schwannschen Zellen, *A* Axone, *K* kollagene Fibrillen. Negativvergrößerung: 2600fach

fädige Brocken zerfallen, die sich teilweise zu kleinen Konglomeraten zusammenballen und anscheinend der Auflösung anheimfallen. Die interneuronalen Synapsen scheinen von den lytischen Vorgängen nicht berührt.

Bei den Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus wurden die lytischen Degenerationsformen den Nervenzellen mit Anzeichen einer Hypertrophie gegenübergestellt. Ähnliches kann an den peripheren Nerven

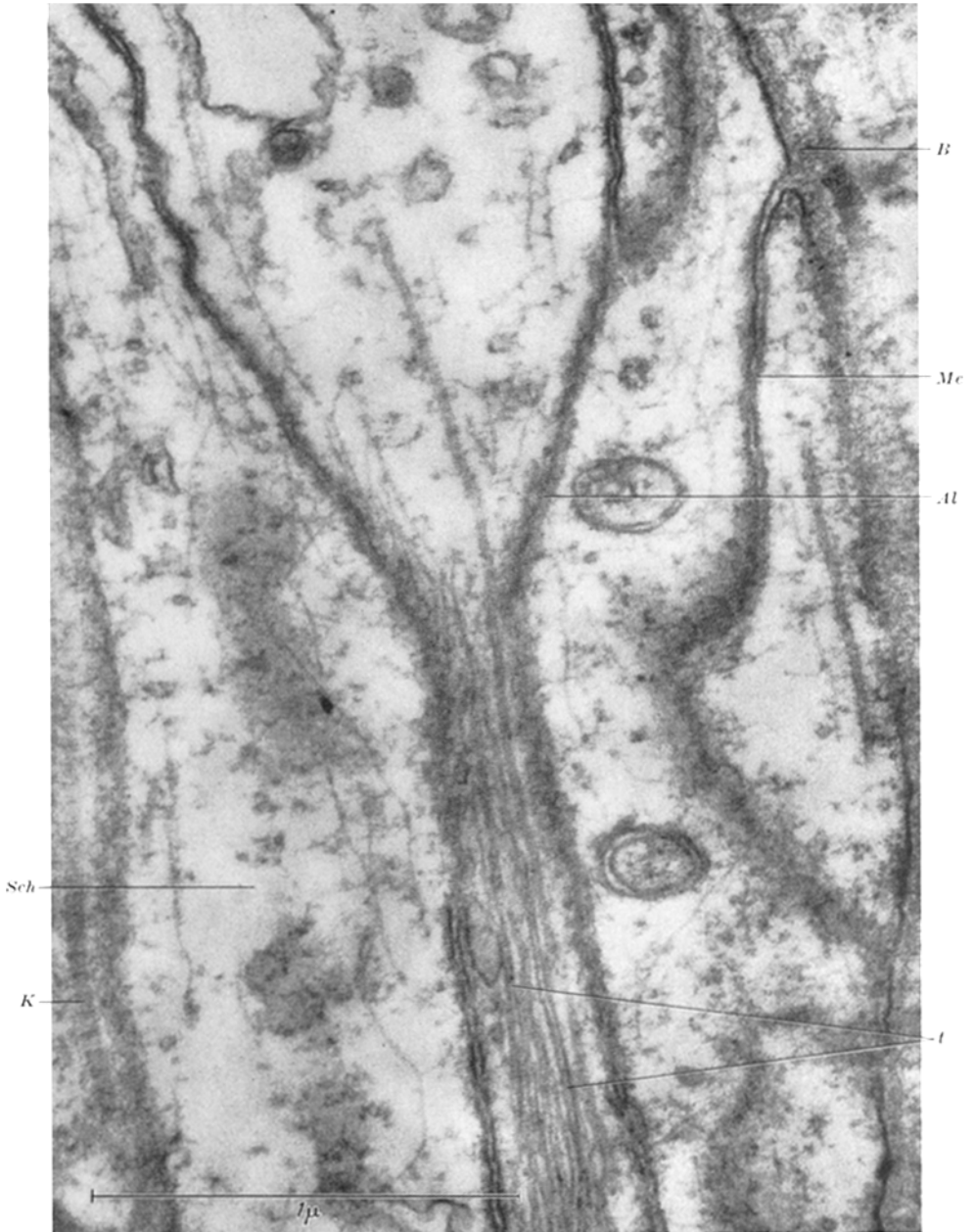


Abb. 9. Vacuolisation einer Nervenfaser. Plexus submucosus (Meissner) des Colon bei Colitis ulcerosa. Al Axolemma, Me Mesaxon, B Basalmembran, t z. T. stark hypertrophierte Neurotubuli, Sch Schwannisches Zellcytoplasma, K kollagene Fibrillen. Negativvergrößerung: 20000fach

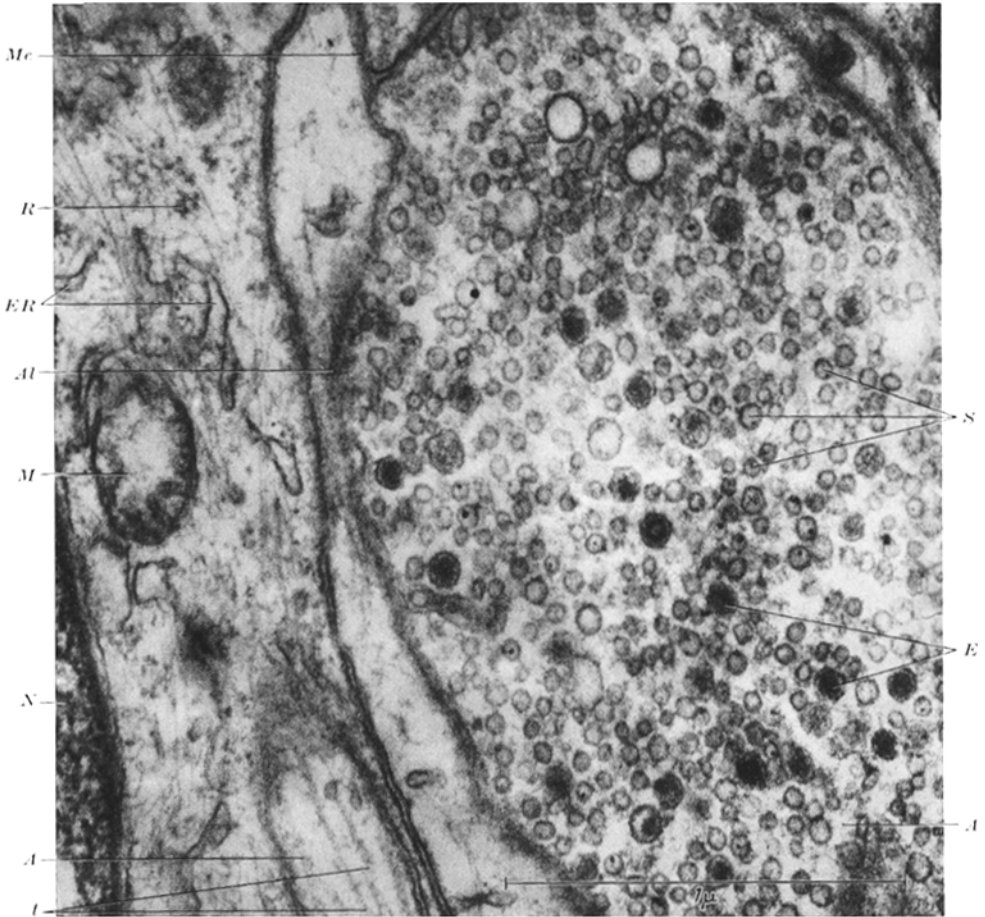


Abb. 10. Ansammlung von Bläschen und Elementargranula in einer hypertrophierten Nervenfasern. Plexus submucosus (Meissner) bei Colitis ulcerosa. *A* Axon, *S* den „synaptic vesicle“ ähnelnde Bläschen, *Al* Axolemm, *E* Elementargranula, *Me* Mesaxon, *ER* endoplasmatisches Reticulum, *M* Mitochondrium, *N* Kern einer Schwannschen Zelle, *R* Ribosome, *t* Neurotubuli. Negativvergrößerung: 20 000fach

des Plexus submucosus aber auch des Plexus myentericus (s. u.) beobachtet werden. Dem Auflösungsprozeß des Axolemm steht in der peripheren Nervensubstanz die lamellär angeordnete Vermehrung der Membransysteme gegenüber (Abb. 13). Bei einem lamellär aufgebauten, nervösen Strukturgebilde wird man zunächst an den Vorgang der Myelinisierung erinnert. Dabei ordnet sich die eingefaltete Cytomembran der Schwannschen Zellen in anfangs locker, später dicht gepackten Spiralen an. Eine derartige Myelinbildung, die schon im normalen Auerbachschen und Meissnerschen Plexus vorkommt, liegt aber in Abb. 13 nicht

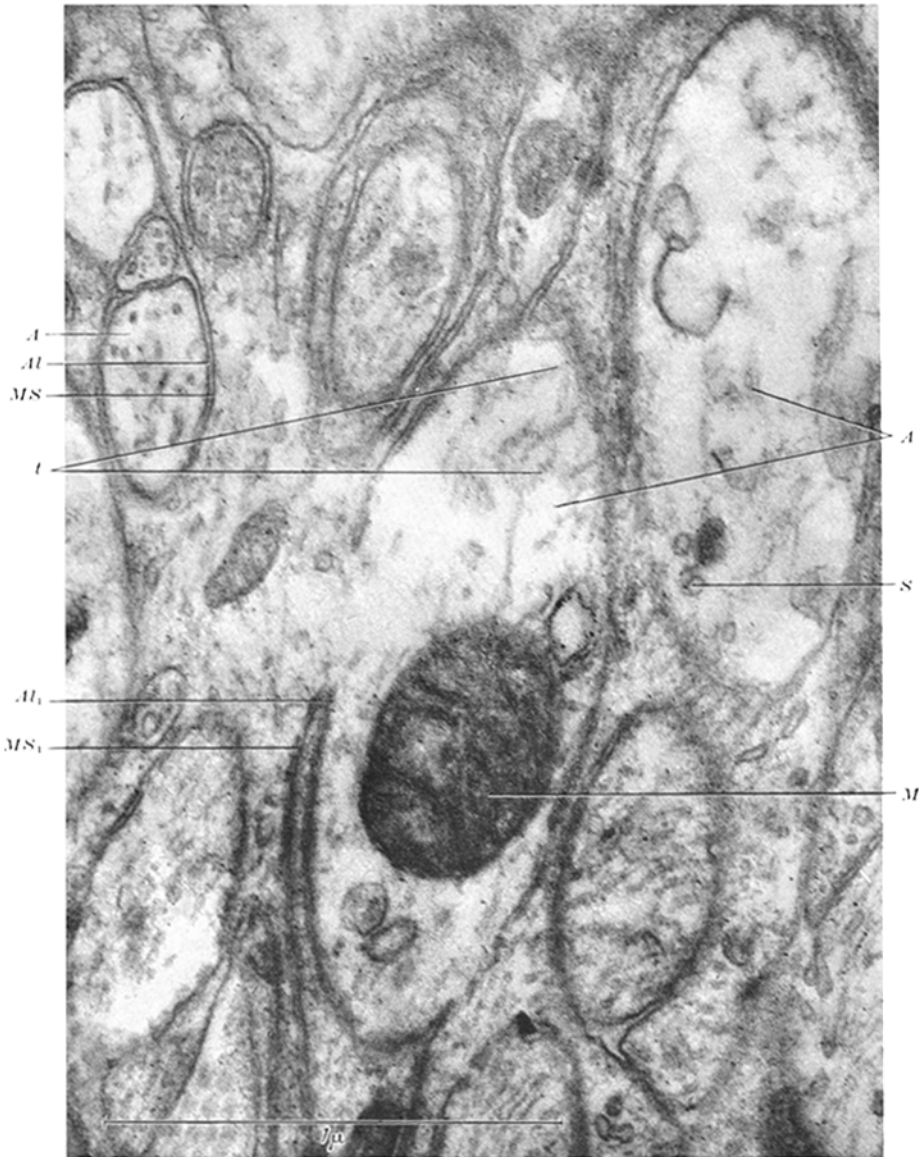


Abb. 11. Axon mit aufgebrochenem Axolemm ( $Al_1$ ) und Defekt in der Cytomembran der Schwannschen Zelle ( $MS_1$ ). Nerven aus dem Plexus submucosus (Meissner) des Colon bei Colitis ulcerosa.  $A$  Axon,  $Al$  Axolemm,  $MS$  eingestülpte Schwannsche Zellmembran,  $M$  Mitochondrium,  $S$  Bläschen,  $t$  Neurotubuli. Negativvergrößerung: 20 000fach

vor. In der Photographie sind sowohl im Zentrum als auch im ersten, dritten und vierten interlamellären Spaltraum Elementargranula und synaptische Bläschen nachweisbar. Die einzelnen Lamellen setzen

sich aus je zwei Doppelmembranen zusammen, von denen eine Membran möglicherweise dem Schwannschen Cytolemm entstammt, die andere nervaler Genese sein muß. Es handelt sich demnach um eine elektronen-

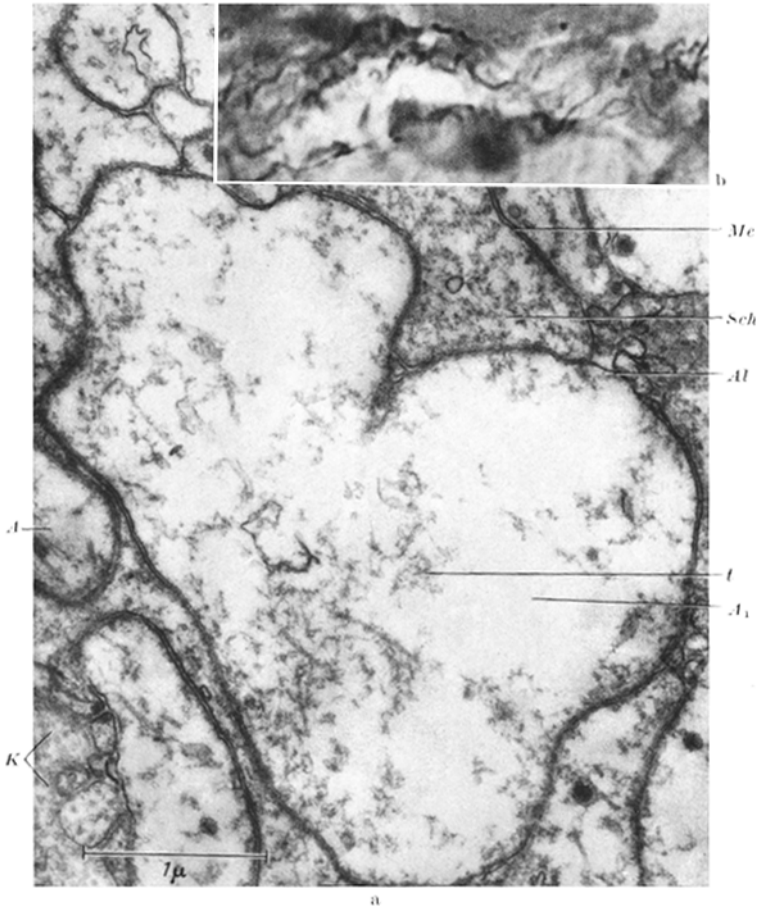


Abb. 12a u. b. Deformierte und hypertrophierte Axone aus dem Plexus submucosus (Meissner) des Colon bei Colitis ulcerosa. a) Verändertes Axon im elektronenmikroskopischen Bild ( $A_1$ ). Die Neurotubuli ( $t$ ) sind größtenteils in Fragmente zerfallen und z. T. zu kleinen Konglomeraten zusammengeballt.  $A$  Axon,  $Al$  Axolemm,  $Mc$  Mesaxon,  $Sch$  Schwannsches Zellcytoplasma,  $K$  kollagene Fibrillen. Negativvergrößerung: 20 000fach. b) Destruierte, nervöse Strukturen im Lichtmikroskop, die den Veränderungen im elektronenmikroskopischen Bild entsprechen mögen. Richardson-Färbetechnik, Negativvergrößerung: 640fach

optisch nachweisbare Neuombildung. Die lichtmikroskopisch wahrscheinlich nicht identifizierbaren Neurome kommen in unterschiedlicher Größe und Form an manchen Stellen des Auerbachschen und Meissnerschen Plexus gehäuft vor. Die kleinen Neurome gelten möglicherweise als morphologisches Anzeichen einer übersteigerten Aktivität und Erregbarkeit des Nervensystems.

An den Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus sowie an der großen hyperplastischen Nervenmasse des Plexus submucosus gelangen Veränderungen zur Beobachtung, die einerseits als lytische Degenerations-

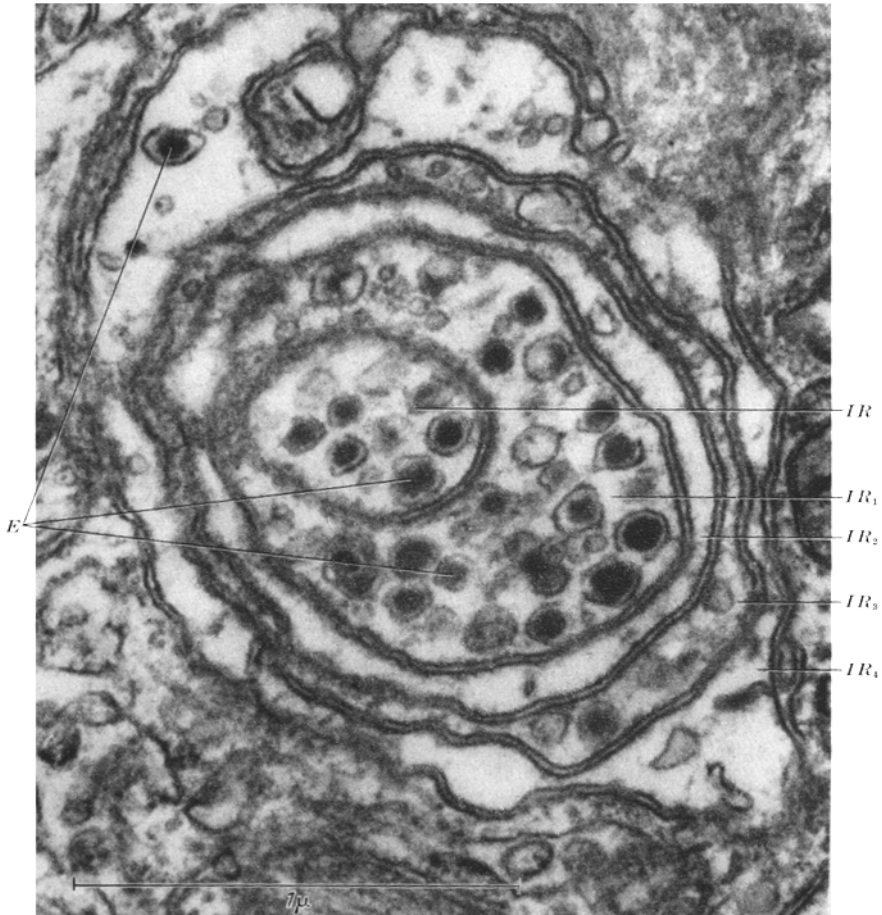


Abb. 13. Neuromähnliche Wucherung einer Nervenfasern. Die zahlreichen Elementargranula (*E*) in den interlamellären Räumen (*IR*, *IR*<sub>1</sub>, *IR*<sub>2</sub>, *IR*<sub>3</sub>, *IR*<sub>4</sub>) beweisen die nervöse Natur des interlamellären Cytoplasmas. Plexus submucosus (Meissner) des Colon bei Colitis ulcerosa. Negativvergrößerung: 20 000fach

prozesse, andererseits als Anzeichen einer übersteigerten funktionellen Beanspruchung des nervösen Materials gedeutet werden.

### 3. Der Plexus myentericus Auerbach bei der Colitis ulcerosa im elektronenmikroskopischen Bild

a) Allgemeine Betrachtungen an der glatten Muskulatur. Die in der Submucosa vielfach vorherrschende kleinzellige Infiltration tritt in der

Muskelschicht nicht in Erscheinung. Die im vorliegenden Fall vordergründigen proliferativen Veränderungen finden in der Muscularis Ausdrück in einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, das zwischen die einzelnen Muskelfasern vordringt und diese auseinanderdrängt. An den Muskelfasern werden verschiedene pathologische Zustandsformen beobachtet. Ob die blasigen Anschwellungen der Mitochondrien als pathologisches Merkmal bei der vorliegenden Krankheit bewertet werden können, bleibt fraglich, da die gleichen Veränderungen auch am normalen Vergleichsmaterial aufzufinden sind. Auf die Möglichkeit der artifiziellen Schwellung der Mitochondrien werde ich in der Diskussion eingehen. In einigen Muskelfasern kommt es zu einem Zerfall und Schwund der Myofilamente (Abb. 14). Eine geordnete Funktion wird von diesen Fasern wohl kaum noch ausgeübt werden können. Es soll jedoch auf das Verhalten der Muskelfasern in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen werden, obschon bedeutungsvolle Prozesse stattfinden.

b) *Beobachtungen an den Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus bei der Colitis ulcerosa.* Die Anzahl der pathologisch veränderten Ganglienzellen übersteigt beim Plexus myentericus die Zahl der normalen Zellen. Lytische Vorgänge an den Ganglien mit Verarmung bzw. Verlust der cytoplasmatischen Zellbestandteile sind ebenso ausgeprägt wie beim Plexus submucosus zu beobachten. Auch hypertrophische und hyperplastische Neurotubuli, die am ehesten im Sinne einer übermäßigen Aktivität der betroffenen Ganglienzelle erklärt werden können, gelangen zur Darstellung. Im Plexus myentericus (Auerbach) findet sich noch eine andere Degenerationsform (Abb. 15—20). Welche Erscheinungen den Beginn der Degeneration einleiten, ist nicht klar ersichtlich, eine Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum tritt sicher erst in einem späteren Stadium auf. Als Charakteristikum dieser Form der Degeneration muß die allgemeine Strukturverdichtung gelten, die sowohl das Zellecytoplasma als auch den Kern befällt (Abb. 15 u. 16a). Die Ursache für diese Strukturverdichtung liegt nicht, wie bei der arbeitshypertrophen Ganglienzelle, in einer Vermehrung und Zusammenballung der Neurotubuli, diese werden vielmehr verdrängt und schwinden bald völlig aus dem Perikaryon. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 17) erkennt man, daß die größere Dichte der Zelle durch die große Masse feiner Granula bedingt ist. In Form, Größe und Anordnung gleichen diese Körnchen den Palade-Granula. Handelt es sich bei diesen Körnern tatsächlich um RNS-Partikel, so erklärt das die große Affinität dieser Zellen zu basischen Farbstoffen (z. B. Methylenblau) und möglicherweise die verstärkte Argyrophilie der Ganglienzellen im Silberpräparat (Abb. 16b). Erst zu einem späteren Zeitpunkt wird das Bild durch blasige Umwandlungen des Golgi-Apparates und der Räume des endoplasma-



tischen Reticulum weiter verändert (Abb. 17 und 18). Eine blasige Umwandlung der corpusculären cytoplasmatischen Bestandteile der Ganglienzelle bedingt wahrscheinlich die intracelluläre Netzstruktur im

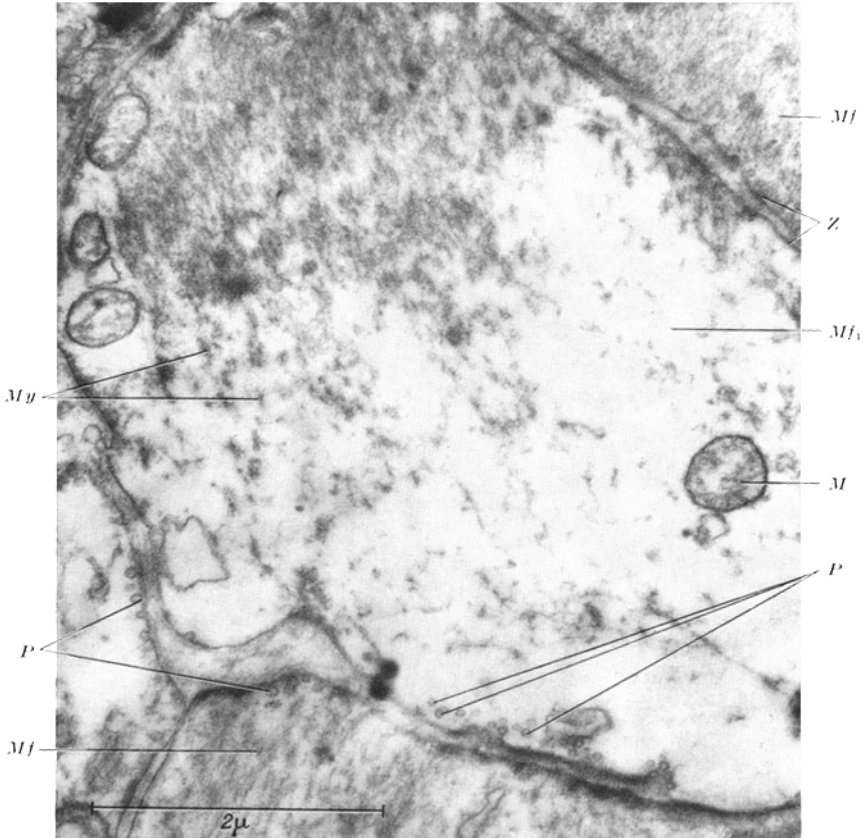


Abb. 14. Untergang der Myofibrilamente (*My*) in einer glatten Muskelfaser (*Mf<sub>1</sub>*). Innere Ringsmuskelschicht des Colon bei *Colitis ulcerosa*. *Mf* glatte Muskelfaser, *M* Mitochondrium, *Z* Zellmembran der Muskelfaser, *P* Pinocytosebläschen. Negativvergrößerung: 9166fach

lichtmikroskopischen Bild (Abb. 16b u. 1c). Die Quellung des endoplasmatischen Reticulum beginnt ähnlich wie die lytischen Prozesse in der Peripherie der Ganglienzelle, häufig im proximalen Anteil eines oder mehrerer Zellfortsätze, um zentralwärts fortzuschreiten (Abb. 15 u. 1c). Die Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum erreicht eine solche Ausprägung, daß eine Bildumkehr resultiert (Abb. 18) d. h., das endoplasmatische Reticulum ist nicht mehr netzartig in die Grundsubstanz eingelagert, sondern es hat den Anschein, als ob nur noch Reste einer protoplasmatischen Netzstruktur zwischen den riesigen endoplasmatischen Räumen eingestreut sind (Abb. 18). Möglicherweise ist

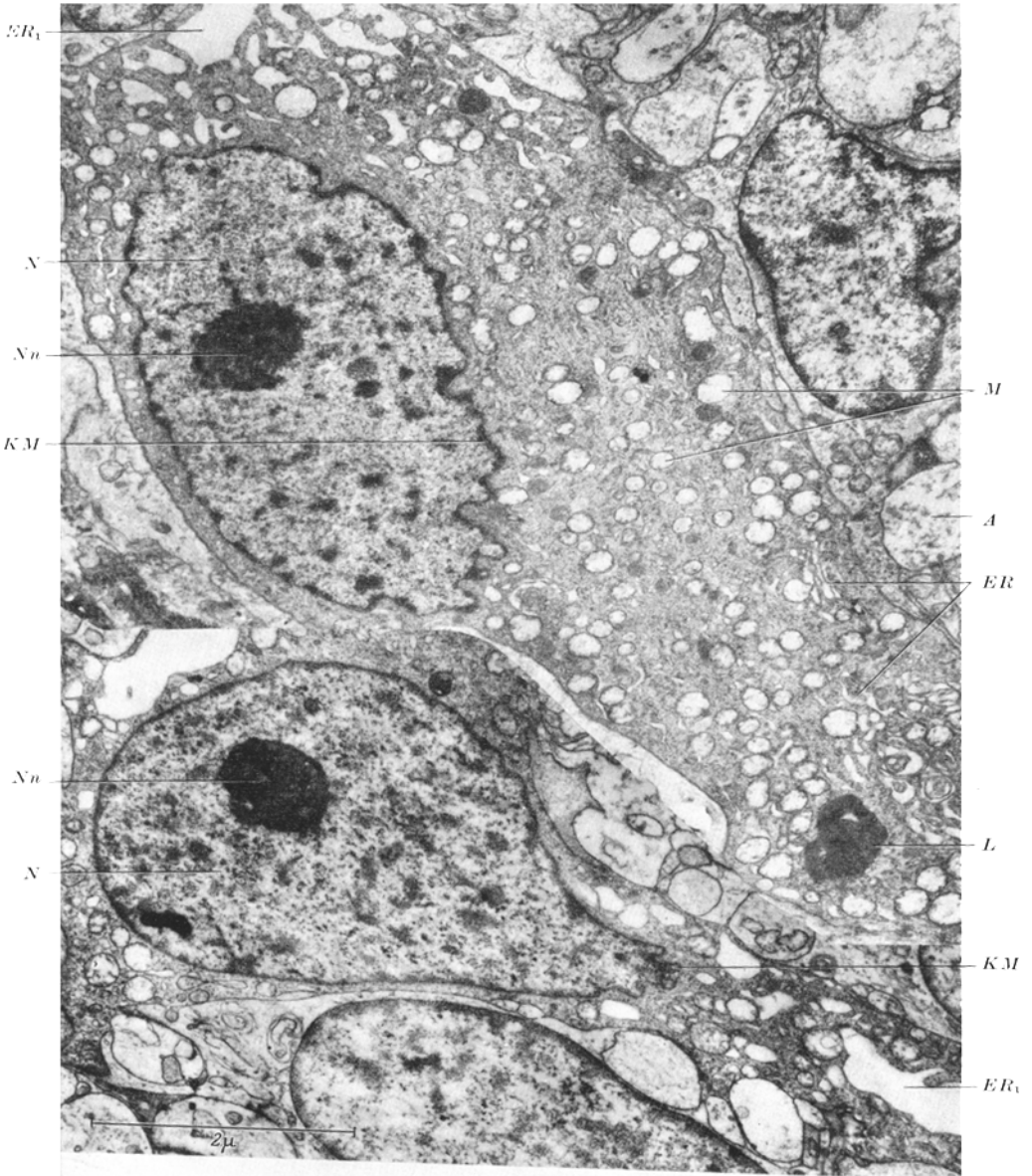


Abb. 15. Hochgradig deformierte Ganglienzellen aus dem Plexus myentericus (Auerbach) des Colon bei Colitis ulcerosa. Beachte Strukturverdichtung von Karyo- und Cytoplasma, Fältelung der Kernmembran (KM), beginnende Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum (ER<sub>1</sub>). N Nucleus, Nn Nucleolus, M gequollene Mitochondrien, ER endoplasmatisches Reticulum, L Lysosom, A Axon. Negativvergrößerung: 5000fach

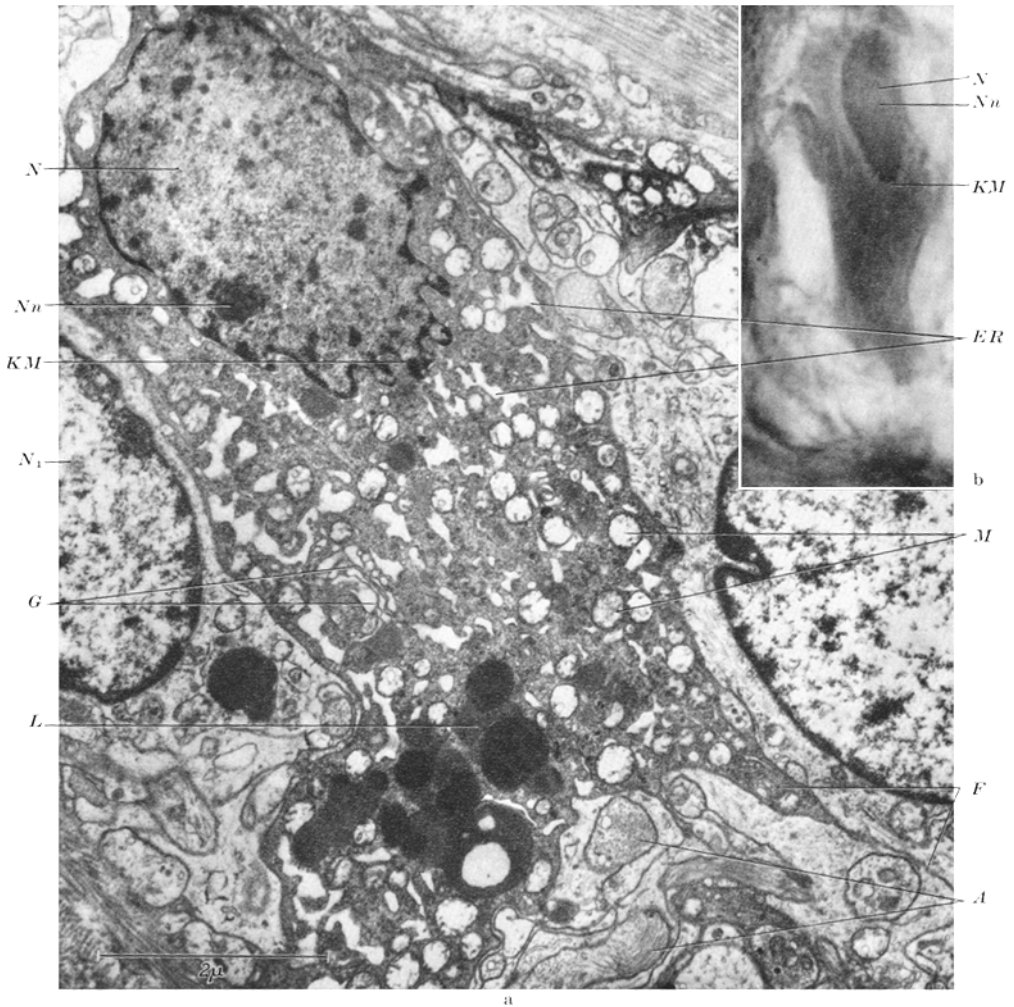


Abb. 16a u. b. Hochgradig deformierte Ganglienzellen aus dem Plexus myentericus (Auerbach) des Colon bei Colitis ulcerosa. Strukturverdichtung von Karyo- und Cytoplasma (a) entspricht der verstärkten Argyrophilie im Silberpräparat (b). Fältelung der Kernmembran (KM), Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum (ER), die im lichtmikroskopischen Bild wahrscheinlich die Netzstruktur des Cytoplasmas bedingt. Der Ganglienzellfortsatz (F) verjüngt sich kurz nach seinem Abgang aus der Ganglienzelle und obliteriert. N Nucleus, Nu Nucleolus, G vacuolig entarteter Golgi-Komplex, M vacuolisierte Mitochondrien, L Lysosome, N<sub>1</sub> Kern einer Schwannschen Zelle, A Axon. a Negativvergrößerung: 6118fach. b Negativvergrößerung: 512fach

diese extreme Erweiterung der endoplasmatischen Räume mit der lichtoptisch zu beobachtenden Vacuolisation des Ganglienzellcytoplasma identisch (Abb. 1c). Die Mitochondrien bleiben trotz ihrer starken Vacuolisation noch als solche erkennbar; gelegentlich findet sich eine Hypertrophie und Hyperplasie der Christae mitochondrales. Die Quellung

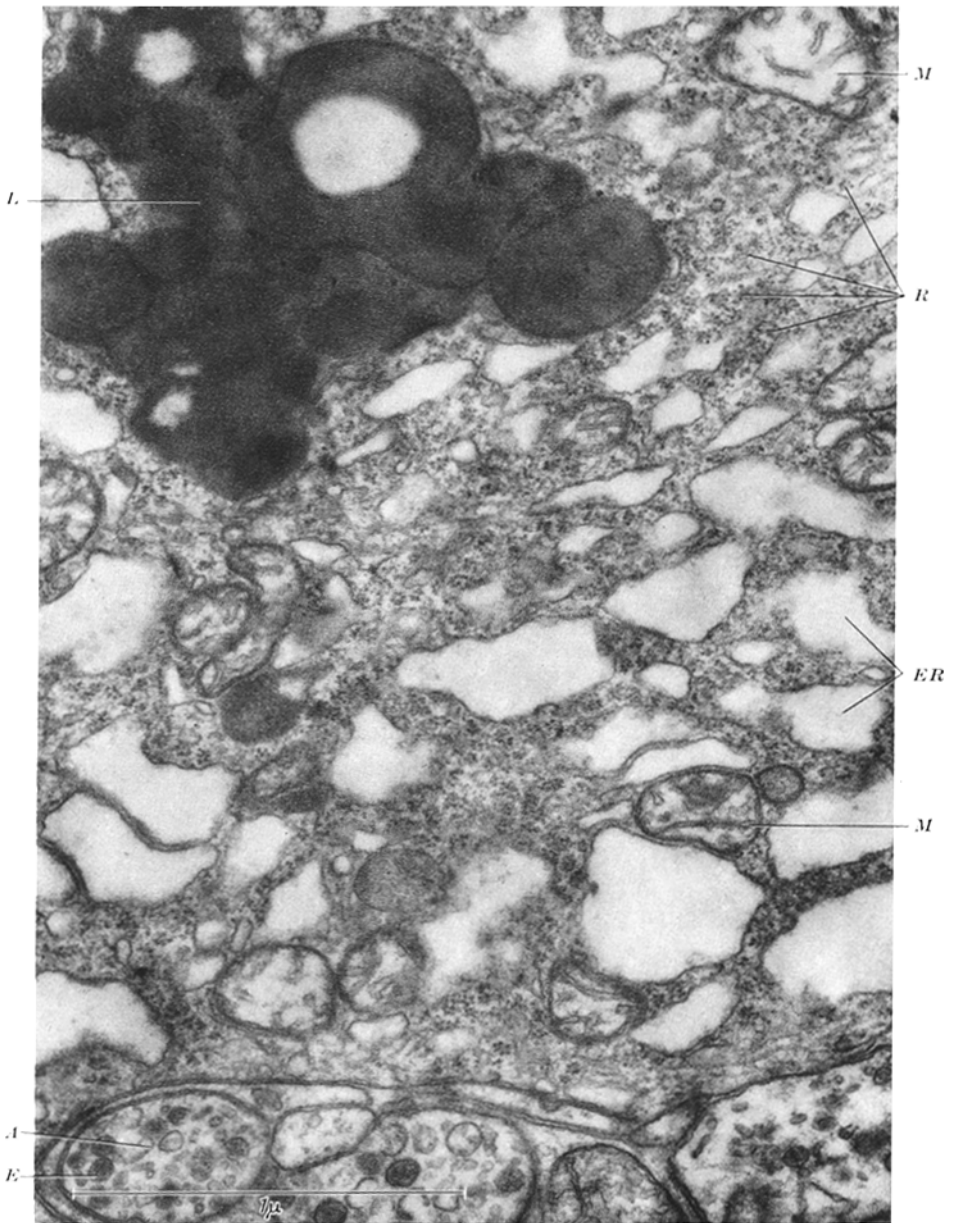


Abb. 17. Perikaryon einer hochgradig deformierten Ganglienzelle des Auerbachschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Beachte die große Anzahl der Ribosomen (*R*). Die Mitochondrien (*M*) sind weit weniger verändert als die Räume des endoplasmatischen Reticulum (*ER*).  
*L* Lysosome, *E* Elementargranula, *A* Axon. Negativvergrößerung: 20000fach

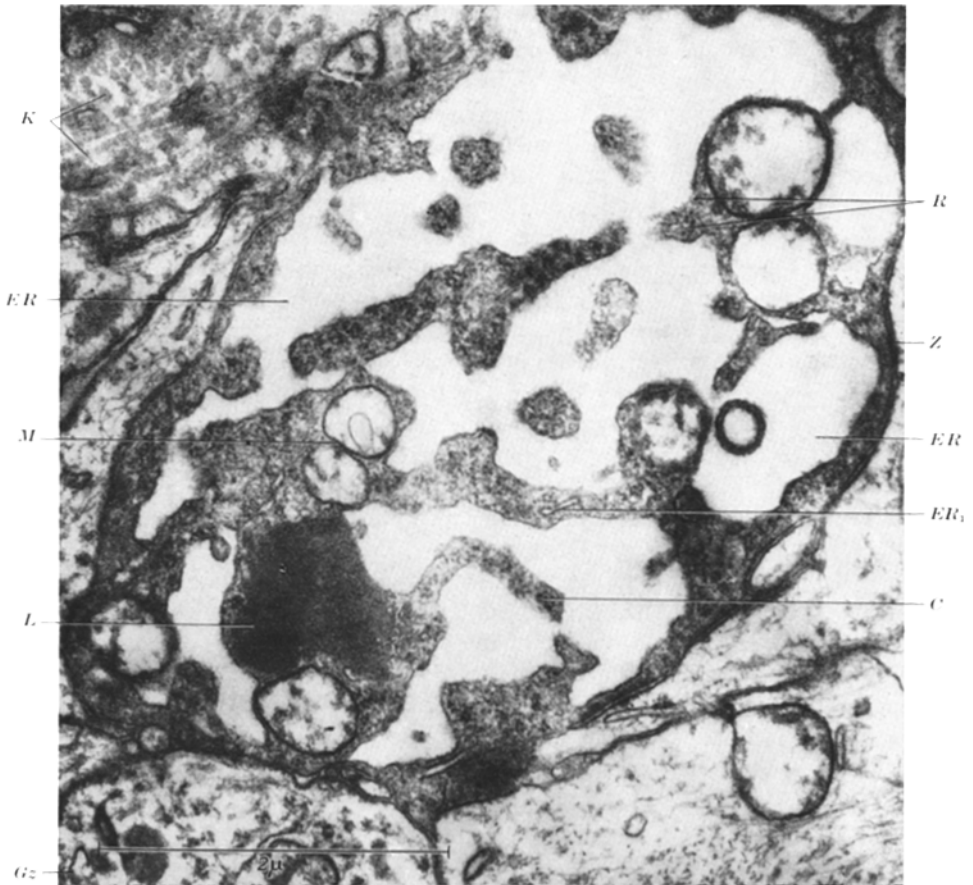


Abb. 18. Hochgradig deformierte Ganglienzelle aus dem Auerbachschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Durch die maximale Erweiterung der Räume des endoplasmatischen Reticulum (*ER*) entsteht eine Bildumkehr: zwischen den endoplasmatischen Räumen liegt nur ein spärliches cytoplasmatisches Netzwerk (*C*). *M* vacuolig entartete Mitochondrien, *ER*, wenig verändertes endoplasmatisches Reticulum, *R* Ribosome, *L* Lysosom, *Z* Zellmembran der Ganglienzelle, *Gz* Teil einer anderen Ganglienzelle mit nur wenig veränderten Strukturen, *K* kollagene Fibrillen. Negativvergrößerung: 10 924fach

der Mitochondrien erreicht nie einen solchen Grad wie beim endoplasmatischen Reticulum (Abb. 18). Veränderungen treten auch an den Ganglienzellfortsätzen auf. Da Dendriten als Ausläufer des Ganglienzellcytoplasma gelten, finden sich hier die gleichen pathologischen Erscheinungen wie im Perikaryon. Häufig obliterieren die Ganglienzellfortsätze schon nach kurzem Verlauf, wobei sich die Axonmembranen aneinanderlegen und verschmelzen (Abb. 16a). Der atrophierte Dendrit kann oft eine Strecke weit in seinem geschlängelten Verlauf verfolgt werden (Abb. 16a) und endet meist mit einer kleinen, bläschenförmigen Anschwellung. Da die

obliterierten Fortsätze der Ganglienzellen wegen ihres geringen Durchmessers von nur  $10\text{ m}\mu$  im lichtmikroskopischen Bild nicht sichtbar sind, erscheinen diese Nervenzellen im Silberpräparat ohne Fortsatz (Abb. 16b). Der Kern wird schon zu Beginn des degenerativen Prozesses in die Zellperipherie verlagert und deformiert (Abb. 15, 16 a u. b, 1 c). Die Kernmembran weist auf der dem Perikaryon zugekehrten Seite zahlreiche fingerförmige Einstülpungen auf, was schon lichtmikroskopisch nachweisbar ist. Die Kerngröße nimmt offenbar ab. Das Karyoplasma stellt sich bei diesen degenerierten Ganglienzellen weitaus elektronendichter als bei normalen Nervenzellen dar. Die größere Dichte des Kerns beruht nicht auf einer Vermehrung des sich vielfach zu „Karyosomen“ zusammenballenden Chromatins, vielmehr scheinen sich die Chromatinkörnchen in das Karyoplasma hinein aufzulösen. Auch die Kernmembran und die paranucleären Zisternen fallen unter Strukturverlust der Auflösung anheim (Abb. 19). Das Chromatin verteilt sich diffus in das an Granula reiche Cytoplasma; oft fällt es schwer, eine Begrenzung zwischen Kern und Cytoplasma aufzufinden. Am wenigsten empfindlich gegen pathologische Zellvorgänge scheinen die Lysosome zu sein.

Die Ganglienzelle erfährt bei dieser für den Auerbachschen Plexus bei der Colitis ulcerosa charakteristischen Degenerationsart eine auffallende Formveränderung. Besitzen die peripheren vegetativen Nervenzellen normalerweise eine runde bis ovale Form, so erhält die Ganglienzelle bei dem strukturverdichtenden Degenerationsprozeß ein schmales, langgestrecktes Aussehen (Abb. 15), das schon im lichtmikroskopischen Bild deutlich hervortritt (Abb. 16b). Im Extremfall resultiert als Rest der Ganglienzelle ein dünner Schlauch, dessen Zellmembran durch das angrenzende Gewebe vielfach eingebuchtet wird (Abb. 15). Die Umgebung der häufig bizarr destruierten Ganglienzellen erscheint von den pathologischen Prozessen oft völlig unbeeinflusst. In Abb. 20 liegt in nur etwa  $1500\text{ \AA}$  Abstand zu einer normalen Ganglienzelle des Auerbachschen Plexus eine auf das schwerste geschädigte, morphologisch verunstaltete Nervenzelle, ohne daß sich in der normalen Zelle die geringsten Anzeichen einer Schädigung nachweisen lassen.

Um welche Art der Zellschädigung handelt es sich bei diesen eben beschriebenen Ganglienzellveränderungen? Der Schwund der Kernmembran läßt auf einen Degenerationsvorgang schließen. Die Auflösung der Kernmembran besiegelt wahrscheinlich den Untergang der Zelle, während die destruirenden Vorgänge im Cytoplasma möglicherweise bis zu einem gewissen Grad reversibel sind. Der Grund für die Zellverformung bleibt spekulativ. Ob ein überstarker Reizzustand die degenerativen Prozesse in Gang bringt oder eine für die Colitis ulcerosa spezifische Veränderung der Ganglienzellen vorliegt, läßt sich aus den bisher erhobenen morphologischen Befunden nicht erschließen.

Über den Aufbau des Centriols in den Ganglienzellen des vegetativen Nervensystems ist in der Literatur nichts bekannt. Daher soll hier kurz

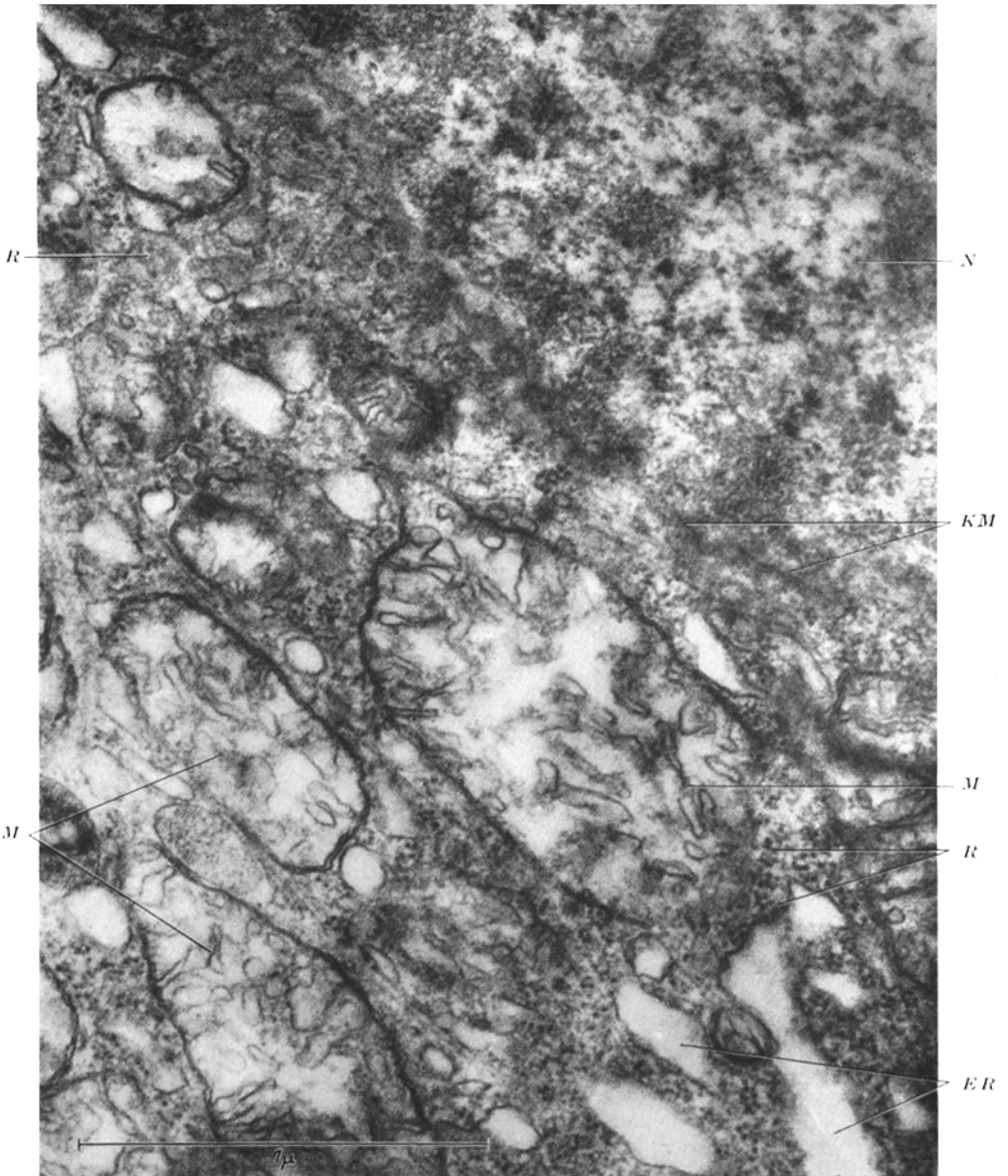


Abb. 19. Perikaryon einer hochgradig veränderten Ganglienzelle aus dem Auerbachschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Die zugrunde gehende Kernmembran ist nur noch in Resten (*KM*) nachweisbar. *M* vergrößerte Mitochondrien, die zahlreiche ungeordnete Cristae enthalten, *R* Ribosome, *ER* erweiterte Räume des endoplasmatischen Reticulum, *N* Kern der Ganglienzelle. Negativvergrößerung: 20 000fach

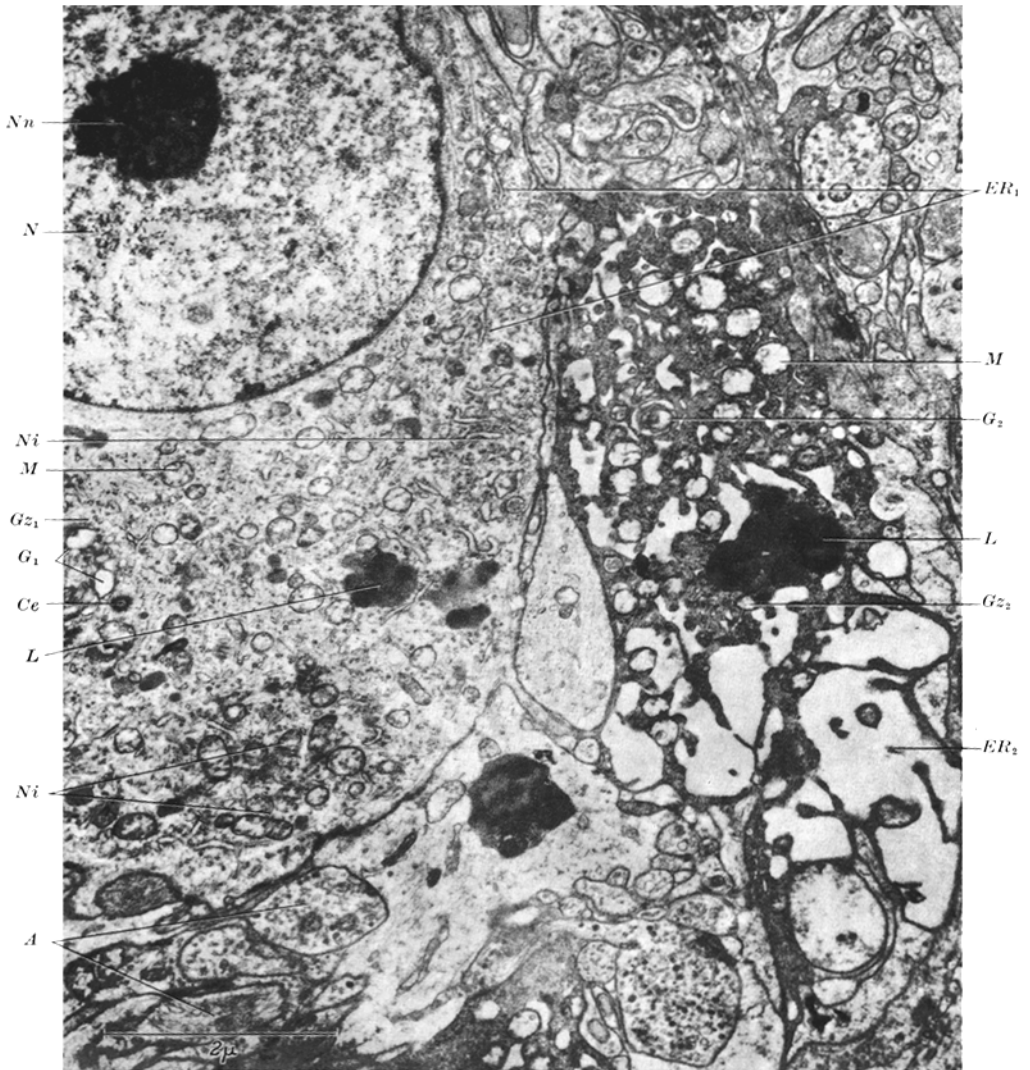


Abb. 20. Zwei Ganglienzellen aus dem Auerbachschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. *Gz<sub>1</sub>* Ganglienzelle mit normalem Aufbau der cytoplasmatischen Zellbestandteile, *Gz<sub>2</sub>* hochgradig deformierte Ganglienzelle mit maximaler Erweiterung des endoplasmatischen Reticulum (*ER<sub>2</sub>*), *M* Mitochondrien, *G<sub>1</sub>*, *G<sub>2</sub>* Golgi-Komplex, *Ni* Nissl-Körper, *L* Lysosome, *ER<sub>1</sub>* endoplasmatisches Reticulum, *N* Nucleus, *Nn* Nucleolus, *Ce* Centrosom, *A* Axon. Negativvergrößerung: 6118fach

auf die Struktur dieser Gebilde eingegangen werden. Die Centrosome stellen 1—1,5  $\mu$  lange, 100—200  $m\mu$  breite, runde, manchmal ovale osmiophile Stäbchen dar, die einen tubulären Aufbau haben (Abb. 21). Im hellen Zentrum der Centrosome finden sich zahlreiche dünne



Tubuli, die, mehr oder weniger geordnet, parallel zur Längsachse verlaufen. Das Zentrum der Centriolen wird von einem dunklen Ring umgeben, der sich aus mehreren dickwandigen 100—150 Å breiten Röhren zusammensetzt. Die Röhren sind streng parallel angeordnet (Abb. 21). Bei den zuletzt beschriebenen pyknotischen Ganglienzelldegenerationen treten als erste pathologische Merkmale dunkle Körnchen oder Bläschen im Bereich der äußeren Röhren der Centrosome auf (Abb. 21). Da die Röhren an den Stellen, wo die Körner auffindbar werden, unterbrochen sind, liegt die Annahme nahe, daß die unterschiedlich großen osmiophilen Granula durch den Zerfall der äußeren Centriolentubuli entstehen. Die Centriolen gelangen nur selten zur Beobachtung; so kann der weitere degenerative Verfall nicht verfolgt werden. Jedoch scheint die Art der Degeneration der Centriolen durch den beginnenden körnigen Zerfall der Tubuli vorherbestimmt.

c) *Beobachtungen an den Nervenfasern des Auerbachschen Plexus bei der Colitis ulcerosa.* Die Anzahl der Nervenfasern des Plexus myentericus übersteigt ähnlich wie die Menge des nervösen Materials des Plexus submucosus bei weitem das gewohnte Maß. Die Axone des Auerbachschen Plexus unterliegen den gleichen patho-morphologischen Veränderungen, wie sie für den Meissnerschen Plexus beschrieben wurden (Abb. 7b—13). Hinzu kommt eine andere Form der Degeneration, bei der die Axone in Fragmente zerfallen (Abb. 22).

Eine Fragmentation der Nervenfasern haben OHMI (1961), TAXI (1959), SZENTAGOTHAI (1964) u. a. nach Nervendurchtrennung gefunden. Dilatation der Neuriten (Abb. 9 u. 12a) und Atrophie des Neurilemm stehen nicht im Gegensatz zur Fragmentation, so paradox das erscheinen mag; TAXI (1959) fand beide Zustandsformen der Axone nach peripherer Nervendurchtrennung. Bei der Degeneration peripherer Nerven nach Durchtrennung beschreibt TAXI (1959) eine Deformierung der Schwannschen Zellen, wobei sich die Mesaxone öffnen (s. a. ROBERTSON 1958). Die gleichen Phänomene gelangen an den Nerven des Auerbachschen Plexus bei der Colitis ulcerosa zur Ausbildung.

Am Neuro-Effector-Gebiet (RUSKA u. RUSKA 1961) herrscht ein unruhiges Bild (vgl. Abb. 23a u. b). Die Membranen der an diesem Gebiet der Reizübertragung frei liegenden Axone erscheinen an manchen Stellen aufgerissen, so daß eine kommunizierende Verbindung zwischen Axoplasma und Interzellularraum resultiert (Abb. 23b). Möglicherweise können die zahlreichen fingerförmigen, in den Interzellularraum vorspringenden Ausstülpungen der Cytomembran der Muskelfasern und die vielen randständigen Pinocytosebläschen im Sarkoplasma als Beweis für einen besonders intensiven Stoffaustausch im vorliegenden Falle gelten.

Abschließend soll auf eine interessante morphologische Bildung hingewiesen werden. Im Zentrum der Abb. 24 erkennt man eine quergetroffene, an Myofilamenten reiche Muskelfaser. Ihr geringer Durch-

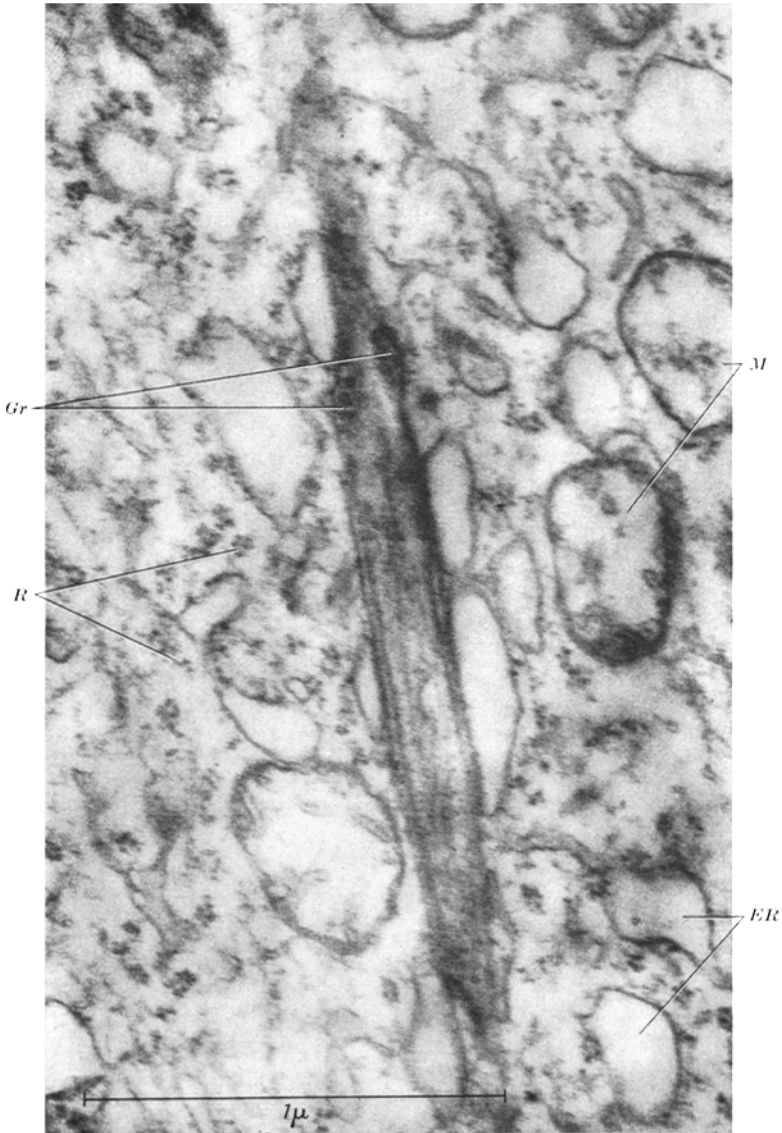


Abb. 21. Centrosom aus einer pathologisch veränderten Ganglienzelle des Auerbachschen Plexus des Colon bei Colitis ulcerosa. Beschreibung des Aufbaues s. Text. *Gr* dunkle Granula, *R* Ribosome, *M* gequollene Mitochondrien, *ER* endoplasmatisches Reticulum. Negativvergrößerung: 20 000fach

messer läßt die Frage aufkommen, ob es sich um eine besonders kleine Muskelfaser handelt oder ob im vorliegenden Fall eine der beiden zugespitzten Endabschnitte einer normal großen Faser angeschnitten



Abb. 22. Fragmentation eines Axons. Plexus myentericus (Auerbach) des Colon bei Colitis ulcerosa. *A* Axon, *Z* eingestülpte Zelloberflächenmembran der Schwannschen Zelle, *M* Mitochondrium, *t* hypertrophierte Neurotubuli. Negativvergrößerung: 20 000fach

wurde. Die Muskelfaser ist von einem breitbasigen, am apikalen Ende jedoch nur 250—1000 Å schmalen Bindegewebssaum umgeben. Der Bindegewebssaum wird nach außen durch die Cytomembran einer Schwannschen Zelle, bzw. am apikalen Ende durch das Axolemm begrenzt. An der breiten Basis stülpt sich ein Teil des Sarkolemm einer zweiten Muskelfaser in den sich verjüngenden Bindegewebszapfen. Das

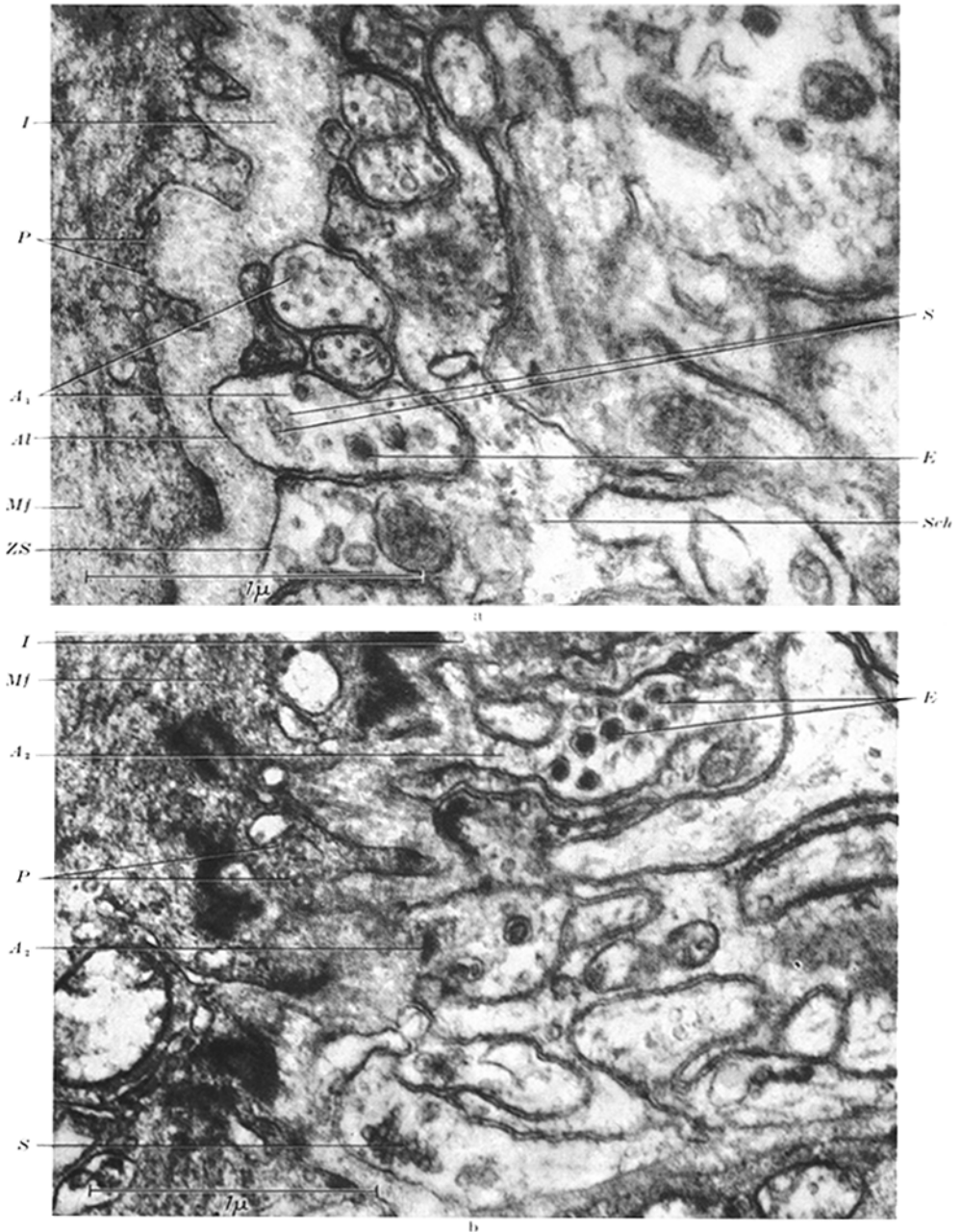


Abb. 23a u. b. „Neuro-Effector-Gebiet“. Plexus myentericus Auerbach, a) normales Colon, b) bei Colitis ulcerosa. *A<sub>1</sub>* nicht allseitig von Schwannischem Cytolemm umgebene Axone mit Elementargranula (*E*) und synaptischen Bläschen (*S*), *A<sub>2</sub>* Axone mit offener Kommunikation in den Interzellularraum, *Al* Axolemm, *Sch* Schwannisches Zellecytoplasma, *I* Interzellularspalt, *ZS* Cytolemm der Schwannschen Zelle, *Mf* glatte Muskelfaser, *P* Pinocytosebläschen. Negativvergrößerung: 20 000fach



Abb. 24. Zirkulär angeordnete Axone (*A*) um eine glatte Muskelfaser (*Mf*<sub>1</sub>). Plexus myentericus (Auerbach) des Colon bei Colitis ulcerosa. *Mf*<sub>2</sub> glatte Muskelfaser, arm an Myofilamenten, *N* Kern der glatten Muskelfaser, *Mf*<sub>3</sub> glatte Muskelfaser, *M* Mitochondrium, *S* synaptische Bläschen, *At* unterbrochene und dislocierte Axonmembran, *t* Neurotubuli, *L* Lyso-som, *K* kollagene Fibrillen. Negativvergrößerung: 8000fach

kernahe Sarkoplasma dieser Muskelzelle enthält nur wenig Myofilamente. Die Schwannsche Zelle und die Nervenfasern legen sich schalen-

artig um die schmale Muskelfaser. Da am apikalen Pol die mit synaptischen Bläschen angefüllten Nervenfasern bis auf einen schmalen Spalt-raum dicht an die Muskelzelle heranreichen, muß es sich um eine „Neuro-Effector-Verbindung“ (RUSKA u. RUSKA 1961) handeln. Das morphologische Bild ähnelt in seinem Prinzip den in der quergestreiften Muskulatur zu beobachtenden Muskelspindeln. Ob im vorliegenden Fall eine besondere Art der Neuro-Effector-Verbindung gefunden wurde, oder ob ein rein durch die Vermehrung des nervösen Materials bei der Colitis ulcerosa erklärbarer Zufallsbefund vorliegt, läßt sich nicht beantworten. YAMAMOTO (1960) hat in seiner Abb. 11 am normalen menschlichen Auerbachschen Plexus möglicherweise mit dem hier beschriebenen Befund vergleichbares beobachtet. Als pathologisches Zeichen kann das Einreißen der Axonmembranen gedeutet werden, wobei es an verschiedenen Stellen zu einer Dislokation der membranösen Bruchenden kommt. Eine prä- oder postfixative Artefaktbildung ist dabei nicht auszuschließen.

Die Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus sowie die Masse der hyperplastischen Nervenformation des Plexus myentericus unterliegen bei der Colitis ulcerosa den gleichen Veränderungen wie die entsprechenden Gebilde des Plexus submucosus. Bei einer nur dem Plexus myentericus vorbehaltenen Degenerationsform kommt es zu einer Strukturverdichtung im Cyto- und Karyoplasma. Die Räume des endoplasmatischen Reticulum erweitern sich maximal, so daß eine bizarre Deformierung der Zelle resultiert. Nach Auflösung der Kernmembran scheint die Zelle der Auflösung anheim zu fallen.

#### *4. Zusammenfassende Ergebnisse der elektronenmikroskopisch faßbaren Veränderungen am vegetativen Nervensystem des Colon bei der Colitis ulcerosa*

Eine zusammenfassende Darstellung der in den vorigen Abschnitten näher beschriebenen patho-morphologischen Befunde am vegetativen Nervensystem bei der Colitis ulcerosa vermittelt die Abb. 25. Der obere Abschnitt der schematischen Zeichnung zeigt die Veränderungen, denen die Ganglienzellen bei der vorliegenden Erkrankung unterworfen sind. Neben den normalen Nervenzellen (*N*) finden sich zwei Degenerations-

---

Abb. 25. Schematische Darstellung über die Veränderungen in der Ultrastruktur des vegetativen Nervensystems des Colon bei Colitis ulcerosa

Oberer Abschnitt: Befund an den Ganglienzellen. *N* normale Ganglienzelle, *I* lytische Degeneration der Ganglienzelle, *II* Zelle mit Anzeichen einer gesteigerten Aktivität, *III* strukturverdichtende, destruirende Degenerationsform (nur im Plexus myentericus (Auerbach) zu beobachten)

Unterer Abschnitt: Befunde an den Axonen. *N* normales Axon, *I* hypertrophiertes und deformiertes Axon mit Zerfall der Neutotubuli, *III* Fragmentation des Axons, *II* nervöse Wucherung. Nähere Erläuterung s. Text

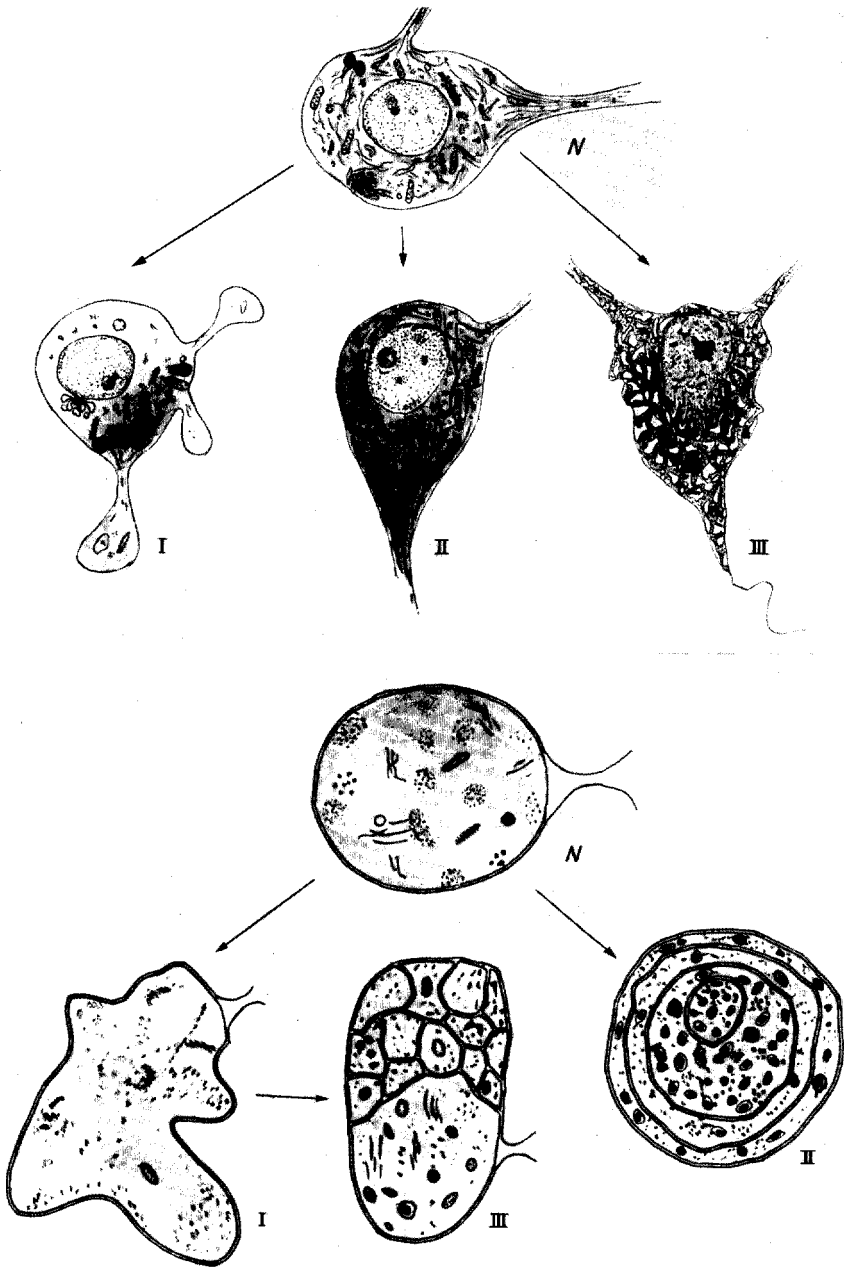


Abb. 25 (Bildunterschrift s. S. 824)

formen (*I* und *III*), von denen eine (*III*) nur im Auerbachschen Plexus angetroffen wird, die andere (*I*) sowohl im Plexus submucosus als auch im Plexus myentericus zu finden ist.

Die mit *I* bezeichnete Degenerationsform zeichnet sich durch Schwund (Lyse) der corpusculären Cytoplasmabestandteile aus. Die Ganglienzellfortsätze erfahren kurz nach ihrem Abgang eine Unterbrechung in ihrem Verlauf, wobei das Stumpfende keulenförmig anschwillt (Abb. 2—6).

Die in der schematischen Darstellung mit *III* bezeichnete, nur dem Plexus Auerbachii eigene Form der Zelldegeneration beginnt mit einer Strukturverdichtung und verstärkter Osmiophilie von Cyto- und Karyoplasma. Der in die Zellperipherie verlagerte Zellkern erfährt durch das sich faltende Karyolemm und den stark destruierten Ganglienzelleib eine längliche Verformung. Unter Verlust der Kernmembran scheint sich der Kern aufzulösen. Das endoplasmatische Reticulum schwillt maximal an (s. Abb. 18). Die Ganglienzellfortsätze obliterieren zu feinen Fäden, die unter dem Auflösungsvermögen des Lichtmikroskops liegen (Abb. 15—20).

Neben diesen beiden Degenerationsformen finden sich Ganglienzellen, bei denen eine Hypertrophie und Hyperplasie der Neurotubuli im Vordergrund stehen. Diese in dem Schema mit *II* bezeichnete Veränderung der normalen Ganglienzellstruktur kann am ehesten im Sinne einer verstärkten Aktivität der betroffenen Zellen gedeutet werden (Abb. 7b).

Der untere Abschnitt der schematischen Zeichnung zeigt bei derselben Erkrankung die Veränderungen der Nervenfasern. Das normale Axon mit Mesaxon wurde mit *N* bezeichnet.

Axon *I* ist durch bizarre Deformierung gekennzeichnet, die durch ungleichmäßige Hypertrophie der Faser und Atrophie zweier trennender Axolemma entsteht. Die Neurotubuli zerfallen und verbacken zu kleinen Konglomeraten (Abb. 9—12).

Diese Verformung des Axons (*I*) stellt wahrscheinlich die Vorstufe der Fragmentation dar (*III*), im Schema durch die Pfeilrichtung angedeutet (Abb. 22).

Als eine Wucherung des nervösen Gewebes muß der in *II* dargestellte Axonquerschnitt gedeutet werden. Es handelt sich nicht um eine lockere Markscheidenbildung sondern um „Nervenfasern in Nervenfasern“, da die interlamellären Spalträume mit den für das Axoplasma charakteristischen Elementargranula und synaptischen Bläschen angefüllt sind. Möglicherweise kann man das in *II* dargestellte Gebilde als Fortsatz der im oberen Bildabschnitt mit *II* bezeichneten Ganglienzelle mit Anzeichen einer gesteigerten Aktivität auffassen (Abb. 13).

#### D. Diskussion

Bei der Auslegung der elektronenmikroskopischen Befunde steht als wichtigste Frage die mögliche Artefaktnatur der geschilderten Verände-



rungen im Vordergrund. ANDRES hat (1963) die Möglichkeiten einer artifiziellen Schädigung durch präparative und fixative Behandlung bei den Spinalganglien dargelegt. Der Autor spricht von einer artifiziell-toxischen Schädigung, wenn es infolge zu niedriger Konzentration des Fixierungsmittels und der Puffersubstanz zu einer „Giftwirkung“ auf das Gewebe kommt. In diesem Fall wird das Cytoplasma von größeren Bläschen durchsetzt; im Kern findet eine Strukturverdichtung statt. Die zahlreichen Cytoplasmavacuolen dellen den Kern an vielen Stellen ein. Die vacuoläre Auftreibung der Cytoplasmaräume erfolgt auf Kosten des Neuroplasmas, welches dadurch ebenfalls eine Strukturverdichtung erfährt. Eine artifizielle Schädigung kann nach mechanischer Zellverletzung durch die Präparationstechnik im gleichen Umfang wie bei falscher Fixation beobachtet werden (ANDRES 1963).

Die Veränderungen an den Ganglienzellen bei falscher Fixation und mechanischer Zellverletzung sehen den bei der Colitis ulcerosa am vegetativen Nervensystem erhobenen Befunden ähnlich. Aus der Morphologie heraus erscheint eine Unterscheidung zwischen artifizieller und krankheitsbedingter Schädigung des Nervengewebes schwer möglich. Gegen eine artifiziell bedingte Veränderung an den Ganglienzellen des Colon bei der Colitis ulcerosa sprechen folgende Tatsachen:

1. Die  $\frac{1}{2}$ —1 mm<sup>2</sup> großen Gewebsblöckchen wurden nicht nur in 1% Osmiumtetroxyd, sondern auch mit einer 6,25% Glutaraldehydlösung fixiert. Letztere Flüssigkeit besitzt eine bessere Durchdringungsfähigkeit für Gewebe als Osmiumtetroxyd. Trotzdem stellen sich bei beiden Fixationsmethoden dieselben Formveränderungen der Ganglienzellen in gleicher Ausprägung ein. 2. Die Strukturumwandlung der nervösen Zellen ist im gleichen Ausmaß an der Oberfläche wie in tieferen Abschnitten eines Blöckchens anzutreffen. 3. Das „normale“ Vergleichsmaterial wurde denselben Fixationslösungen unter gleichen Bedingungen ausgesetzt. Bei der Annahme einer artifiziell-toxischen Schädigung müßten beim Normalgewebe die gleichen Strukturveränderungen auftreten wie bei der Colitis ulcerosa. An den Ganglienzellen der „normalen“ Gewebsblöcke waren bis auf die Mitochondrientransformationen, die unten besprochen werden, nicht die geringsten pathologischen Merkmale auffindbar. Auch eine präparationsbedingte, mechanische Zellschädigung spielt für die Beurteilung im vorliegenden Fall keine Rolle, da sowohl das normale Material als auch das Gewebe bei der Colitis ulcerosa denselben präparatorischen Bedingungen unterworfen wurde.

Zu den artifiziellen Schädigungen der Zelle gehört die Autolyse. ANDRES (1963) fand bei den Spinalganglien bereits 20 min nach dem Tode erste Anzeichen einer Zelldestruktion. Nach PALADE (1955) sollen an den Ganglienzellen des Zentralnervensystems unmittelbar nach Unterbrechung der Blutzirkulation schwere vacuoläre Veränderungen am endo-

plasmatischen Reticulum auftreten. Wie in der Befundbesprechung angedeutet, war bei der operativen Entfernung des erkrankten Gewebsabschnittes der betreffende Darmanteil ca. 20 min von der Blutzirkulation abgeschnitten, ehe das Untersuchungsmaterial endgültig entnommen und der Fixationslösung zugeführt werden konnte. PRIBOR (1956) zeigt, daß die vegetativen Nervenzellen noch mehrere Stunden post mortem ein normales Erscheinungsbild aufweisen. CAESAR (1962, nach ANDRES) fand erst 1½ Std nach der Blutunterbrechung elektronenoptisch faßbare autolytische Veränderungen an den peripheren Ganglienzellen. Die Aktivität zahlreicher Fermente bleibt nach Untersuchungen von LAZARUS, WALLACE, EDGAR u. VOLK (1962) noch 4 Std post mortem in Ganglienzellen nachweisbar. Aus diesen Untersuchungen schließt ANDRES (1963), daß die peripheren Ganglien gegen Anoxämie unempfindlicher zu sein scheinen als die Nervenzellen des Zentralnervensystems. Eine ballonartige Aufquellung der Mitochondrien mit Schrumpfen der Cristae mitochondriales gehört zu den ersten Anzeichen einer anoxämischen Schädigung. Da eine Mitochondrientransformation sowohl bei dem Gewebe der Colitis ulcerosa als auch im normalen Vergleichsmaterial aufzufinden war, ist trotz der gegenteiligen Beobachtungen von PRIBOR und CAESAR eine anoxämische Schädigung als einzige sich anbietende Erklärung ursächlich anzunehmen. Jedoch sei bemerkt, daß DE ROBERTIS (1958) die gleichen Deformierungen der Mitochondrien nach überdimensionaler Reizung der Axone sah; dieselben Befunde erhob HARTMANN (1956) an Mitochondrien der motorischen Nervenzellen nach Cortisongabe.

Ein Vergleich zwischen den lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch erhobenen Befunden am vegetativen Nervensystem bei der Colitis ulcerosa des Menschen zeigt bedeutungsvolle Übereinstimmungen in zahlreichen Punkten.

An den Ganglienzellen des Plexus myentericus kann lichtmikroskopisch eine weitaus größere Anzahl pathologischer Nervenzellen als im Plexus submucosus beobachtet werden. In einer nur dem Auerbachschen Plexus eigenen Degenerationsform finden sich Ganglienzellen unterschiedlicher Imprägnierbarkeit. Die mit der Silbertechnik tiefschwarz imprägnierten Ganglienzellen weisen eine starke Deformierung auf (s. Abb. 1 c u. 16 b). Der Kern dieser Zellen stellt sich verwaschen und unregelmäßig geformt dar (Abb. 1 c). Die Beschreibung der nervösen Gebilde stimmt mit den elektronenmikroskopisch erhobenen Befunden in Abb. 15 bis 20 genau überein. Durch diese Identifizierung der Zellen vermag die Elektronenmikroskopie einige Hypothesen, die sich an diese deformierten Gebilde anknüpfen, aufzuklären. So wurde von STANGE u. DRESCHER (1954) eine vermehrte neurosekretorische Tätigkeit der Ganglienzellen mit vacuoligem Cytoplasma angenommen. Die Elektronenmikroskopie identifiziert die Vacuolen als maximale Quellung der Räume

des endoplasmatischen Reticulum (vgl. Abb. 1 c u. 18). Es handelt sich eindeutig um einen degenerativen Vorgang. Auch die Lücken um die atrophischen Ganglienzellen, in denen manche Autoren ebenfalls eine Ansammlung von Neurosekret vermuten, erweisen sich elektronenmikroskopisch als starke Anschwellungen der um die Ganglienzellen gelegenen Axone (Abb. 15). Es wurde darauf hingewiesen, daß es sich bei den an den Nervenfasern zu beobachtenden Vacuolen um lokale Axonschwellungen handelt. Auf den detaillierten Vergleich zwischen den lichtmikroskopisch mit der Silber-Imprägnationsmethode dargestellten Nerven und den elektronenoptischen Ergebnissen am Nervensystem wird anderenorts eingegangen werden. Jedenfalls ergeben die vergleichenden pathomorphologischen Untersuchungen am vegetativen Nervensystem des Colon eine weitaus größere Übereinstimmung zwischen elektronenmikroskopisch und lichtmikroskopisch erhobenen Befunden als bisher angenommen wurde.

Die von ORF (1965) bei der Colitis ulcerosa beschriebenen Neurome sind mit den elektronenoptisch gefundenen Neurombildungen nicht identisch. Während sich die lichtoptischen Gebilde wegen der mangelnden Übersicht im Elektronenmikroskop nicht aufzeigen lassen, können die elektronenmikroskopisch beschriebenen Neurome wegen des Mangels an Auflösungsvermögen im Lichtmikroskop nicht nachgewiesen werden. Die Anschauung von RUSKA u. RUSKA (1961) „für die Ausbreitung des Nervensystems ist daher die Lichtmikroskopie, für den Feinbau die Elektronenmikroskopie zuständig“ findet hier eine Bestätigung. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bleiben ohne lichtmikroskopische Beobachtungen unvollständig.

### Zusammenfassung

Das Nervengewebe bei vorwiegend proliferativ abgeheilter Colitis ulcerosa zeigt eine starke Vermehrung des nervösen Materials. Die Veränderungen an den Ganglienzellen des Meissnerschen Plexus können unterteilt werden in a) degenerative Prozesse, die durch eine Lyse der corpusculären Bestandteile der Zelle gekennzeichnet sind (lytische Degenerationsform), b) produktive Prozesse, bei denen eine Hypertrophie und Hyperplasie vorwiegend der neurotubulären Zellbestandteile angeht (Zellen mit Anzeichen einer gesteigerten Aktivität).

An den Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus kommt neben den für den Meissnerschen Plexus angegebenen Zellveränderungen noch eine besondere Degenerationsform vor, die durch eine homogene Strukturverdichtung von Cyto- und Karyoplasma gekennzeichnet ist. Die Räume des endoplasmatischen Reticulum erfahren im späteren Stadium dieser Degenerationsform eine maximale Erweiterung. Die Kernmembran löst sich auf, Cytoplasma und Karyoplasma gehen ineinander über. Die Nervenzellen fallen starken destruirenden Prozessen anheim.

Die Axone zeigen lokale Anschwellungen, die das Mehrfache des Axondurchmessers erreichen, Aufreißen der Axonmembranen, Fragmentation der Nervenfasern und der Neurotubuli. Bei der Colitis ulcerosa gelangen eigentümliche Nervenformationen zur Beobachtung, die als nur elektronenmikroskopisch nachweisbare „Neurombildungen“ bezeichnet werden.

Die Untersuchungen ergeben eine weitgehende Übereinstimmung und Ergänzung zwischen lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch erhobenen Befunden.

### Summary

Where colitis ulcerosa has healed with conspicuous proliferation, a strong increase in nervous tissue is to be found. The changes in the ganglion cells of Meissner's Plexus can be classified as follows: a) degenerative processes that are marked by a lysis of the corpuscular components of the cell; b) productive processes in which hypertrophy and hyperplasia of the neurotubular cell components take place (cells with signs of an increased activity).

In the ganglion cells of Auerbach's Plexus occurs, besides the changes observed in the Meissner ganglion cells, a special form of degeneration which is characterised by a homogeneous thickening of the structure of the cytoplasm and the karyoplasm. In later stages of this form of degeneration the interstices of the endoplasmic reticulum expand to a maximum degree. The nuclear membrane dissolves and the cytoplasm and karyoplasm mingle. The nerve cells are subject to strong destructive processes.

The axons exhibit local swellings attaining a diameter many times more than that of the axon, the axon membranes break, and fragmentation of the nerve fibres (fibers) and neurotubuli occurs. In colitis ulcerosa, peculiar nerve formations become observable that only with the aid of the electron microscope can be designated as "neurom" formations.

The investigations show a substantial agreement and complementation between microscopic and electronmicroscopic findings.

### Résumé

Le tissu des nerfs chez la colite ulcéreuse guérie prolifériquement montre une forte augmentation du matériel nerveux. Les changements aux cellules ganglionnaires du Plexus Meissner peuvent être divisés en a) des procès dégénératifs, qui sont marqués par une lyse des parties corpusculaires de la cellule (Forme dégénérative lytique); b) des procès productifs, chez lesquels on trouve une Hypertrophie et une Hyperplasie surtout des parties de cellules neurotubulaires (cellules avec des symptômes d'une activité augmentée).

Aux cellules du ganglion du Plexus Auerbach se montre outre les changements des cellules du Plexus Meissner encore une dégénération spécial qui est marquée par une structure homogène condensée de cyto- et karioplasme. Les espaces du reticulum endoplasmatique reçoivent plustard un élargissement maximal. La membrane nucléaire se dissoud, cytoplasme et karioplasme s'accordent. Les cellules nerveuses échoient aux procès fortement destructifs.

Les axons montrent des gonflements locaux qui atteignent le multiple du diamètre axon, crevasse de la membrane axone, fragmentation des fibres nerveux et des neurotubuli. Chez le colite ulcéreuse on observe d'étranges formations de nerfs qui sont designées «neurome» récherché par le microscope électronique.

Les examinations prouvent un accord vaste et complément entre les constatations de la microscopie lumière et électronique.

### Literatur

- ANDRES, K. H.: Untersuchungen über morphologische Veränderungen an Spinalganglien während der retrograden Degeneration. *Z. Zellforsch.* **55**, 49—79 (1961).  
 — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über präparatorisch bedingte und postmortale Strukturveränderungen in Spinalganglienzellen. *Z. Zellforsch.* **59**, 78—115 (1963).
- ARIËNS KAPPERS, J.: A survey of different opinions relating to the structure of the peripheral autonomic nervous system. *Acta neuroveg.* (Wien) **26**, 145—174 (1964).
- BARGMANN, W., u. A. KNOOP: Elektronenmikroskopische Beobachtungen an der Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.* **46**, 242—251 (1957).  
 — — Vakuolenbildung und Mitochondrien. *Z. Zellforsch.* **51**, 456—466 (1960).
- BAUD, C. A.: The ultrastructure of nerve cell. *J. anat. Soc. India* **6**, 59—62 (1957).
- BISCOL, DE, G.: Über pathologische Veränderungen am Auerbachschen Plexus bei Megacolon. *Z. Zellforsch.* **34**, 141 (1948/49).
- BRAUN, H.: Elektronenoptische Untersuchungen an Zellen des Dünndarmepithels nach Röntgenbestrahlung. *Exp. Cell Res.* **20**, 267—276 (1960).
- BREEMEN, V. L., VAN, E. ANDERSON, and J. F. REGER: An attempt to determine the origin of synaptic vesicles. *Exp. Cell Res. Suppl.* **5**, 153—167 (1958).
- BRETTSCHEIDER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an marklosen Nervenfasern. *Verh. anat. Ges. (Zürich)*, **56**, 166—179 (1959).  
 — Über die Endigungsweise peripherer vegetativer Nervenfasern. *Z. Zellforsch.* **51**, 444—455 (1960).
- CAESAR, R., A. G. EDWARDS, and H. RUSKA: Architecture and nerve supply of mammalian smooth muscle tissue. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 867—878 (1957).
- CAUSEY, G., and H. HOFFMANN: The ultrastructure of the synaptic area in the superior cervical ganglion. *J. Anat. (Lond.)* **90**, 502—507 (1956).  
 — The relation between the Schwann cell and the axon in peripheral nerves. *J. Anat. (Lond.)* **90**, 1—4 (1956).
- CORONINI, C., W. COVAC u. G. LASSMANN: Die neurogene Appendicopathie, ein vegetativer Test für Klinik und Pathologie. *Acta neuroveg.* (Wien) **16**, 250—276 (1957).
- ELEVIN, L.-G.: The ultrastructure of unmyelinated fibres in the splenic nerve of cat. *J. Ultrastruct. Res.* **1**, 428—454 (1958).

- ELFVIN, L.-G.: Electron microscopic investigation of the plasmamembrane and myelin sheath of autonomic nerve fibres in the cat. *J. Ultrastruct. Res.* **5**, 388—407 (1961a).
- Electron microscopic investigation of filament structures in unmyelinated fibres of cat splenic nerve. *J. Ultrastruct. Res.* **5**, 51—64 (1961b).
- Electron microscopic studies on the effect of anisotonic solutions on the structure of unmyelinated splenic nerve fibres of the cat. *J. Ultrastruct. Res.* **7**, 1—38 (1962).
- ESTABLE, CL., W. ACOSTA-FERRERIA, and J. R. SOTELO: An electron microscope study of the regenerating nerve fibres. *Z. Zellforsch.* **46**: 387—399 (1957).
- FERNANDEZ-MORAN, H.: The submicroscopic organization of vertebrate nerve fibres. An electron microscope study of myelinated and unmyelinated nerve fibres. *Exp. Cell Res.* **3**, 282—359 (1952).
- Electron microscopy of nervous tissue in metabolism of the nervous system. Edited by Derik Richter: 1—34. London: Pergamon-Press 1957.
- FRANK, K., and M.G.F. FUORTES: Presynaptic and postsynaptic inhibitions of monosynaptic reflexes. *Fed. Proc.* **16**, 39—40 (1957).
- GANSLER, H.: Beitrag zur Ultrastruktur der marklosen Nervenfasern. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41**, 345—351 (1957).
- Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Innervation der glatten Muskulatur. *Acta neuroveg.* (Wien) **22**, 192—211 (1961).
- GASSER, H. S.: Olfactory nerve fibers. *J. gen. Physiol.* **20**, 473—496 (1956).
- GEREN, B. B.: The formation from the Schwann cell surface of myelin in the peripheral nerve of chick embryo. *Exp. Cell Res.* **7**, 558—562 (1954).
- GLIMSTEDT, G., and G. WOHLFART: Electron microscopic studies on peripheral nerve regeneration. *Kgl. Fysiograf. Sällskap. Lund* **71**, 1—22 (1960).
- GORL, Z. M.: Electron microscopic study on the excretion of the catechol-containing droplets across the cell membranes and capillary walls. *Third Europ. Reg. Conf. Electron Microscopy 1964 B*, 493—494.
- GRAY, E. G.: Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. *J. Anat. (Lond.)* **93**, 420—433 (1959).
- A morphological basis for pre-synaptic inhibition? *Nature (Lond.)* **193**, 82—83 (1962).
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. In Veröffentlichung aus der morphologischen Pathologie, H. 67. Stuttgart: Fischer 1964.
- u. L. TAFURI: Elektronenoptische Untersuchungen über die Feinstruktur des Plexus myentericus (Auerbach) im Colon des Meerschweinchens (*Cavia cobaya*). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 437—471 (1959a).
- — Elektronenoptischer Nachweis sog. neurosekretorischer Elementargranula in marklosen Nervenfasern des Plexus myentericus (Auerbach) des Meerschweinchens. *Naturwissenschaften* **46**, 332—333 (1959b).
- HAGUENAU, F., et W. BERNHARD: L'appareil de Golgi dans les cellules normales et cancéreuses de vertébrés. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **44**, 27—55 (1955).
- HARTMANN, J. F.: Electron microscopy of mitochondria in the central nervous system. *J. biophys. biochem. Cytol. Suppl.* **2**, 375—378 (1956).
- HARTMAN, R. E., R. B. W. SMITH, R. S. HARTMAN, CH. E. BUTTERWORTH jr., and J. M. MOLESWORTH: The electron microscopy of human intestinal epithelium obtained with the Crosby intestinal biopsy capsule. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 171—172 (1959).
- HARTMAN, R. S., C. E. BUTTERWORTH jr., R. E. HARTMAN, W. H. CROSBY and A. SHIRAI: An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue. *Gastroenterology* **38**, 506—516 (1960).

- HARTMAN, R. S., R. E. HARTMAN, and M. E. CONRAD: Ferritin in the human intestinal epithelium. *J. appl. Physiol.* **31**, 1841 (1960).
- HERTL, M.: Zum Nucleolus-Problem. *Z. Zellforsch.* **46**, 18—51 (1957).
- HESS, A.: The fine structure and morphological organization of nonmyelinated nerve fibres. *Proc. roy. Soc. Med.* **144**, 496—506 (1956).
- The fine structure of nerve cell and fibres, neuroglia and sheaths of the ganglion chain in the cockroach (*Periplaneta americana*). *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 731—742 (1958).
- The fine structure and morphological organization of the peripheral nerve-fibres and trunks of the cockroach (*periplaneta americana*) *Quart. J. micr. Sci.* **99**, 333—340 (1958).
- The fine structure of degenerating nerve fibres, their sheaths, and their terminations in the central nerve cord of the cockroach (*periplaneta americana*). *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 339—344 (1960).
- and A. J. LANSING: The fine structure of peripheral nerve fibres. *Anat. Rec.* **117**, 175—200 (1953).
- HONJIN, R.: Ultrastructure of the nerve fibres. *Folia psychiat. neurol. jap. Suppl.* **4**, 49—50 (1956).
- On the so-called „neurofibrils“. *Folia psychiat. neurol. jap. Suppl.* **5**, 72—73 (1957).
- T. NAKAMURA, and M. IMURA: Electron microscopy of peripheral nerve fibres. III. On the axoplasmic changes during Wallerian degeneration. *Okajimas Folia anat. jap.* **33**, 131—155 (1959).
- HORSTMANN, E.: Ergebnisse und Probleme der Morphologie interneuronaler Synapsen. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 731—735 (1957).
- JABONERO, V.: Studien über die Synapsen des peripheren vegetativen Nervensystems. *Acta neuroveg. (Wien)* **27**, 101—120 (1965).
- KOELLE, G. B.: A new general concept of the neurohumeral functions of acetylcholine and acetylcholinesterase. *J. Pharm. Pharmacol.* **14**, 65—90 (1962).
- KOELLE, W. A., and G. B. KOELLE: The localization of external or functional acetylcholinesterase at the synapse of autonomic ganglia. *J. Pharmacol.* **126**, 1—8 (1959).
- LAZARUS, S., B. WALLACE, G. EDGAR, and B. VOLK: Enzyme localization in rabbit cerebellum and affect of post mortem autolysis. *J. Neurochem.* **9**, 227—232 (1962).
- LEDUC, E., W. BYCZKOWSKA-SMYK et W. BERNHARD: Essais de cytochimie ultrastructurale. Digestion par la pepsine et la trypsine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **250**, 4052—4054 (1960).
- G. DE THE et W. BERNHARD: Essais de cytochimie ultrastructurale. Digestion par la ribonuclease. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **250**, 979—981 (1960).
- LEHRER, G. M., and L. ORNSTEIN: A diazo-coupling method for the electron microscopic localization of cholinesterase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **6**, 399—404 (1955).
- MAJOROW, V. N.: Über den Aufbau der lebenden perizellulären Apparate. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **65**, 547—556 (1959).
- Neue Angaben über den Aufbau der lebenden und absterbenden Neurone sowie der interneuronalen Verbindungen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **66**, 225—235 (1960).
- MILLINGTON, P. F., and J. B. FINEAN: Electron microscope studies of the structures of the microvilli on principal epithelial cells of rat jejunum after treatment in hypo- and hypertonic saline. *J. Cell Biol.* **14**, 125—139 (1962).
- NAGY, I. Zs.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Ganglion cerebrale der Süßwassermuschel *Anodonta Cygnea*. *Third Europ. Reg. Conf. Elektron Microscopy 1964 B*, 275—276.

- NIESSING, K., u. W. VOGELL: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. *Z. Zellforsch.* **52**, 216—237 (1960).
- OHMI, S.: Electron microscopic study on Wallerian degeneration of the peripheral nerve. *Z. Zellforsch.* **54**, 39—67 (1961).
- Electron microscopy of peripheral nerve regeneration. *Z. Zellforsch.* **56**, 625—631 (1962).
- ORF, G.: Das vegetative Nervensystem bei Colitis ulcerosa. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 837-860 (1965).
- PALADE, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. *J. exp. Med.* **95**, 285—298 (1952).
- A small particulate component of the cytoplasm. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 59—68 (1955).
- Functional changes in the structure of cell components. In: *Subcellular particles*. Ed. by T. HASYASHI: p. 64—83. New York: Ronald Press 1959.
- and K. R. PORTER: Studies on the endoplasmatic reticulum. *J. exp. Med.* **100**, 641—672 (1954).
- PALAY, S. L.: On the appearance of absorbed fat droplets in the nuclear envelope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 391—392 (1960).
- and L. J. KARLIN: An electron microscopic study of the intestinal villus. I. The fasting animal. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 363—371 (1959).
- An electron microscopic study of the intestinal villus. II. The pathway of fat absorption. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 373—384 (1959).
- S. M. MCGEE-RUSSELL, S. GORDON jr., and M. A. GRILLO: Fixation of neural tissue for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxyd. *J. Cell Biol.* **12**, 385—410 (1962).
- and G. E. PALADE: A small particulate component of the cytoplasm. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 59—68 (1955).
- — The fine structure of neurons. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 69—88 (1955).
- PANNESE, E.: Observations of the morphology, submicroscopic structure and biological properties of satellite cells (S. C.) in sensory ganglia of mammals. *Z. Zellforsch.* **52**, 567—597 (1960).
- Detection of neurofilaments in the perikaryon of hypertrophic nerve cells. *J. Cell Biol.* **13**, 457—461 (1962).
- PETERS, A., and A. R. MUIR. The relationship between axons and Schwann cells during development of peripheral nerves in the rat. *Quart. J. exp. Physiol.* **44**, 117—130 (1959).
- PRIBOR, H. C.: Post mortem alterations in autonomic ganglion cells. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **15**, 79—84 (1956).
- RAISER, K. A.: Die Nervenzelle; in v. MÖLLENDORFF's Hdb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- RICHARDSON, K. C.: Electron microscope observations on Auerbach's plexus in the rabbit, with special reference to the problem of smooth muscle innervation. *Amer. J. Anat.* **103**, 99—135 (1958).
- ROBERTIS, E. DE: The nucleo-cytoplasmatic relationship and the basophilic substance (ergastoplasm) of nerve cells (electron microscope observations). *J. Histochem. Cytochem.* **2**, 341—345 (1954).
- Submicroscopic morphology and function of the synapse. *Exp. Cell Res. Suppl.* **5**, 347—369 (1958).
- and H. S. BENNETT: A submicroscopic vesicular component of Schwann cells and nerve satellite cells. *Exp. Cell Res.* **6**, 543—545 (1954).



- ROBERTIS, E. DE, and H. S. BENNETT: Some features of the submicroscopic morphology of the synapses in frog and earthworm. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 47—58 (1955).
- and A. V. FERREIRA: Submicroscopic changes of the nerve endings in the adrenal medulla after stimulation of the splanchnic nerve. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 611—620 (1957).
- ROBERTSON, J. D.: Recent electron microscope observations on the ultrastructure of the crayfish median-to-motor giant synapse. *Exp. Cell Res.* **8**, 226—229 (1955).
- The ultrastructure of a reptilian myoneuronal junction. *J. Biophys. biochem. Cytol.* **2**, 381—394 (1956).
- New observations on the ultrastructure of the membranes of frog peripheral nerve fibres. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 1043—1048 (1957).
- Structural alterations in nerve fibers produced by hypotonic and hypertonic solutions. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 349—364 (1958).
- The ultrastructure of cell membranes and their derivatives. *Biochem. Soc. Symposia* **16**, 3—43 (1959a).
- Preliminary observations on the ultrastructure of nerves of Ranvier. *Z. Zellforsch.* **50**, 553—560 (1959b).
- Electron microscopy of the motor endplate and the neuromuscular spindle. *Amer. J. phys. Med.* **39**, 1—43 (1960a).
- Myelinating and non-myelinating nerve fibres during development: a new component of the endoplasmic reticulum of Schwann cells. *J. Physiol. (Lond.)* **153**, 40—42 (1960b).
- ROSENBLUTH, J., and S. L. PALAY: The fine structure of nerve cell bodies and their myelin sheaths in the eight nerve ganglion of the goldfish. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 853—877 (1961).
- RUSKA, C.: Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhalts. I. Wasser und Natriumchlorid. *Z. Zellforsch.* **52**, 748—777 (1960).
- Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhalts. II. Wasserlösliche und grenzflächenaktive Stoffe. *Z. Zellforsch.* **53**, 867—878 (1961).
- Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhalts. V. Lipoidlösungsmittel verschiedener Wasserlöslichkeit. *Z. Zellforsch.* **56**, 762—783 (1962).
- RUSKA, H., u. C. RUSKA: Licht- und Elektronenmikroskopie des peripheren neurovegetativen Systems im Hinblick auf die Funktion. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1697—1701 u. 1770—1772 (1961).
- SCHMITT, F. O.: Axon satellite cell relationship in peripheral nerve fibres. *Exp. Cell Res. Suppl.* **5**, 33—57 (1958).
- and B. B. GEREN: The fibrous structure of the nerve axon in relation to localization of „neurotubules“. *J. exp. Med.* **91**, 499—504 (1950).
- SJÖSTRAND, F. S.: The ultrastructure of cells revealed by the electron microscope. *Int. Rev. Cytol.* **5**, 455—533 (1956).
- Fine structure of cytoplasm: the organization of membranous layers. *Rev. mod. Phys.* **31**, 301—318 (1959).
- STANGE, H. H., u. J. DRESCHER: Weitere experimentelle Beiträge zum Problem der peripheren Neurosekretion. *Zbl. Gynäk.* **76**, 697—701 (1954).
- STÖHR jr., PH: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. In: v. MÖLLENDORFFS Hdb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV/5/V. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

- SZENTAGOTHAI, J.: The structure of the autonomic interneural synapse. *Acta neuroveg.* (Wien) **26**, 338—359 (1964).
- TAFURI, W. L.: Ultrastructure of the vesicular component in the intramural nervous system of the guinea-pig's intestines. *Z. Naturforsch.* **19b**, 622—625 (1964).
- TAXI, J.: Sur la structure de plexus d'Auerbach de la souris étudiée au microscope électronique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **246**, 1922—1925 (1958).
- Recherches en vue de l'identification au microscope électronique des cellules interstitielles de Cajal. IV. Intern. Conf. Électron Microsc. S. 440—443. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- Études au microscope électronique de la dégénérescence wallerienne des fibres nerveuses amyéliniques. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **248**, 2796—2798 (1959a).
- Sur la structure des travées du plexus d'Auerbach: confrontation des données fournies par le microscope ordinaire et par le microscope électronique. *Ann. Sci. natur. Zool. Ser* **12**, 571—596 (1959b).
- Sur l'innervation des fibres musculaires lisses de l'intestin de souris. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **252**, 331—333 (1961a).
- Étude de l'ultrastructure des zones sympathiques dans les ganglions sympathiques de la grenouille. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **252**, 174—176 (1961b).
- Étude au microscope électronique de synapses ganglionnaires chez quelques vertébrés. 4th Internat. Congr. Neuropath. Edit. H. JACOB. S. 197—203. Stuttgart: Thieme 1962.
- ULE, G.: Zur Ultrastruktur der Ghost-Zellen beim experimentellen Neurolathyrismus der Ratte. *Z. Zellforsch.* **56**, 130—142 (1962).
- WILKE, G.: Elektronenmikroskopische Befunde am Nervensystem. I. Das Neuron und seine Markscheide. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **27**, 557—573 (1959).
- YAMADA, H., u. SH. MIYAKE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Nervenfasern in menschlichen Schweißdrüsen. *Z. Zellforsch.* **52**, 129—139 (1960).
- YAMAMOTO, T.: Electron microscope investigation on the relationship between the smooth muscle cell of the *Proc. vermiformis* and the autonomic peripheral nerves. *Acta neuroveg.* (Wien) **21**, 406—426 (1960).
- YASUMZUMI, C., T. SAWADA, R. SUGIHABA, G. KIRIYAMA, and M. SUGIOKA: Electron microscope researches on the ultrastructure of nucleoli in animal tissues. *Z. Zellforsch.* **48**, 10—23 (1958).
- ZACKS, S. I., and J. M. BLUMBERG: Observations on the fine structure and cytochemistry of mouse and human intercostal neuromuscular junctions. *J. biophys. biochem. Cytol.* **10**, 517—528 (1961).

Dr. EUGEN VAN DER ZYPEN, 53 Bonn-Venusberg,  
 Institut für Medizinische Parasitologie der Universität