

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Uppsala (Direktor: Prof. Dr. B. REXED)
**UNTERSUCHUNGEN ÜBER MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN
IN SPINALGANGLIEN WÄHREND DER RETROGRADEN
DEGENERATION ***

Von

K. H. ANDRES

Mit 18 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. April 1961)

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	49
II. Material und Methodik	50
III. Befunde	50
1. Phasenkontrastoptische Übersichtsuntersuchungen	50
2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Feinstruktur	55
a) Nissl-Substanz S. 55. — b) Neurofilamente und Neuroplasma S. 59. —	
c) Mitochondrien S. 59. — d) Pigmentkörnchen S. 65. — e) Golgi-Apparat	
S. 65. — f) Zellkern S. 67. — g) Satellitenhülle und Schwannsche Scheide S. 69.	
IV. Diskussion	73
Zusammenfassung	76
Literatur	77

I. Einleitung

Unsere Kenntnis über die morphologischen Veränderungen während des Ablaufs der chromatolytischen Reaktion in Nervenzellen ist in den letzten Jahren unter verschiedenen Aspekten in Übersichten zusammengefaßt worden (ALTMANN 1955, DÖRING 1955, SCHARF 1958, HILD 1959). Es liegt in der Natur der Sache, daß in den zahlreichen Arbeiten über die Chromatolyse neben dem Verhalten des Kernes in erster Linie die Umwandlung der Nissl-Substanz im Vordergrund der Betrachtung stand.

Gerade diese auffälligen, seit NISSL (1894) bekannten Umwandlungen spielen bei der Anwendung der retrograden Degeneration als neurohistologische Methode (KLEIST 1904, LUGARO 1904, WARRINGTON und GRIFFITH 1904) ein entscheidendes Kriterium. Auch die zahlreichen ultraviolett-spektrometrischen Untersuchungen an chromatolytischen Nervenzellen aus der Schule von HYDÉN (1943, 1950) sowie von GERSH und BODIAN (1943) befaßten sich vornehmlich mit Kern- und Nissl-Substanzveränderungen.

Demgegenüber liegen nur verhältnismäßig wenige Mitteilungen über Umwandlungen des Golgi-Apparates, der Neurofibrillen und des Neuroplasmas vor. Auf die mangelhafte Kenntnis über das Verhalten der Neurosomen bei chromatolytischen Reaktionen weist ALTMANN (1955) ausdrücklich hin. Ebenso HILD (1959), wenn er konstatiert, daß über die Veränderungen des Chondrioms nur wenige Ergebnisse vorlägen.

* Durchgeführt mit Unterstützung durch den Schwedischen Medizinischen Forschungsrat.

HARTMANN (1954) konnte in retrograd degenerierten Nervenzellen erstmalig elektronenmikroskopisch bestimmte Zytosomen als Mitochondrien identifizieren und damit frühere eigene Arbeiten (1948, 1949) über das Verhalten des Chondrioms während der „primären Reizung“ bestätigen. Aus technisch bedingten Mängeln mußte diese Untersuchung im übrigen aber noch unergiebig bleiben.

Über experimentell ausgelöste Veränderungen in Nissl-Schollen von Spinalganglienzellen berichten in einer elektronenmikroskopischen Studie ANDERSON und VAN BREEMEN (1958). Durch intraperitoneale Malononitril-Injektion erzeugten die Autoren bei *Rana pipiens* einen „Aufbruch“ des endoplasmatischen Retikulums. Da es bei diesen Versuchen jedoch nicht zur Auflösung der Nissl-Schollen kam und darüber hinaus HYDÉN und HARTELIUS (1949) zeigen konnten, daß Malononitril-Gaben zu einer Vermehrung der Ribonukleinsäure in Nervenzellen führen, dürfen die Befunde von ANDERSON und VAN BREEMEN wohl nur bedingt als chromatolytische Reaktion aufgefaßt werden.

Neben diesen beiden elektronenmikroskopischen Arbeiten und einer eigenen kurzen Mitteilung (ANDRES 1960) liegen zur Zeit keine weiteren Veröffentlichungen über submikroskopische Veränderungen in chromatolytischen Nervenzellen vor.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war deshalb, die morphologischen Umwandlungen von Spinalganglienzellen während des Ablaufes der retrograden Degeneration, insbesondere im Bereich der Ultrastruktur eingehend zu erfassen. Mit Hilfe präliminärer, phasenkontrastmikroskopischer Übersichtsuntersuchungen gelang es, typisch veränderte Perikarya für die Beobachtung und photographische Aufnahme im Elektronenmikroskop auszuwählen, so daß ein relativ umfangreiches Material ausgewertet werden konnte.

II. Material und Methodik

Als Untersuchungsmaterial dienten Rattenspinalganglien (L VI), deren Feinbau in einer anderen Arbeit unter Anwendung der gleichen Methodik ausführlich beschrieben worden ist (ANDRES 1961 a).

In zwei Versuchsserien wurden insgesamt 40 weibliche, 250–300 g schwere Albinoratten untersucht. In der ersten Serie erfolgte die periphere Neurotomie des N. ischiadicus dextr. etwa 2,5 cm peripher vom Austritt aus dem Wirbelkanal. Um die Anzahl der chromatolytischen Zellen zu erhöhen, wurde in der zweiten Versuchsserie außer diesem Eingriff noch die Radix dorsalis dicht vor dem Ganglion durchtrennt.

Zur Untersuchung kam ausschließlich das sechste Lumbalganglion, aus dem in der Regel der größte Anteil der sensiblen Fasern des Ischiadicus hervorgeht.

Die Ganglien wurden nach der Operation in Abständen von Stunden, Tagen, 2, 3 und 4 Wochen unter Nembutal-Narkose exstirpiert und nach Osmiumtetroxydfixierung (SjöSTRAND 1953) in N-Butylmethacrylat eingebettet.

0,5 μ dicke Ultramikrotomschnitte wurden für die phasenkontrastmikroskopischen Voruntersuchungen auf Glasobjektträger in Paraffinum liquidum eingedeckt. Zur Kontrasterhöhung der Ultradünnschnitte (300–400 Å) für die elektronenoptische Auswertung verwendete ich konzentrierte Uranylzetatlösung nach Angaben von WATSON (1958). Über nähere Einzelheiten über die in dieser Arbeit angewandten Methodik siehe ANDRES (1961 a, b).

III. Befunde

1. Phasenkontrastoptische Übersichtsuntersuchungen

Die Anwendung der neuen Methodik in der vorliegenden Untersuchung macht es notwendig, zunächst näher auf die zum großen Teil wohlbekannteren, lichtmikroskopisch in den Perikarya feststellbaren retrograden Veränderungen ein-

zugehen. Dabei sollen die von BODIAN und MELLORS (1945) für Chromatolyse-Stadien in motorischen Vorderhornzellen eingeführten Bezeichnungen über-

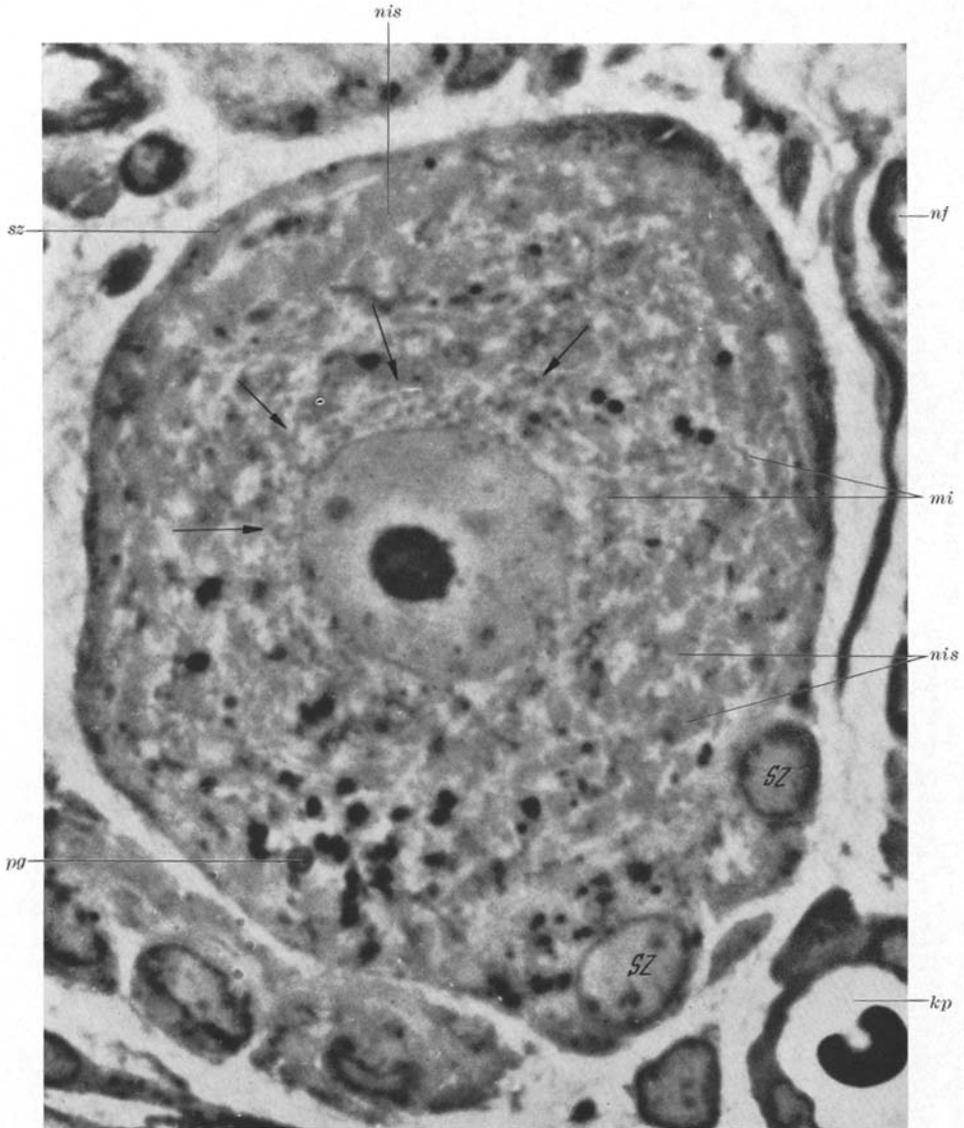


Abb. 1. Perikaryon vom Typ A₁ aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—1) der retrograden Degeneration 24 Std nach Rhizo- und Neurotomie. Initiale Tigrolyse und Mitochondrienkonzentration in der näheren Umgebung des Zellkerns (s. Pfeile). Nissl-Schollen (nis), Mitochondrien (mi), Pigmentgranula (pg), markhaltige Nervenfasern (nf), Satellitenhülle (sz), Kapillare (kp).

Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

nommen werden. Auf Grund der Verschiedenheit von Objekt und Methode ist allerdings ein direkter Vergleich der Reaktionsformen nicht immer sicher durchzuführen.

BODIAN und MELLORS unterscheiden „frühe Chromatolysen“ = (—1), „mäßige Chromatolysen“ = (—2) und „schwere Chromatolysen“ = (—3). In der Repara-

tionsphase des chromatolytischen Prozesses werden die Stadien (—2) und (—1) in umgekehrter Richtung bis zur vollständigen Restitution der Strukturverhältnisse wieder durchlaufen.



Abb. 2. Perikaryon vom Typ A₁ aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—2) der retrograden Degeneration 3 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Mäßige Tigrolyse im Innenbereich des Nervenzellkörpers, Ausbildung des Randschollenkranzes (*rsk*). Der Zellkern zeigt eine stark gefaltete Oberfläche und liegt bereits angedeutet exzentrisch. Die Satellitenhülle (*sz*) erscheint etwas verdickt und kontrastreicher als normal. Initialglomerulum (*i*). Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

In meinen osmiumtetroxydfixierten Präparaten waren bereits 24 Std post operationem in einer größeren Anzahl der Perikarya mit dem Phasenkontrastmikroskop frühe bzw. „leichte Chromatolysen“ = (—1) zu beobachten (Abb. 1).

In den betroffenen Zellen ist in der näheren Umgebung des Zellkernes eine Auflockerung der Tigris-Zeichnung eingetreten, gleichzeitig haben sich in diesem Gebiet Mitochondrien konzentriert.

Zwei Tage später zeigen zahlreiche Perikarya das Bild der „mäßigen Chromatolyse“ = (—2) (Abb. 2). In diesem Stadium ist ein wesentlicher Anteil der Nissl-Substanz in einer 4—7 μ breiten Randzone (Randschollenkranz) zusammengesintert, während in der Zellmitte zwischen kleinen Rest-Schollen verteilt Mitochondrien und Pigmentkörnchen liegen. Der Zellkern besitzt abgesehen von einer meist verstärkten Oberflächenfaltung noch die normale ovale bis runde Form. Er nimmt zwar schon seine exzentrische Stellung innerhalb der Zelle ein, liegt aber noch zentral vom Randschollenkranz. Nach kombinierter Rhizo- und Neurotomie treten neben dem Stadium (—2) vereinzelt auch „schwere Chromatolysen“ = (—3) in Erscheinung. An den folgenden Tagen nimmt dann die Anzahl der Perikarya, die diese ausgeprägte Degenerationsform zeigen, stetig zu und erreicht nach 8—10 Tagen mit 30% der Ganglienzellen das Maximum. Wie aus den Abb. 3 und 4 hervorgeht, ist der Zellkörper im Stadium (—3) gebläht und abgerundet. Der Satellitenmantel hat sich durch Proliferation und Schwellung der Gliazellen erheblich verdickt. Im Inneren der Perikarya liegen nun in großen Massen Mitochondrien und mehr oder minder reichlich Pigmentgranula. Der Zellkern nimmt die extrem exzentrische Lage innerhalb der randständigen Nissl-Substanz ein. Seine Membran ist gegen die Zellmitte hin meist abgeflacht und stark gefaltet. Der Nukleolus erscheint im Vergleich mit normalen Zellen leicht vergrößert und kontrastreicher.

Im weiteren Verlauf der retrograden Degeneration kommt es zu einer gewissen Konsolidierung der Verhältnisse. Dabei geht die initiale Zytoplasmaschwellung des Perikaryons und der Satellitenzellen zurück, so daß es zu einer Verdichtung der Zellorganellen in der Ganglienzelle sowie zur Konzentration der Zellkerne des Initialglomerulums kommt (Abb. 5).

Neben den beschriebenen typischen Chromatolyse-Stadien, die heute allgemein als Ausdruck regenerativer Vorgänge in den Nervenzellen angesehen werden, treten in einzelnen Perikarya zusätzliche Strukturveränderungen auf, die sicher regressiver Natur sind. Diese Zellalterationen zeichnen sich aus durch vakuoläre Mitochondrientransformation, schaumige Umwandlung des Randschollenkranzes sowie durch zytolytische Erscheinungen. Der Zellkern ist meist stark gebläht, enthält aber ein offensichtlich zusammengeschrumpftes Kernkörperchen. Nicht selten finden sich im Karyoplasma grobe Chromatinschollen. Die Satellitenhülle bildet nur einen schmalen, kontrastreichen Saum (Abb. 6). Da ähnliche Strukturveränderungen in toxisch geschädigten Ganglienzellen auftreten können (ANDRES 1961b), möchte ich dieses regressive Degenerationsstadium „toxische Chromatolyse“ = (—4) nennen.

Als Beispiele der Reaktionsstadien wurden bisher ausschließlich Perikarya der *Typengruppe A* (vgl. ANDRES 1961a) herangezogen, da deutliche chromatolytische Veränderungen nach kombinierter Neuro- und Rhizotomie in 85—90% der A-Perikarya auftreten. Auffallend wenig reagieren dagegen die Perikarya der *Typengruppe B*. So zeigen nach der kombinierten Axotomie nur 15% dieser Zellen typische Zeichen der „primären Reizung“. Nach alleiniger Ischiadicotomie sind von ihnen nur vereinzelte Exemplare von der Reaktion in typischer



Abb. 3. Perikaryon vom Typ A₁ aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 11 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Abrundung der Außenkontur durch Zellödem. Im Gegensatz zur schweren Chromatolyse in der Mitte des Zellkörpers ist der Randschollenkranz (*rsk*) unverändert deutlich. Der zum Zellzentrum gerichtete faltenreiche Abschnitt der Kernoberfläche (*km*) trägt eine schmale Kernkappe (*kkp*). Der Nukleolus im extrem exzentrisch liegenden Zellkern ist offensichtlich vergrößert. Infolge partieller Frakturierung erscheinen die im Zellzentrum konzentrierten Mitochondrien (*mi*) mehr granulär als fadenförmig, von den kontrastreichen Pigmentkörnchen (*pg*) sind sie gut zu unterscheiden. Die Satellitenhülle (*sz*) ist jetzt erheblich verdickt. Die Mantelzellkerne zeigen tiefe Einziehungen der Kernmembran, randständige Verdichtung des Chromatins sowie vergrößerte Nukcoli (*nk*). Bündel regenerativer Fasern (*nfb*).

Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

Weise betroffen. Einschränkend muß aber hier gesagt werden, daß leichte und mäßige Stadien der „primären Reizung“ in den Perikarya vom Typ B insbesondere von Typ B₂ nur sehr unsicher diagnostiziert werden können, da in zahlreichen B-Zellen wie bei Nervenzellen des autonomen Systems Randschollen-

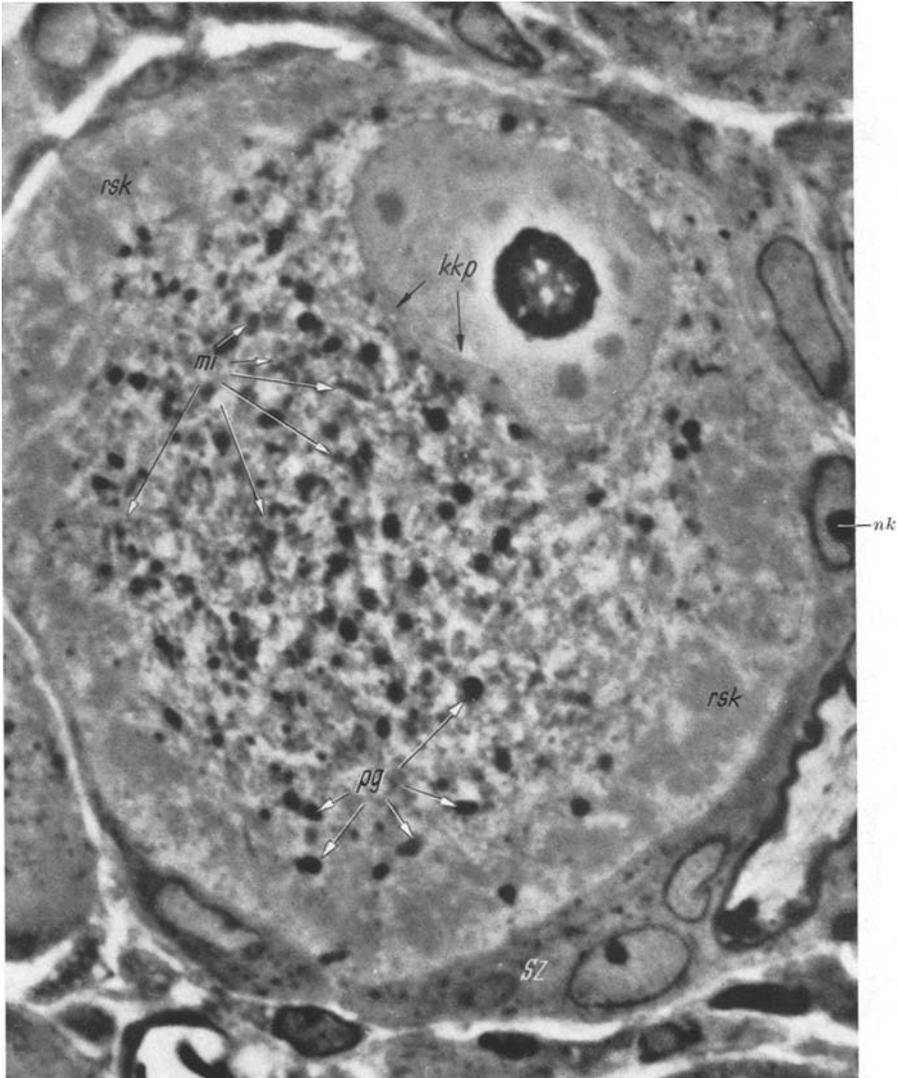


Abb. 4. Perikaryon vom Typ A, aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 11 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Der Zustand des Perikaryons entspricht etwa dem in Abb. 3. Die zahlreichen, stark vergrößerten Mitochondrien (*mi*), sind phasenkontrastoptisch nicht immer von den kontrastreicheren Pigmentkörnchen zu differenzieren. Bezeichnungen wie in Abb. 3. Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

kranzbildungen der Nissl-Substanz zum normalen Erscheinungsbild gehören. Abb. 7 zeigt ein Perikaryon vom Typ B im Stadium (—2) bis (—3) der chromatolytischen Reaktion.

2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Feinstruktur

a) **Nissl-Substanz.** Deutliche Veränderungen in der Feinstruktur der Trigoid-Schollen erfolgen erst mit der Ausbildung des *Randschollenkranzes* im Stadium (—2) bis (—3). Dabei kommt es in dem 4—7 μ breiten Saum aus Nissl-Substanz

zu einer Reduktion und Verkleinerung des ergastoplasmatischen Retikulums sowie zu einem Verlust der typischen Parallelanordnung im Spaltensystem. Die

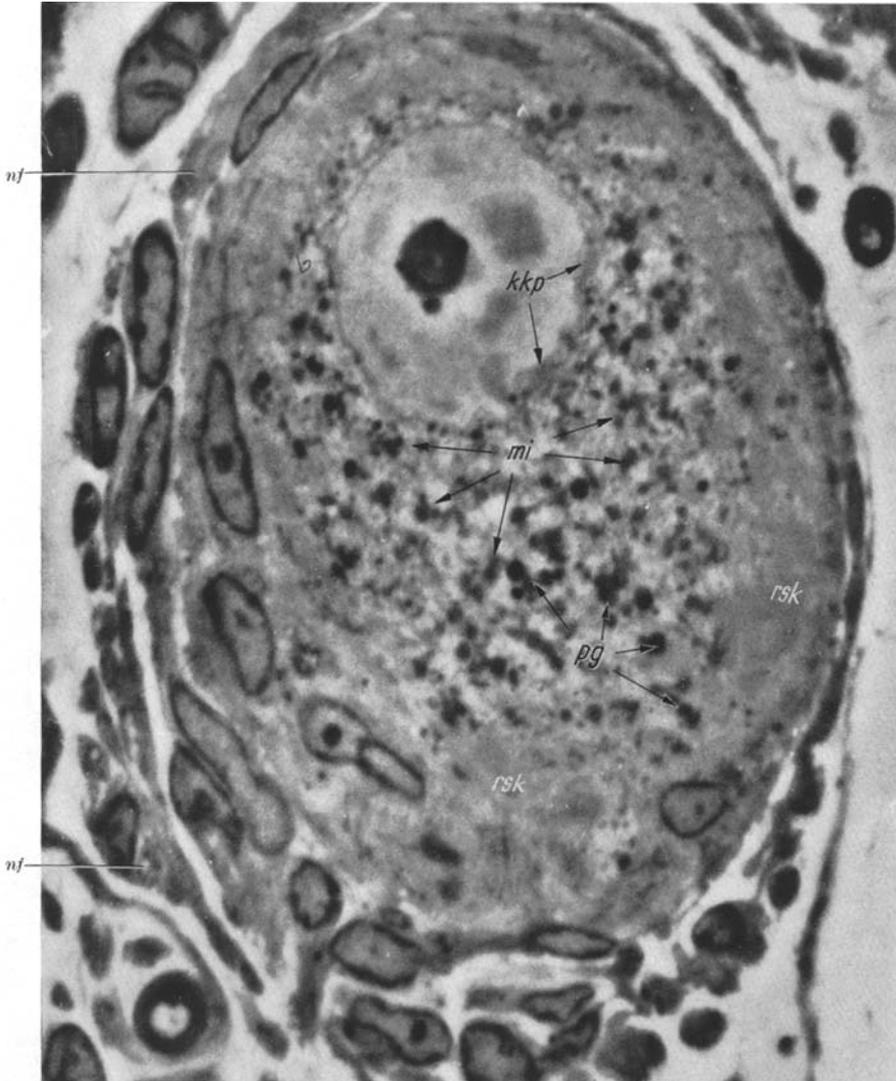


Abb. 5. Perikaryon vom Typ A, aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 22 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Durch Rückbildung des Zellödems in Perikaryon und Satellitenhülle kommt es zu einer relativen Verdichtung der Zellorganellen. Zahlreiche Einzel-elemente des Chondrioms (*mi*) sind hypertrophiert, daneben kontrastreichere Lipofuscingranula (*pg*). An der Zellperipherie ist es zu einer Vermehrung der Schwannschen Zellen gekommen, in ihrem Zytoplasma liegen kleinste Bündel regenerierender Nervenfasern (*nf*). Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

Ribosomen (RNS-Granula) neigen vermehrt zur Kondensation und bilden weniger häufig auf den Zisternenflachschnitten Ketten- und Spiralmuster. Häufiger treten aber auch an der Oberfläche der tangential im Schnitt getroffenen Ergastoplasma-Membranen Filamente und Granula kleinerer Größenordnung

(30—60 Å) in Erscheinung (Abb. 8 und 9). Ein ähnliches morphologisches Verhalten zeigen die noch im Zellzentrum verbliebenen Rest-Schollen.

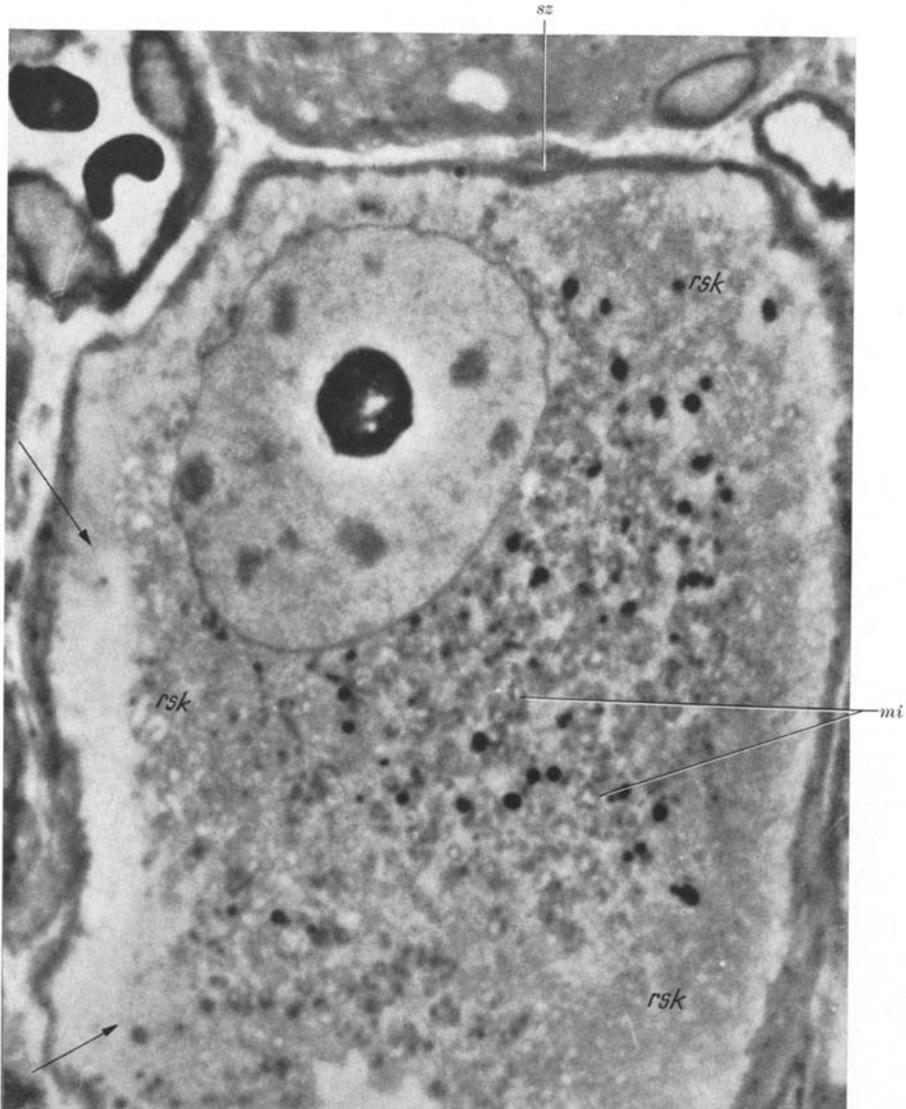


Abb. 6. Perikaryon vom Typ A_1 aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—4) der retrograden Degeneration 11 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Als Ausdruck einer „toxischen Chromatolyse“ erkennt man die schaumartige Umwandlung des Randschollenkranzes (*rsk*), die vakuoläre Mitochondrientransformation (*mi*) und die Blähung des Zellkernes. Beginnende Zytolyse (s. Pfeile), schmaler Satellitensaum (*sz*). Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 3000 ×

Im Stadium (—3) der retrograden Degeneration prägt sich dieses Bild noch stärker aus, bleibt aber sonst, zumindest in der Randzone im wesentlichen erhalten. Im Inneren der Perikarya kommt es dagegen meist zur vollständigen Disintegration der Tigroid-Schollen, so daß hier die Ribosomen, sofern sie nicht

aufgelöst werden, einzeln oder zu kleinen Gruppen gehäuft im Neuroplasma verteilt liegen (Abb. 12 und 13).

Eine Ausnahme von diesen Veränderungen machen die „Kernsieheln“ (KLEIST 1903) oder *Kernkappen*, die während der chromatolytischen Reaktion gerne der zur Zellmitte gerichteten Kernmembran aufsitzen. In ihnen bleibt



Abb. 7. Perikaryon vom Typ B, aus Spinalganglion L VI der Ratte im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 11 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Die Veränderungen sind nicht ausgeprägt wie bei den Perikarya des Typus A. Es fehlt auch die intensive Reaktion der Satellitenhülle. Der breite Randschollenkranz (*rsk*) umschließt den exzentrisch gelegenen Kern und die in der Zellmitte gruppierten Mitochondrien und Pigmentkörnchen. Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme, Vergr. 2000 ×

interessanterweise in der Regel die parallele Orientierung der Ergastoplasmaspalten erhalten (Abb. 10).

Die „toxische Chromatolyse“ (—4) führt schließlich zur hochgradigen Aufblähung des ergastoplasmatischen Kanälchennetzes der randständigen Nissl-Substanz und gelegentlich auch zu den lytischen Erscheinungen, wie sie von mir an nekrobiotisch veränderten Ganglienzellen beobachtet werden konnten (ANDRES 1961 b). Vorstufen der „toxischen Chromatolyse“ mit mäßiger Erweiterung des Kanälchensystems treten häufiger auf. Sie sind phasenkontrastoptisch aber nicht zu erkennen (Abb. 11).

Eine Abgrenzung des Stadiums (—4) gegen präparatorisch verursachte Artefakte in chromatolytischen Zellen ist nicht immer einfach. Wichtig ist bei der Beurteilung das Aussehen der Ganglienzell- und Gliazystenkerne. So lösen artifiziale Schädigungen zuerst in den Satellitenkernen eine grobschollige Ausfällung

des Chromatins aus, während das Karyoplasma in den Ganglienzellkernen meist noch feinkörnig bleibt. Im Verlauf der „toxischen Chromatolyse“ behalten die Mantelzellkerne das für die „primäre Reizung“ charakteristische Aussehen, der Kern der Nervenzelle zeigt dagegen das Bild einer groben Ausflockung des Chromatins.

b) Neurofilamente und Neuroplasma. MARINESCO (1904) und CAJAL (1928) stellten in retrograd veränderten Ganglienzellen nur einen geringgradigen Umbau der Neurofibrillen-Anordnung fest. Auch im Bereich der Ultrastruktur bleibt bei „leichten Chromatolyse“ der den Neurofibrillen entsprechende gerichtete Verlauf der Neurofilamente unverändert erhalten. Aber schon im Stadium (—2) kommt es infolge der Ausbildung des Randschollenkranzes teilweise zu einer Verdrängung der Filamente in die Zellmitte. Nach dieser Umlagerung bilden nun die Neurofilamente zwischen den Mitochondrien und den Resten der Nissl-Schollen im Zentrum des Perikaryons ein irreguläres Netzwerk (Abb. 8). Die Filamente tauchen dann im Verlauf der „schweren Chromatolyse“, vollständig in dem verdichteten, granulär und feinwabig strukturierten Neuroplasma unter (Abb. 12). Ob dieser Untergang durch eine wirkliche Auflösung der Fadenelemente oder durch eine Maskierung hervorgerufen wird, ist noch nicht zu entscheiden.

Zwei bis drei Wochen post operationem treten in den Ganglien vermehrt sog. „gefensterte Zellen“ in Erscheinung. Diese Perikarya enthalten eine oder auch mehrere große, vorwiegend innerhalb des Randschollenkranzes gelegene Vakuolen, in die kurze, wie Mikrovilli geformte Zytoplasmaausstülpungen hineinragen. Gefensterte Perikarya kommen bekanntlich auch in normalen Spinalganglien vor. Bei einem Teil dieser Befunde handelt es sich wahrscheinlich um Spätstadien solitärer chromatolytischer Prozesse, wie an dem von mir abgebildeten Beispiel zu erkennen ist (vgl. ANDRES 1961a).

e) Mitochondrien. Die Aussagen über das topographische Verhalten des Chondrioms während der chromatolytischen Reaktion, die ich bereits in der Darstellung der Übersichtsbefunde gemacht habe, entsprechen den an denselben Präparaten gemachten Beobachtungen im Elektronenmikroskop.

Eine normalerweise schon vorhandene Polymorphie des Chondrioms, die ich besonders in den Perikarya vom Typ A feststellen konnte (ANDRES 1961a), ist im Stadium (—2) und (—3) in verstärktem Maße ausgeprägt. Neben bis zu 1,5 und 2 μ großen plumpen Mitochondrien finden sich vielfach gewundene, oft sehr dünne Fäden mit Querdurchmessern von einigen hundert Millimikron, daneben auch häufig kürzere bizarre Formen und kleinste dicht strukturierte Elemente, die an die von ROULLIER und BERNHARD (1956) beschriebenen „Mikrobodies“ erinnern. Die Ausbildung der Cristae mitochondriales ist in der Regel sehr deutlich (Abb. 12 und 13). Mit zunehmender Zeit nach der Axotomie scheint die Anzahl der großen mehr abgerundet konfigurierten Mitochondrien reichlicher zu werden. Doch trifft man sehr große Exemplare häufig auch schon in leichten und mäßigen Frühstadien der Chromatolyse an. In solchen Fällen dürfte es sich um jene Perikarya vom Typ A handeln, die schon normalerweise zahlreiche große Mitochondrien haben.

Die häufiger diskutierte Frage, ob es während der retrograden Degeneration in Nervenzellen zu einer Vermehrung der Mitochondrien kommt, scheint mir

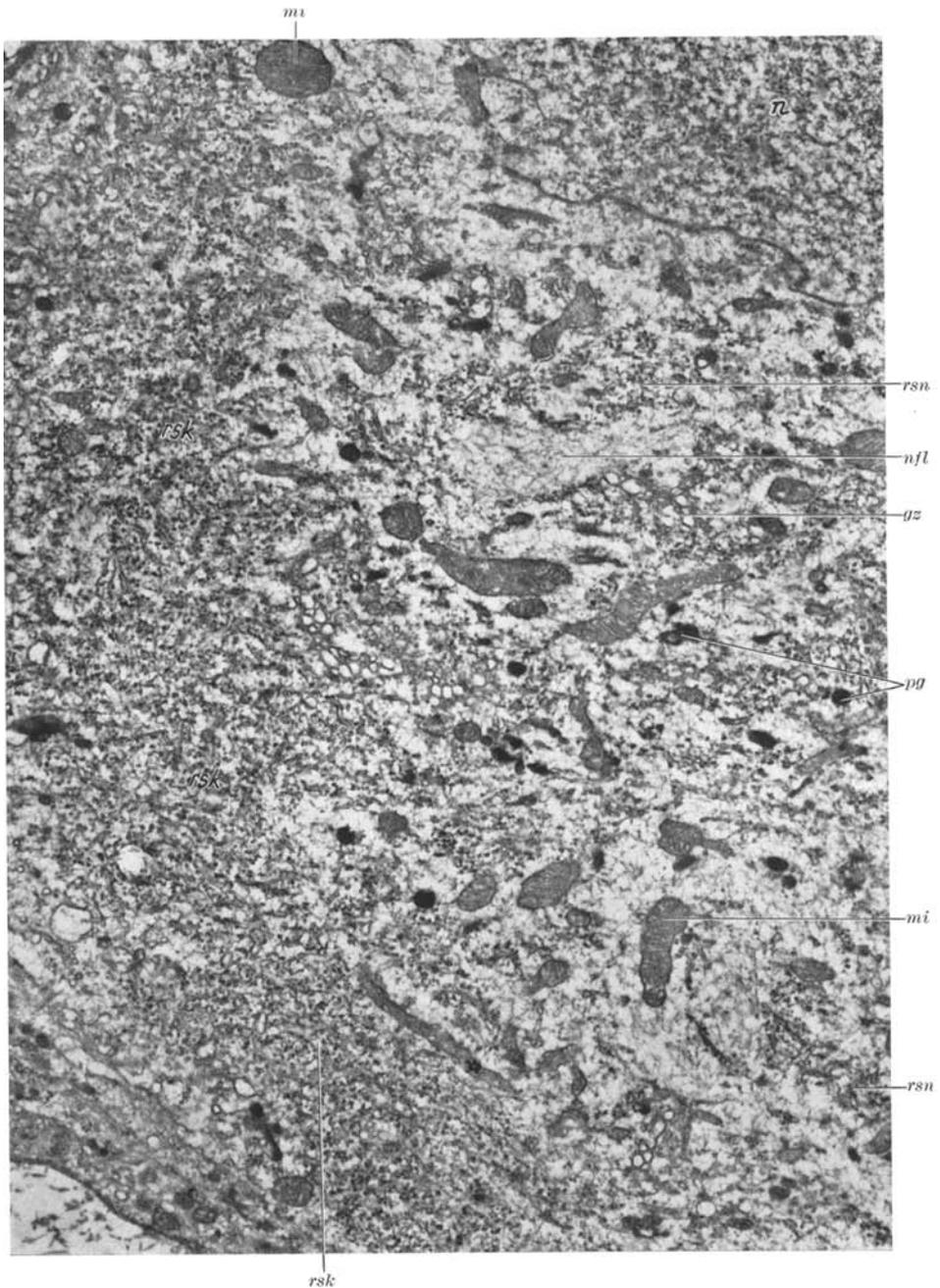


Abb. 8. Ausschnitt aus einem sensiblen Perikaryon vom Typ A_1 der Ratte im Stadium (—2) bis (—3) der retrograden Degeneration 6 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Die Nissl-Substanz ist überwiegend randständig (*rsk*). Daneben finden sich aber auch noch Restschollen (*rsn*) im Zellzentrum zwischen großen Mitochondrien (*mi*) und meist vakuolär veränderten Golgi-Zonen (*gz*). Die Pigmentkörnchen (*pg*) sind relativ klein. Neurofilamente liegen in regelmäßig netzartiger Anordnung (*nfl*). Links unten und oben Anschnitt der Satellitenhülle, oben rechts Zellkern mit faltiger Kernmembran.
Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 8200 \times

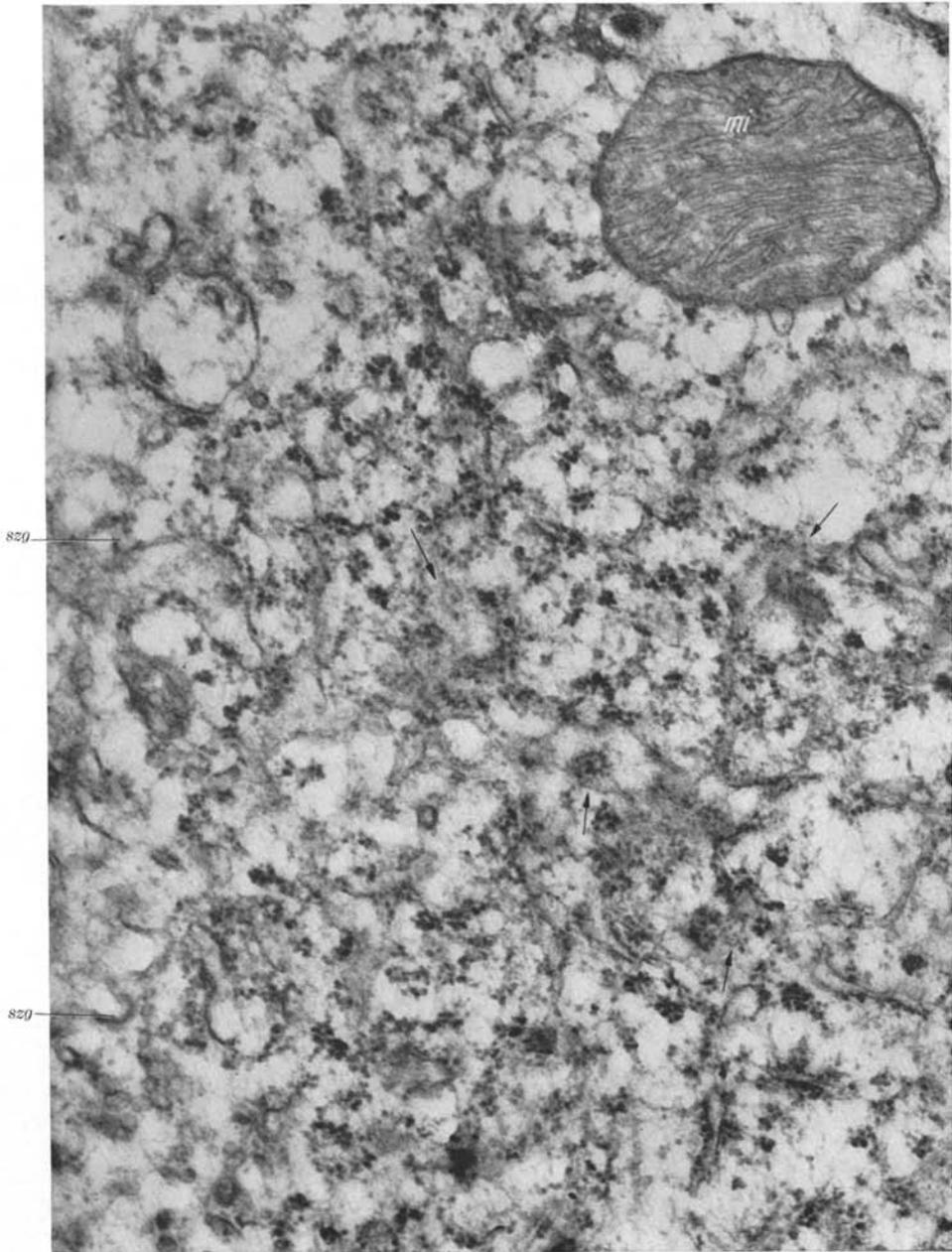


Abb. 9. Ausschnitt aus Abb. 8. Die stärkere Vergrößerung zeigt die Disintegration der Nissl-Substanz im Bereich des Randschollenkranzes mit Reduktion des ergastoplasmatischen Retikulums sowie Verlust der Parallelorientierung der Spalten. Die Ribosomen (RNS-Granula) sind meist gruppenweise kondensiert. An der Oberfläche tangential getroffener Ergastoplasmamembranen erkennt man vermehrt Granula und Filamente kleinster Größenordnung (s. Pfeile). Die Grenze zwischen Satellit und Perikaryon ist tief verzahnt (*szg*). Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 33000 ×

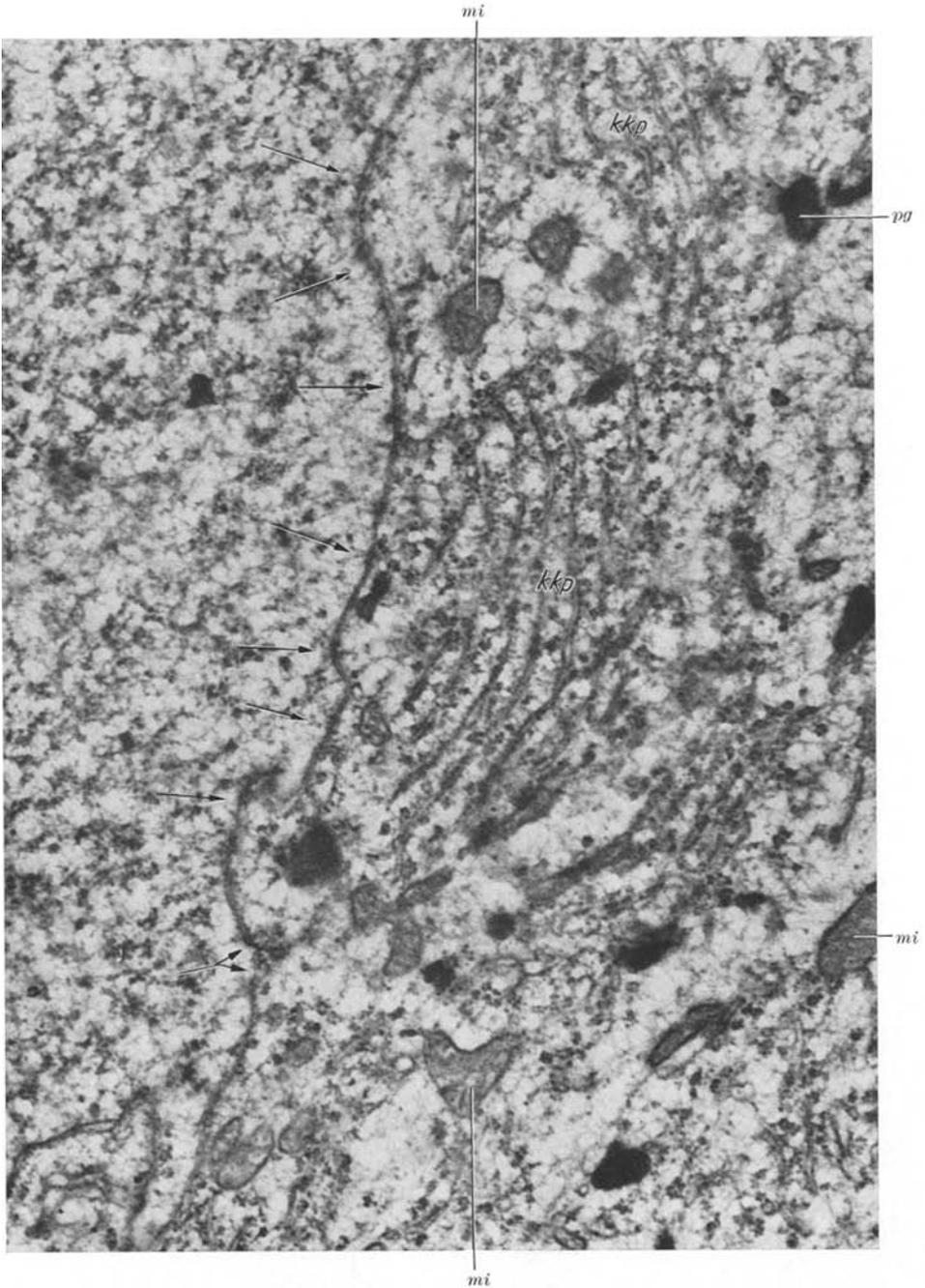


Abb. 10. Ausschnitt aus einem retrograd degenerierten sensiblen Perikaryon vom Typ A₁ 6 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Im Gebiet der Kernkappe (*kkp*) ist die parallele Anordnung der Ergastoplasmaspalten im Gegensatz zum Randschollenkranz besonders gut ausgeprägt. Links Kern mit Kernmembranporen (s. Pfeile), Mitochondrien (*mi*), Pigmentkörnchen (*pg*). Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 20 000 ×

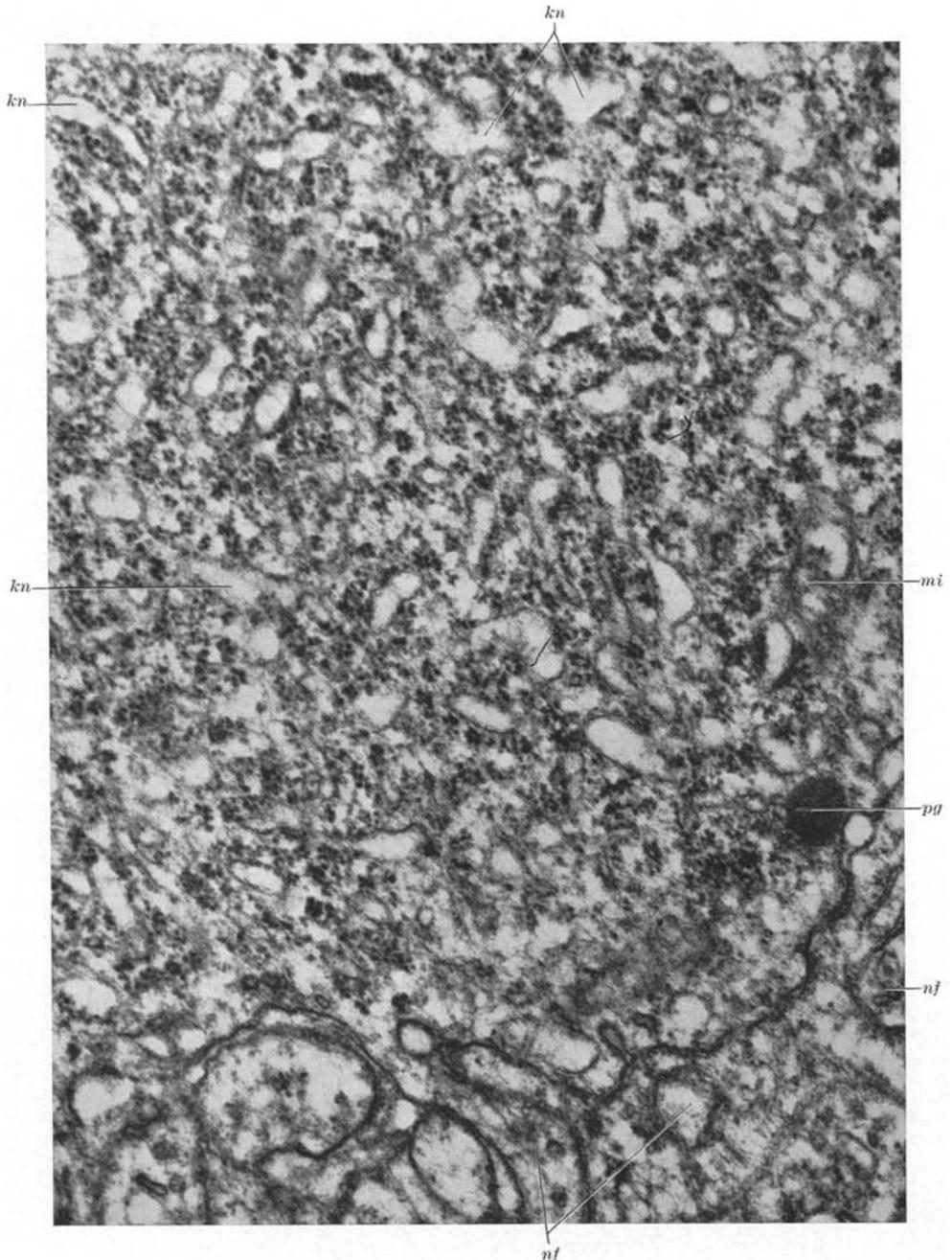


Abb. 11. Ausschnitt aus dem Randschollenkranz eines sensiblen Perikaryons vom Typ B₁ im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 15 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Erweiterung des ergoplastmatischen Kanälchennetzes im Bereich des Randschollenkranzes (*kn*) und angedeutete vakuoläre Mitochondrientransformation (*mi*) dürften Anzeichen einer beginnenden autotoxischen Zellschädigung sein. Unten Satellitenzelle mit paraphytenartigen Nervenzellfortsätzen (*nf*).

Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 32000 ×

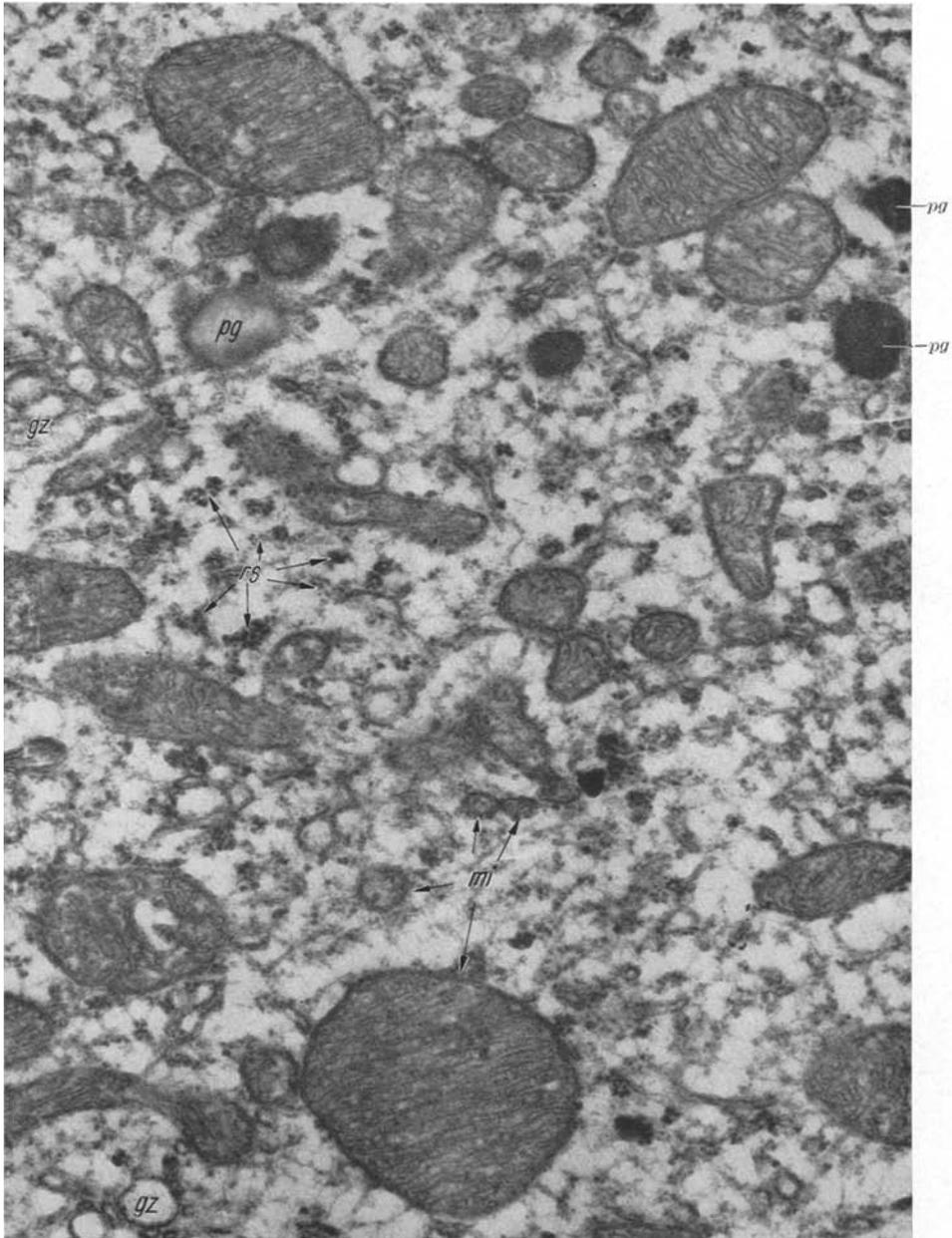


Abb. 12. Ausschnitt aus der Mitte einer sensiblen Ganglienzelle vom Typ A, im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 12 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. In dem jetzt wabig-granulär strukturierten Neuroplasma liegen Ribosomengruppen (*rs*), Mitochondrien (*mi*), Pigmentkörnchen (*pg*) und Reste von Golgi-Komplexen (*gz*) regellos verteilt. Die Cristae-Zeichnung in den größeren Mitochondrien ist in der Regel besonders deutlich. Neurofilamente sind nicht mehr zu erkennen.

Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 32000 ×

nach meinen Ergebnissen nicht ganz richtig gestellt zu sein, da ein Auszählen der polymorphen, oft sogar verzweigten und verschieden großen Gebilde, kaum einen

praktischen Wert hätte. Vielmehr dürfte für die Funktion und die Aktivität des Chondrioms eine Veränderung der Gesamtmasse und der Oberfläche von Bedeutung sein. Dieses scheint nun beides im Stadium (—3) der chromatolytischen Reaktion einzutreten. Daneben kommt es wahrscheinlich infolge einer Frakturierung der Fäden auch zu einer Vermehrung der Einzelemente.

Nach länger bestehenden Tigrolysen entwickeln sich in einer Anzahl der großen Mitochondrien cristaefreie verdichtete Zonen, in denen nach und nach immer mehr kontrastreiche Granula und Schollen auftreten. Diese Formen sind vermutlich Partikel, die sich in Pigmentkörnchen, d. h. in diesem Fall in Lipofuscingranula umwandeln (Abb. 14). Wahrscheinlich transformieren auch kleine Elemente des Chondrioms in gelbes Pigment.

Eine besondere Umwandlungsform von Mitochondrien stellen Partikel dar, die aus unregelmäßig zwiebelschalenartig angeordneten osmiophilen Lamellen aufgebaut sind (Abb. 15). Solche Formen sind in schwer pathobiotisch veränderten Perikarya besonders häufig (ANDRES 1960).

Im Stadium der „toxischen Chromatolyse“ kommt es im Chondriom zu einer generellen degenerativen vakuolären Transformation und damit zu Bildern, die, wie bereits berichtet, auch nach mechanischer und toxischer Zellschädigung sowie nach akuter Anoxie in sensiblen Ganglienzellen entstehen.

d) Pigmentkörnchen. Morphologische Veränderungen in der Ultrastruktur der Lipofuscingranula waren in den Chromatolyse-Stadien (—1) bis (—3) nicht evident, nur bei der „toxischen Chromatolyse“ werden die Pigmentkörnchen in die lytischen Veränderungen einbezogen. Außer der Verlagerung der Lipofuscingranula in die Mitte des Zellkörpers kommt es im Verlaufe der retrograden Degeneration zur Pigmentzunahme durch die im letzten Abschnitt erwähnte Mitochondrientransformation. Möglicherweise beruht der von ORTMANN (1952) erbrachte Nachweis einer Lipoidanreicherung im tigrolytischen Zentrum von Vorderhornzellen auf der Vermehrung und Konzentration der osmiophilen Granula.

An dieser Stelle muß noch kurz auf eine Beobachtung hingewiesen werden, die ich zweimal in Perikarya mit „schwerer Chromatolyse“ gemacht habe. Es handelt sich um etwa $2,5-3\ \mu$ große schalen- oder ringartige, sehr kontrastreiche Körper, über deren Herkunft und Bedeutung noch keine Aussagen gemacht werden können (Abb. 13).

e) Golgi-Apparat. Nach Axondurchschneidungen sehen MARCOA (1908, 1910), CAJAL (1914, 1928) und PENFIELD (1920) in chromatolytischen Perikarya eine sehr frühzeitig eintretende Verlagerung der Golgi-Netze in die Zellperipherie. Dieser Vorgang wird heute allgemein mit PENFIELD als Retispersion bezeichnet. Bei meinen Untersuchungen zeigen die Golgi-Komplexe dagegen im Stadium (—1) der chromatolytischen Reaktion keinen signifikanten Umbau. Es bleibt hier noch zu prüfen, ob die lichtoptisch zu beobachtenden Golgi-Netze immer mit den elektronenmikroskopisch darstellbaren Golgi-Komplexen übereinstimmen. Die ersten elektronenmikroskopisch wahrzunehmenden Veränderungen in der Struktur der Golgi-Komplexe erscheinen im Verlauf der „mäßigen Chromatolyse“. Dabei kommt es vornehmlich zu einer Erweiterung des in den Komplexen zentral verdichteten Hohlraumsystems (Abb. 8). Während der schweren retrograden Degeneration erfolgt dann schließlich ein Zerfall der



Abb. 13. Ausschnitt aus der Mitte einer sensiblen Ganglienzelle vom Typ A, im Stadium (—3) der retrograden Degeneration 15 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Konzentration der polymorphen Mitochondrien (*mi*), daneben Pigmentkörnchen (*pp*), Reste des Golgi-Apparates (*gz*) und Ribosomen (*rs*). Links unten großer ringartiger Einschuß unbekannter Herkunft. Unten Verdichtung feinfädig-granulären Materials, das im Aussehen an Bauelemente des Nukleolus von Ganglienzellen erinnert. Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 32000 ×

Golgi-Areale in sehr viel kleinere Einheiten von etwa $0,4 \mu$ und weniger. Dieser Vorgang entspricht sehr gut der lichtoptisch bekannten Retisolution (PENFIELD

1920). Sichere Aussagen über das räumliche Verhalten der Golgi-Komplexe können allerdings erst nach Rekonstruktionen aus Schnittserien gemacht werden.

An den vakuolären Umwandlungen während der „toxischen Chromatolyse“ beteiligen sich die Rest-Komplexe des Golgi-Apparates nur noch unwesentlich.



Abb. 14. Oben Mitochondrion aus einem retrograd degenerierten Perikaryon 15 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. In der verdichteten Grundsubstanz erkennt man Reste der Cristae mitochondriales (*cr*) und besonders kontrastreiche Schollen (*sch*), die eine Zunahme osmiophiler Substanzen und eine Transformation in gelbes Pigment anzeigen. Unten größeres Lipofuscin körnchen und normales Mitochondrion. Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 50 000 ×

Infolge der Retisolution treten seine Elemente auch nicht in der typischen Weise im Phasenkontrastbild hervor, wie in autolytischen Perikarya normaler Ganglien nach akuter Anoxie (ANDRES 1961 b).

f) **Zellkern.** Der wohlbekanntesten topographischen Verlagerung sowie die Verformung des Zellkernes bei der „primären Reizung“ stehen im ultramikroskopischen Bereich nur sehr spärliche Veränderungen gegenüber, die vor allem den

Nukleolus und die Kernmembran betreffen. Die geringgradige Kernkörperchenvergrößerung ist begleitet von einer Vermehrung der granulären Komponente B des Nukleolus (vgl. ANDRES 1961a). Dagegen geht die oft größere Areale einnehmende Komponente C in der Ausdehnung etwas zurück. Größere Protuberanzen an der Oberfläche des Kernkörperchens werden im Stadium (—3) der chromatolytischen Reaktion sehr selten, andererseits können aber die Nukleolarzisternen leicht erweitert sein.

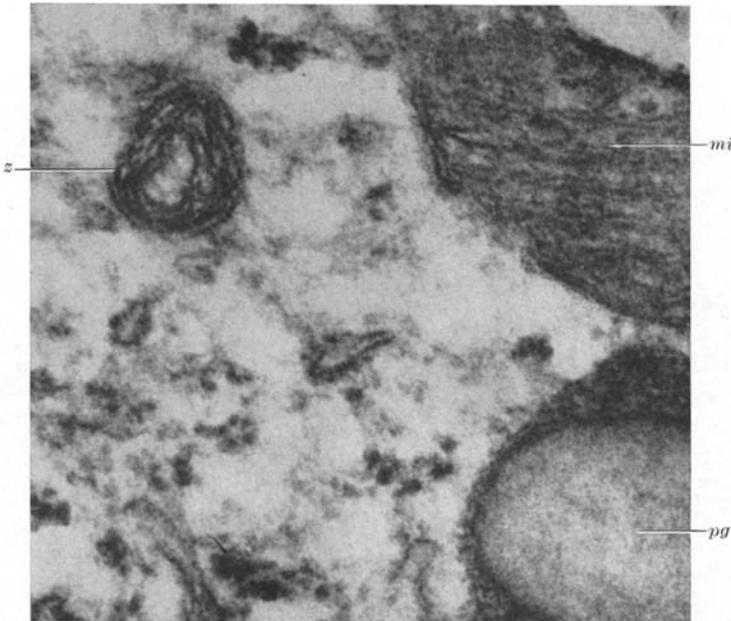


Abb. 15. Zytosom (*z*) mit unregelmäßig lamellärer Strukturzeichnung aus einem retrograd degenerierten sensiblen Perikaryon. Rechts Mitochondrion (*mi*), darunter Anschnitt eines Lipofuscin-Körnchens (*pg*) mit großer opaker Vakuole. Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 75000 ×

Der gegen die Zellmitte und die Kernkappe gerichtete Kernmembranabschnitt zeigt im Bereich der tiefen Falten besonders deutlich ausgebildete Kernporen, die fast regelmäßig das im Zentrum des Porenringes gelegene Körnchen enthalten.

Völlig anders ist das Kernbild im Stadium (—4). Infolge der Kernblähung ist seine Oberfläche jetzt mehr oder weniger verstrichen, sein Membranspaltraum erscheint verengt oder kollabiert und die Poren sind nur noch als unscharfe Verdichtungen zu erkennen. Weiterhin kommt es zu einer erheblichen Verkleinerung und Verdichtung des Kernkörperchens und schließlich im Kernplasma zu einer generellen grobflockigen Zusammenballung der Karyosomen, die im phasenkontrastmikroskopischen Bild als Chromatinschollenbildung deutlich wird.

Gelegentlich treten im Neuroplasma schwer chromatolytischer Zellen unscharf begrenzte Anhäufungen feinfädig bis granulär strukturierten Materials auf, das an die Bauelemente des Kernkörperchens von Ganglienzellen erinnert (Abb. 13). Die Frage, ob es sich hierbei um ausgeschleuste Kernsubstanzen handelt, kann noch nicht beantwortet werden. Lichtmikroskopisch liegen an

Nervenzellen mehrere Beobachtungen über Ausstößungen von Kernmaterial vor (KÖRNER 1937 b, PICARD und STAHL 1956). An Pankreas-Acinuszellen konnte der Vorgang einer Extrusion von Kernmaterial auch elektronenmikroskopisch bestätigt werden (CLARK 1960). Trotzdem handelt es sich wohl bei den seltenen Befunden meiner Untersuchung kaum um regelmäßig ablaufende Funktionsbilder.

g) Satellitenhülle und Schwannsche Scheide. Die engen topographischen und funktionellen Beziehungen der Satellitenhülle zum Perikaryon machen es notwendig, abschließend auf Veränderungen einzugehen, die im Verlaufe der retrograden Reaktion in diesen Zellen entstehen. Auf die lichtmikroskopisch bekannte Zellproliferation und auf die Verdickung des Zellmantels wurde bereits bei der Darstellung der phasenkontrastmikroskopischen Befunde eingegangen.

Elektronenmikroskopisch fällt im Stadium (—2) und (—3) die außerordentlich innige Verzahnung der Satelliten-Perikaryozellgrenze auf. Paraphytäre Ausläufer der Zellen dringen gelegentlich $0,2$ — $0,5 \mu$ weit in das Zytoplasma der anderen Zelle ein (Abb. 16). Der Kontrast des Gliozytenplasmas nimmt während der chromatolytischen Reaktion des Perikaryons erheblich zu, gleichzeitig gehen die Ansammlungen der kleinen Vesikel an der zur Ganglienzelle gerichteten Zellmembran zurück, größere Vakuolen werden aber eher reichlicher. Die Kerne der Satellitenzellen reagieren mit tiefen Einziehungen der Oberfläche. Gleichzeitig kommt es zu einer Kondensation von Karyosomen an der Innenseite der Kernmembran und an den Nukleolen, die sich hierdurch auffallend vergrößern (Abb. 3 und 4). Kernkörperchenvergrößerungen während der retrograden Degeneration wurden von HYDÉN und REXED (1944) auch in der Schwannschen Scheide festgestellt.

Im Stadium der „toxischen Chromatolyse“ werden die Gliozyten ebenfalls auch von der Reaktion betroffen. Im Gegensatz zu den Perikarya, die teilweise unter lytischen Erscheinungen weiter anschwellen, kommt es in der Satellitenhülle zu einer Entquellung und weiteren Zytoplasmaverdichtung. Offensichtlich regressive Veränderungen wie in den Ganglienzellen treten in den Satellitenhüllen nicht auf.

Die Veränderungen der Nervenfasern in den Ganglien wurden in dieser Arbeit nicht systematisch untersucht. Es sei aber kurz auf ein paar Befunde eingegangen, die sich zum Teil noch im Bereich des Initialglomerulums abspielen.

Zwölf Tage nach der kombinierten Rhizo- und Neurotomie ist es in zahlreichen Fasern innerhalb des Spinalganglions zur Markballenbildung gekommen. Die Schwannschen Zellen sind dann mit größeren und kleineren Resorptionsvakuolen durchsetzt, deren Durchmesser minimal etwa $0,5 \mu$ beträgt. BUNGE u. Mitarb. (1960) zeigen in operativ geschädigtem Rückenmark von Katzen ähnlich transformierte Elemente, die sie nach ihrem Aussehen „gitter cells“ nennen.

Im einzelnen erkennt man in den von einer einschichtigen Membran ausgekleideten Resorptionsvakuolen Markscheidenreste, die bei den größeren Markkugeln noch in der Mitte die typische Myelinschichtung besitzen (Abb. 17). Im Bereich der Fermentwirkung ist es an der Oberfläche der Markkugeln zu einer Frakturierung und Kontrastintensivierung der Myelinschichten gekommen. Ein dichtes, aber sehr heterogen strukturiertes Bild bietet das Zytoplasma zwischen den Vakuolen. Die relativ aufgelockert strukturierten Mitochondrien heben sich

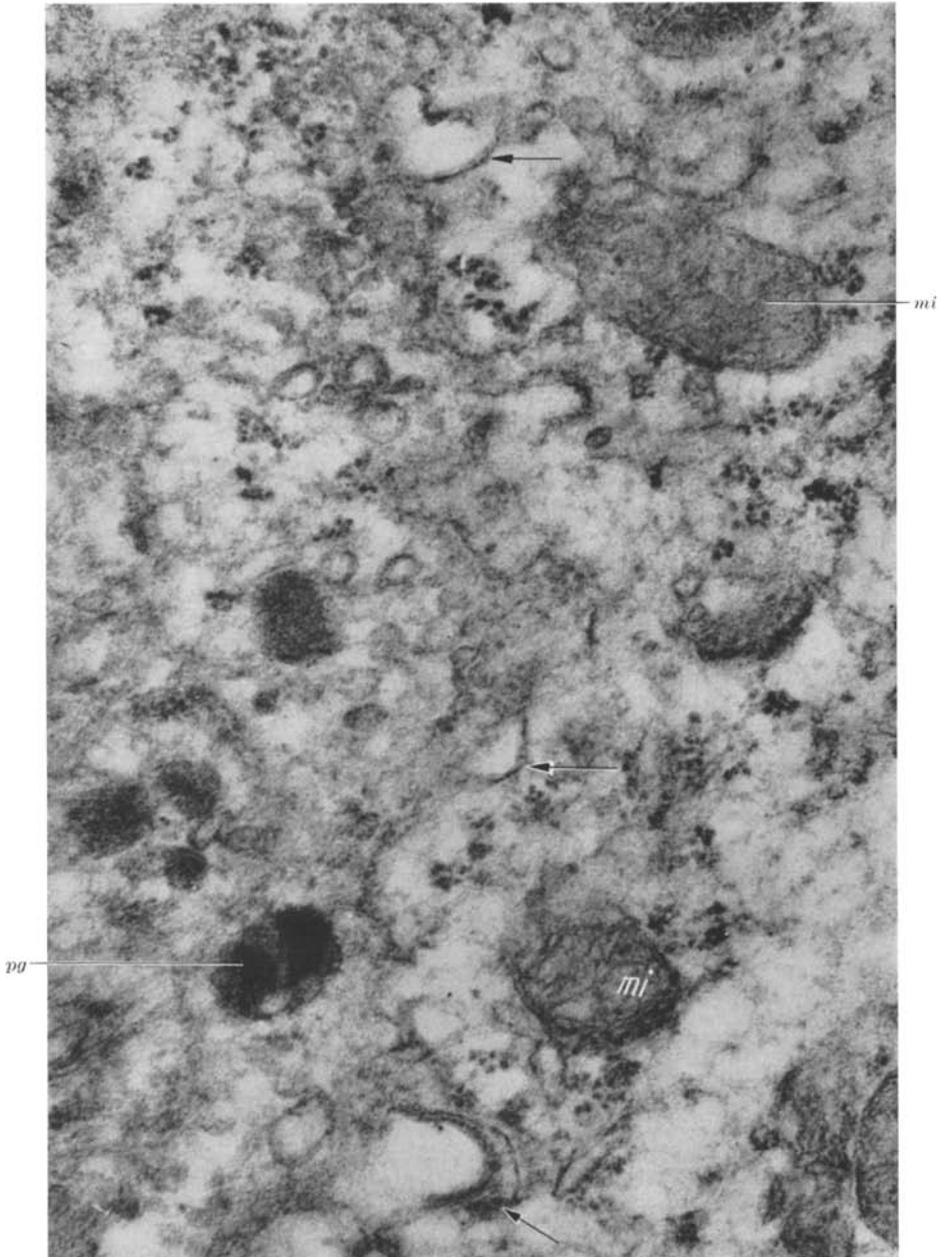


Abb. 16. Intensive Reaktion der Grenzmembranen (s. Pfeile) zwischen Perikaryon (rechts) und Satellitenzelle 3 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Die Membrankontur ist wegen der vielfältigen Verzählung streckenweise nicht mehr zu verfolgen. Pigmentkörnchen (*pg*), Mitochondrien (*mi*).
Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 40 000 ×

kaum von dem fein granulären, mit scholligen Verdichtungen durchsetzten Grundplasma ab. Ribosomen und ergastoplasmatisches Retikulum treten im Verlauf der Abbauphase in den Schwannschen Scheidenzellen in den Hintergrund.

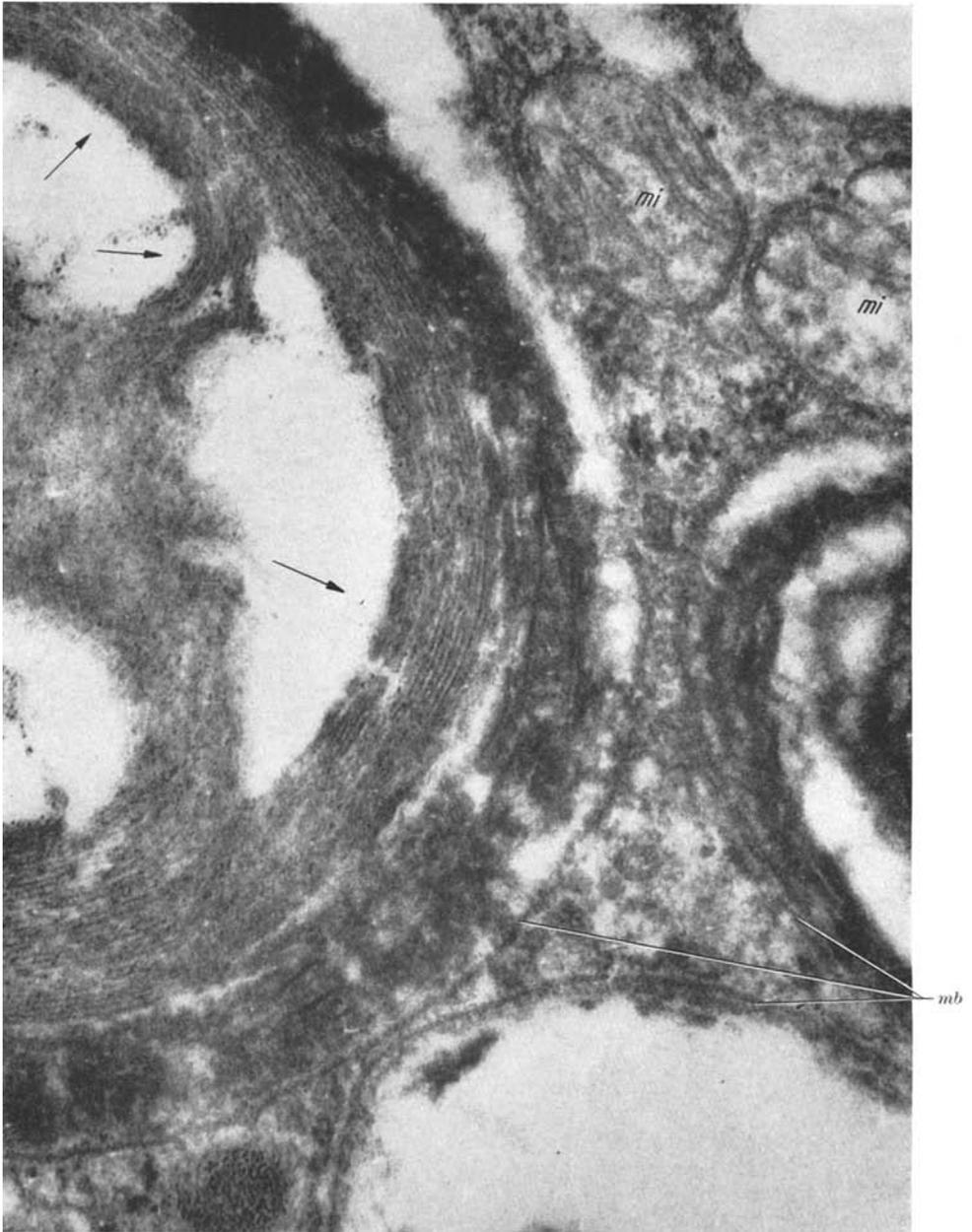


Abb. 17. Ausschnitt aus einer Schwannschen Zelle aus einem Spinalganglion der Ratte im Stadium der Markballenbildung 15 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Die größere Markkugel läßt zum Teil noch die typische Myelinschichtung (s. Pfeile) erkennen. Die der Fermenteinwirkung ausgesetzte äußere Zone erscheint kontrastreicher und frakturiert. Membran der Resorptionsvakuolen (*mb*), Mitochondrien (*mi*). Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 100000 ×

Im Verein mit der Ausbildung der eben beschriebenen „Vakuolen-Zellen“ erscheinen in zunehmendem Maße Bündel regenerativer Fasern, die etwa 12 Tage post operationem mit Querdurchmessern von 10–30 μ einen recht

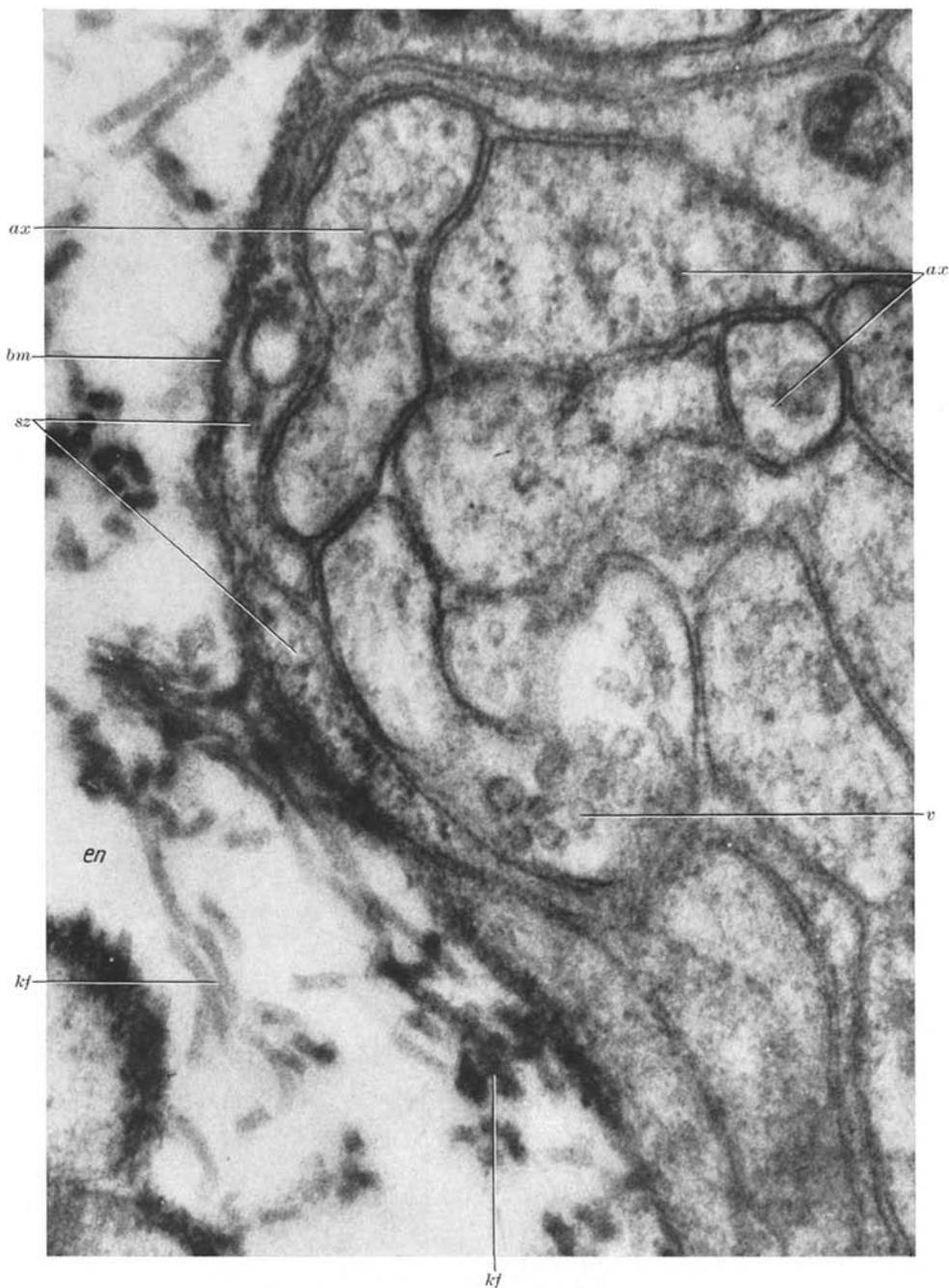


Abb. 18. Ausschnitt eines Bündels regenerierender Nervenfasern aus einem Spinalganglion der Ratte 15 Tage nach Rhizo- und Neurotomie. Die dicht gedrängt liegenden Axone (*ax*) sind in das Zytoplasma einer Schwannschen Zelle (*sz*) eingebettet. Gegen den Endoneuralspaltraum (*en*) ist das Faserbündel durch eine zarte Basalmembran (*bm*) abgegrenzt. Vesikel im Axoplasma (*v*), Kollagenfibrillen (*kf*).
Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergr. 68000 ×

beträchtlichen Umfang annehmen können. Regeneratorische Fasern treten auch in großer Zahl in den Endoneuralspalten zwischen den Perikarya auf. Wie in marklosen Faserbündeln, von denen sie im Einzelfall nicht immer sicher zu unterscheiden sind, liegen die Axone zumeist vollkommen in das Plasma von Schwannschen Zellen eingebettet. Auch eine gegen den Endoneuralraum gerichtete Basalmembran ist in der Regel schon angedeutet vorhanden. Die Kaliber der regenerierenden Axone schwanken zwischen 0,2 und 1,5 μ . Ihr Neuroplasma ist noch wenig differenziert. Es enthält neben kleineren Mitochondrien und Ansammlungen von 500—800 Å großen Vesikeln überwiegend feingranuläres Material. Neurofilamente sind nicht mit Sicherheit zu erkennen. Sie sind aber möglicherweise durch das dicht strukturierte Neuroplasma maskiert (Abb. 18).

IV. Diskussion

Wenn auch im Verlauf der retrograden Degeneration eine Beziehung zwischen dem Zeitraum nach der Axotomie und dem Grad der tigrolytischen Veränderungen in den Perikarya besteht, so kommen doch gleichzeitig immer mehrere Chromatolyse-Stadien nebeneinander vor. KLEIST (1903) machte hierauf bereits aufmerksam und hielt es für wahrscheinlich, daß die Ursache dieses Phänomens in Baudifferenzen der Neurone liege.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein unterschiedliches Verhalten der A-Perikarya zu den B-Perikarya feststellen. Nach kombinierter Neuro- und Rhizotomie, bei der, abgesehen von den Relais-Zellen und den A₃-Neuronen der Einteilung von SCHARF (1958), sämtliche Ganglienzellen mindestens einen Zellfortsatz eingebüßt haben müssen, reagieren von den A-Perikarya 85—90%, dagegen von den Perikarya des Typus B, die immerhin in den untersuchten Spinalganglien mehr als die Hälfte der Nervenzellen ausmachen, nur etwa 15% mit ausgeprägten chromatolytischen Erscheinungen. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob der Verlust eines der oft sehr dünnen marklosen Zellfortsätze im B-Perikaryon immer eine ausgeprägte Tigrolyse auslöst. Vielleicht sind die B-Zellen als mutmaßliche Vertreter des protopathischen Systems noch so primitiv organisiert, daß sie zum Teil ohne auffälligen inneren Umbau Fasern regenerieren können. Sicher ist eine solche Fähigkeit in den wesentlich höher spezialisierten Perikarya vom Typ A, die vorwiegend der epikritischen Sensibilität zugeordnet werden müssen, nicht mehr vorhanden. Ihre Empfindlichkeit gegenüber einer Axonschädigung geht auch daraus hervor, daß von ihnen im Verlauf der retrograden Degeneration ein beträchtlicher Teil zugrunde geht. Das Fehlen der großen A-Perikarya nach beendeter Reparation (KLEIST 1904) beruht aber wohl nicht zuletzt auf einer Anpassung der Nervenzellkörper an die wesentlich kleineren Kaliber der regenerierten Neuriten.

Von dem Ziel, sichere funktionelle Aussagen auf Grund von Veränderungen submikroskopischer Strukturen machen zu können, sind wir heute noch recht weit entfernt. Hier besteht für kombinierte histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen noch ein weites Feld. Trotzdem dürfte es von Interesse sein, wieweit sich die in dieser Arbeit berichteten Befunde in die derzeitige Vorstellung über das Geschehen im Nervenzellkörper während der retrograden Degeneration einordnen lassen.

Das wechselnde Zustandsbild der „primären Reizung“ wird seit den Interpretationen von COX (1898), MARINESCO (1889), KLEIST (1903), VAN GEHUCHTEN (1906) und CAJAL (1928) als Ausdruck einer im Zuge der Regeneration notwendigen Stoffwechselaktivierung gesehen, bei der es zu einem Verbrauch an Nissl-Substanz und damit zur Einschmelzung der Tigroid-Schollen kommt. In der ersten Phase des chromatolytischen Prozesses soll der Bedarf an Nukleoproteiden so groß sein, daß die gleichzeitig stattfindende Synthese von Nissl-Substanz nicht ausreicht, den ständigen Verbrauch zu decken (KLEIST 1903, BODIAN und MELLORS 1945). Der Ort dieses besonders intensiven Stoffwechselgeschehens ist offensichtlich die Zellmitte, in der es in erster Linie zur Auflösung der Nissl-Schollen kommt. Hier erreicht auch die saure Phosphataseaktivität stark erhöhte Werte (BODIAN und MELLORS 1945). Für die Annahme einer Stoffwechselintensivierung im Perikaryazentrum spricht nun ganz besonders das von mir beobachtete Verhalten des Chondrioms. Seine Verlagerung in die Zellmitte sowie die verstärkte Polymorphie und Frakturierung der Einzelelemente dürfen als Zeichen einer Aktivierung der Zelltätigkeit gedeutet werden, ebenso die gute Ausbildung der Cristae mitochondriales (PALADE 1956). Man wird deshalb wohl nicht fehlgehen, wenn man im Zellzentrum der chromatolytischen Ganglienzelle die Produktionsstätte des neuzubildenden Axoplasmas sucht.

Weniger gut paßt allerdings zu dieser Interpretation die Verminderung der Zytochromoxydase (HOWE und MELLORS 1945) und der Succinodehydrogenase (HOWE und FLEXNER 1946) in chromatolytischen Nervenzellen. Aber vielleicht führt hier, ähnlich wie bei dem Nucleoprotein-Stoffwechsel der höhere Bedarf, selbst bei einer gesteigerten Neusynthese, zu einer Verarmung der Enzymreserven in den Mitochondrien. Diese Enzymverarmung könnte dann die Ursache dafür sein, daß die färberische Darstellung der Mitochondrien in tigrolytischen Perikarya weniger gut (MARINESCO und TUPA 1922) und bei fortgeschrittener retrograder Degeneration gar nicht mehr gelingt (LUNA 1913). Nur so ist es auch zu verstehen, daß das außerordentlich auffällige Verhalten des Chondrioms, wie es aus meinen Untersuchungen an chromatolytischen Ganglienzellen hervorgeht, bisher noch nicht beobachtet worden ist.

Im Zusammenhang mit der Verarmung der Mitochondrien an Zytochromoxydase und an Succinodehydrogenase dürfte auch die Lipoidanreicherung im Zentrum chromatolytischer Nervenzellen stehen (ORTMANN 1952), die sich in meinen Präparaten in einer Vermehrung der Lipofuscin-Granula dokumentiert. Die Pigmentkörnchen entstehen, wie Übergangsformen deutlich zeigen, durch Mitochondrientransformation. Auf die Wahrscheinlichkeit einer solchen Umwandlung wies bereits COWDRY (1914) hin, doch konnte hierfür bisher noch kein sicherer Beweis erbracht werden.

Eine gewisse Diskrepanz zwischen den bisherigen lichtmikroskopischen und meinen elektronenmikroskopischen Befunden besteht auch in der Darstellung der Nissl-Substanz. Während mit lichtmikroskopischen Methoden nicht selten auf das Vorkommen totaler Tigrolysen (KLEIST 1903) hingewiesen wird, verhält sich nach meinen Beobachtungen der Randschollenkranz auch im Verlauf der schweren chromatolytischen Reaktion ausgesprochen refraktär. Die widersprechenden Ergebnisse lassen sich wie bei der Darstellung des Chondrioms wohl hinreichend mit einer Änderung des Zellchemismus erklären, nach der ein

färberischer Nachweis der Rest-Schollen nur noch schwach oder gar nicht mehr gelingt.

Sicher ist der Randschollenkranz in irgendeiner Weise von der retrograden Degeneration stoffwechselfähig betroffen. Dies geht aus dem deutlichen Wandel seiner Ultrastruktur hervor, der vor allem in einer Disorganisation des ergastoplasmatischen Retikulums und in einer Rarefizierung und Agglutination seiner Ribosomen-Komponente beruht. Im Gegensatz zur Strukturänderung der randständigen Nissl-Substanz zeigt die der Kernkappe während der schweren Chromatolyse meistens die typische parallelisierte Anordnung der Ergastoplasmaspalten. Die topographische Situation der Kernkappe zwischen Kernmembran und Zellzentrum spricht nun dafür, daß ihre für normale Nissl-Schollen charakteristische Feinstruktur Spiegelbild eines intensiven Stoffwechsels ist. Danach wäre die weniger organisierte submikroskopische Struktur des Randschollenkranzes Ausdruck einer Aktivitätsminderung.

Gewisse Schwierigkeiten bereitet weiterhin die Interpretation der Kernverlagerung. Hier drängt sich der Verdacht auf, daß seine Verdrängung in die Zellperipherie mit einer Leistungsminderung verbunden ist. So wird dabei seine faltenreiche aktive Oberfläche auf den zur Zellmitte gerichteten Abschnitt reduziert. Die Vergrößerung des Kernkörperchens sowie das Fehlen der Protuberanzen an seiner Oberfläche könnte als Funktionseinschränkung und Speichervorgang gedeutet werden. Trotz dieser Überlegungen hat aber die Annahme, daß es im Verlauf der chromatolytischen Reaktion zu einer Tätigkeitssteigerung des Zellkernes kommt, eine mindestens ebenso große Berechtigung. Nach Untersuchungen von HYDÉN (1943, 1947) sind exzentrische Kernlage und Nukleolusvergrößerung Zeichen einer intensiven Synthese von Zytoplasmanukleotiden.

Die Ursache des Zellumbaus während der „primären Reizung“ ist wahrscheinlich nicht nur eine Frage der Aktivitätsveränderung im Stoffwechsel sowie des Gleichgewichtszustandes zwischen Nucleoprotein-Verbrauch und -Synthese, sondern in erster Linie ein Anpassungsvorgang an die von dem Normalzustand abweichende regenerationsaufgabe, die nach VAN BIERVLIET (1900) mit einer Regression in eine Art Embryonalzustand verbunden ist. Der Untergang der Neurofilamente und wesentlicher Anteile des Golgi-Apparates kann aus dieser Sicht damit erklärt werden, daß in der Zeit der regenerativen Tätigkeit für die Erhaltung von „Berufsstrukturen“ die notwendigen Impulse fehlen.

Der Funktionswandel bedeutet für die Perikarya, insbesondere für den Typ A eine erhebliche Belastung, der eine größere Anzahl der Ganglienzellen nicht gewachsen ist. In ihnen kommt es dann früher oder später zu Fehlleistungen im Stoffwechselgeschehen und schließlich zu einem autotoxischen Zusammenbruch, der sich morphologisch durch eine vakuoläre Transformation des Chondrioms, Aufblähungen des ergastoplasmatischen Retikulums, lytischen Erscheinungen sowie durch eine blasige Auftreibung des Zellkernes äußert. Ob dieser Zustand, der von mir als „toxische Chromatolyse“ bezeichnet wurde, von vornherein ein irreversibler Prozeß ist, muß noch entschieden werden. In Zellen mit vakuolärer Mitochondrientransformation kann es nach Untersuchungen von ZOLLINGER (1948a) wieder zur Restitution kommen. Die im Ablauf der „toxischen Chromatolyse“ häufiger eintretende grobe Ausflockung des Kernchroma-

tins darf aber, wie aus einer anderen Arbeit von ZOLLINGER (1948 b) hervorgeht, sicher als morphologisches Kriterium des Zelltodes gelten. Die relative Seltenheit solcher terminalen Erscheinungsbilder in retrograd veränderten Spinalganglien hängt vermutlich mit einem sehr schnellen Ablauf der Zytolyse und Resorption der Zellreste zusammen.

Die „toxische Chromatolyse“ verhält sich demnach funktionell und morphologisch grundsätzlich anders als die anderen Chromatolyse-Stadien. Schon KLEIST (1903) unterscheidet scharf zwischen regenerativen und tödlich degenerativen Vorgängen in tigrolytischen Perikarya. Die nekrobiotischen Formen werden von KLEIST nach ihrem äußeren Erscheinungsbild als „schrumpfende Degeneration“ (NISSL 1894) und als „vakuoläre Degeneration“ bezeichnet. Bei der letzteren unterscheidet der Autor noch grobvakuoläre und feinvakuoläre Formen. Von meinen eigenen Befunden dürfte nun die „toxische Chromatolyse“ sehr gut mit der feinvakuolären Form von KLEIST übereinstimmen, während es sich bei der grobvakuolären Form mit großer Wahrscheinlichkeit um gefensterete Perikarya handelt. Für „schrumpfende Degenerationen“ finden sich jedoch in meinem Material keine entsprechenden Bilder. Betrachtet man aber die von KLEIST für diesen Typ als Beispiel abgebildete Zelle, so drängt sich der Verdacht auf, daß es sich hier um jene artifizielle Veränderung handelt, die auch an Präparaten normaler Ganglien immer wieder als sog. „dunkle“ oder „dichte“ Zellen beschrieben werden, mit diesen aber sicher nichts zu tun haben (vgl. ANDRES 1961 a).

Zusammenfassung

Die morphologischen Veränderungen in Spinalganglienzellen der Ratte während des Ablaufes der retrograden Degeneration wurden phasenkontrast- und elektronenmikroskopisch an Ultradünnschnitten mit folgenden Ergebnissen untersucht:

1. Die Beteiligung an der retrograden Degeneration ist nach kombinierter Neuro- und Rhizotomie von den Perikarya des Typus A wesentlich größer als von den Perikarya des Typus B. Es wird angenommen, daß die besondere Spezialisierung der A-Perikarya Ursache der höheren Empfindlichkeit gegenüber der Axonamputation ist.

2. Den phasenkontrastmikroskopisch feststellbaren Chromatolyse-Stadien entsprechen spezifische Veränderungen im Bereich der Ultrastruktur. Die Umwandlung der Feinstruktur betrifft in gleichem Maße die Satellitenhülle sowie die Schwannsche Scheide der Neuriten.

3. Die Anwendung der verfeinerten Methode führte zu mehreren Befunden, die sich in einem scheinbaren Gegensatz zu früheren lichtmikroskopischen Beobachtungen stehen. So kam es auch bei schweren Veränderungen nie zu einer Totaltigrolyse, sondern der 4—7 μ breite Randschollenkranz blieb immer erhalten. Das Chondriom zeigt hinsichtlich seiner Topographie in der Zelle als auch hinsichtlich der Gestalt seiner Einzelemente besonders auffällige Veränderungen. Schließlich wurden Umwandlungen des Golgi-Apparates und der Neurofilamente erst in fortgeschrittenen Chromatolyse-Stadien evident.

4. Die in der Arbeit erhobenen submikroskopischen Befunde wurden zu den derzeitigen Vorstellungen über den chromatolytischen Prozeß in Beziehung

gesetzt und dabei versucht, den Strukturwandel als Ausdruck eines veränderten Zellstoffwechsels zu deuten.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- ANDERSON, E., and V. L. VAN BREEMEN: Electron microscopic observations on spinal ganglion cells of *Rana pipiens* after injection of Malononitril. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 83 (1958).
- ANDRES, K. H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen patho- und nekrobiotischer Vorgänge in Spinalganglien. *Proc. Europ. Conf. Electron Micr.* Delft 1960.
- Untersuchungen über den Feinbau von Spinalganglien. *Z. Zellforsch.* **55**, 1—48 (1961).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen über präparatorisch bedingte und post-mortale Strukturveränderungen in Spinalganglienzellen. *Beitr. path. anat.* (1961 b, im Druck).
- BIERVLIET, J. VAN: La substance chromophile pendant le cours du développement de la cellule nerveuse (chromolyse physiologique et chromolyse expérimentale). *Névraxe* **1**, 33—55 (1900).
- BODIAN, D.: Nucleic acid in nerve cell regeneration. In *Symp. Sec. Exp. Biol.*, No 1, Nucleic Acid. Cambridge: Cambridge University Press 1947.
- , and R. C. MELLORS: The regenerative cycle of motoneurons, with special reference to phosphatase activity. *J. exp. Med.* **81**, 469—488 (1945).
- BUNGE, R. P., M. B. BUNGE and H. RIS: Electron microscopic study of demyelination in an experimentally induced lesion in adult cat spinal cord. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 685—696 (1960).
- CAJAL, S. RAMON Y: Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de GOLGI. *Trab. Lab. Invest. biol. Univ. Madr.* **12**, 127—227 (1914).
- Degeneration and regeneration in the nervous system, vol. 2. Oxford: University Press 1928.
- CLARK, N. H.: Electron microscope studies of nuclear extrusions in pancreatic acinar cells of the rat. *J. biophys. biochem. Cytol.* **7**, 345—351 (1959).
- COWDRY, E. V.: The development of the cytoplasmic constituents of the nerve cells of the chick. I. Mitochondria and neurofibrils. *Amer. J. Anat.* **15**, 389—429 (1914).
- The comparative distribution of mitochondria in spinal ganglion cells of vertebrates. *Amer. J. Anat.* **17**, 1—29 (1914).
- COX, W. H.: Beiträge zur pathologischen Histologie und Physiologie der Ganglienzellen. *Int. Mschr. Anat. Physiol.* **15**, 241—258 (1898).
- DÖRING, G.: Pathologische Anatomie der Spinal- und Hirnnervenganglien einschließlich der Wurzelnerven. In: LUBARSCH-HENKE-RÖSSLES „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, Bd. 13/V, S. 249—356. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- GEHUCHTEN, A. VAN: Anatomie du système nerveux de l'homme, 4. Aufl. Louvain 1906.
- GERSH, J., and D. BODIAN: Some chemical mechanism in chromatolysis. *J. cell. comp. Physiol.* **21**, 253—279 (1943).
- HARTMANN, J. F.: Mitochondria in cell bodies following section of axones. *Anat. Rec.* **100**, 49—59 (1948).
- Mitochondria in cell bodies of the hypoglossal nucleus and of spinal ganglia following section of nerves. *Anat. Rec.* **103**, Suppl., 541—542 (1949).
- Electron microscopy of motor nerve cells following section of axones. *Anat. Rec.* **118**, 19—33 (1954).
- HILD, W.: Das Neuron. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV/4. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- HOWE, H. A., and I. FLEXNER: Succinic dehydrogenase activity in normal and regenerating neurons. *Zit. von BODIAN* 1947.
- , and R. C. MELLORS: Cytochrome oxidase in normal and regenerating neurons. *J. exp. Med.* **81**, 489—500 (1945).

- HYDÉN, H.: Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. *Acta physiol. scand.* **6**, Suppl. 17, 1—136 (1943).
- Die Funktion des Kernkörperchens bei der Eiweißbildung in Nervenzellen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **54**, 96—130 (1944).
- Protein and nucleotide metabolism in the nerve cell under different functional conditions. *Symp. Soc. exp. Biol.* **1**, 152—162 (1947).
- Spectroscopic studies on nerve cells in development, growth and function. In: *Genetic Neurology*, edit. by P. WEISS, p. 194—198. Chicago: University Press 1950.
- , and H. HARTELIUS: Stimulation of the nucleoprotein-production in the nerve cells by malononitrile and its effects on psychic functions in mental disorders. *Acta psychiat. (Kbh.) Suppl.* **48**, 1—117 (1948).
- , u. B. REXED: Der Wachstumsmechanismus in den Schwannschen Zellen während der Nervenregeneration. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **54**, 352—357 (1944).
- KLEIST, K.: Die Veränderungen der Spinalganglienzellen nach Durchschneidung des peripherischen Nerven und der hinteren Wurzel. *Virchows Arch. path. Anat.* **173**, 466—485 (1903).
- Experimentell anatomische Untersuchungen über die Beziehung der hinteren Rückenmarkswurzeln zu den Spinalganglien. *Virchows Arch. path. Anat.* **175**, 381—407 (1904).
- KÖRNER, F.: Beobachtungen über den Austritt geformter Substanzen aus dem Kernkörperchen bei menschlichen Nervenzellen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **42**, 362—378 (1937).
- LUGARO, E.: On the pathology of the cells of the sensory ganglia. (Sammelreferat.) *Rev. Neurol. Psychiat.* **2**, 228—232 (1904).
- LUNA, E.: Sulle modificazioni dei plastosomi delle cellule nervose neltrapianto ed in segnitto al taglio dei nervi. *Anat. Anz.* **44**, 413—415 (1913).
- MARCOA, F.: Di una fina alterazione delle cellule nervose del nucleo d'origine del grande ipoglosse consecutiva allo strappamento ed al taglio del nervo. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **22**, 134—137 (1908).
- Sulle alterazioni dell'apparato reticolare interno delle cellule nervose motorici consecutive a lesioni dei nervi. *Riv. Pat. nerv. ment.* **15**, 393 (1910).
- MARINESCO, G.: Recherches sur l'histologie fine des cellules du système sympathique. *Rev. neurol.* **6**, 230—235 (1898).
- Sur la réparation des neuro-fibrilles après les sections nerveuses. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **2**, 407—409 (1904).
- , et A. TUPA: Recherches histo-pathologiques sur les mitochondries. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **87**, 292—296 (1922).
- MCCANN, G. F.: A study of mitochondria in experimental poliomyelitis. *J. exp. Med.* **27**, 31—36 (1918).
- NISSL, F.: Über die sogenannten Granula der Nervenzellen. *Neurol. Z.* **13**, 676, 781, 810 (1894).
- ORTMANN, R.: Über die Einförmigkeit morphologischer Reaktionen der Ganglienzellen nach experimentellen Eingriffen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 431—441 (1952).
- PALADE, G. E.: In *Enzymes*, p. 185, edit. by O. H. GABLER. New York 1956.
- PALAY, S. L., and G. E. PALADE: The fine structure of neurons. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 69—88 (1955).
- PENFIELD, W. G.: Alterations of the Golgi apparatus in nerve cells Retispersion. *Brain* **43**, 290—305 (1920).
- PICARD, D., et A. STAHL: Signification fondamentale de certaines activités élaboratrices des cellules nerveuses. Étude critique de la notion actuelle de neurosécrétion. *J. Physiol. (Paris)* **48**, 73—95 (1956).
- ROULLIER, C., and W. BERNHARD: „Microbodies“ and the problem of mitochondrial regeneration in liver cells. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 355—360 (1956).
- SCHARF, J. H.: Sensible Ganglien. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. IV/3. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- SJÖSTRAND, F. S.: The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope. *J. cell. comp. Physiol.* **42**, 15 (1953).

- STRONGMAN, B. T.: A preliminary experimental study on the relation between mitochondria and discharge of nervous activity. *Anat. Rec.* **12**, 167—171 (1917).
- WARRINGTON, W. B., and F. GRIFFITH: On the cells of the spinal ganglia and on the relationship of their histological structure to the axonal distribution. *Brain* **27**, 297—326 (1904).
- WATSON, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. biophys. biochem. Cytol.* **6**, 147—156 (1959).
- ZOLLINGER, H. U.: Phasenkontrastmikroskopische Beobachtungen über Zelltod. *Schweiz. Z. Path.* **11**, 276—282 (1948).
- Trübe Schwellung und Mitochondrien. *Schweiz. Z. Path.* **11**, 617—634 (1948).

Dr. med. KARL HERMANN ANDRES,
Histologisches Institut der Universität des Saarlandes
Homburg (Saar), Univ.-Krankenhaus