

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Zwölfter Jahrgang.

Redacteur Sanitätsrath Dr. S. Guttman in Berlin.

Druck und Verlag von Georg Reimer in Berlin.

I. Aus der II. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Prof. Gerhardt.) Ueber die Methylenblareaction der lebenden Nervensubstanz.

Von
Prof. Dr. P. Ehrlich.

Wenn ich heute vor dieser Gesellschaft eine Untersuchungsreihe bespreche, die sich in erster Reihe mit rein histologischen Fragen beschäftigt, so halte ich es für doppelt geboten, Ihnen die Gesichtspunkte, die für mich hierbei massgebend sind, klar zu legen, da dieselben nach manchen Richtungen ein allgemeineres Interesse verdienen dürften. Auch diese Studie befasst sich mit Ergebnissen, die am lebenden Thier nach Einführung von Farbstoffen gewonnen wurden, und muss ich, da ich vielfach eine falsche Deutung dieser Richtung angetroffen habe, nothgedrungen Weise die Principien und die Ziele der neuauftretenden farbenanalytischen Methodik besprechen.

Die vielfache Verwendung, welche die Pigmente in der Histologie und den benachbarten Fächern gefunden haben, ist Ihnen Allen bekannt und darf unbestritten behauptet werden, dass keine andere Methode in gleichem Maasse zu dem fast vollendeten Ausbau der modernen Gewebelehre beigetragen habe. Dennoch lässt sich nicht verkennen, dass dieser Weg, derjenige der Färbung des Todten oder Erödteten, uns nur rein anatomische Aufschlüsse über die Structur und Architektonik der Gewebe geben kann, uns aber in Betreff der Eigenschaften der lebenden Zellen, die den Biologen am meisten interessiren, vollkommen im Stich lässt. Will man diese Functionen kennen lernen, so muss man die normalen Gewebe mitten auf der Höhe ihrer Function tingiren, d. h. den Färbungsact in den Organismus selbst verlegen. Es ergibt sich hieraus die Nothwendigkeit der vitalen Farbzuführung, und glaube ich, gestützt auf langjährige Erfahrungen, es aussprechen zu müssen, dass die schwierigen bedeutungsvollen Fragen des Zelllebens, die jeder andern Untersuchungsweise trotzten, nur auf diesem Wege einer befriedigenden Lösung entgegenzusehen.

Unter welchen Bedingungen die Zelle athmet, welche Stoffe die Zelle aufnimmt, welche Reaction sie besitzt, welche specifischen Eigenschaften (Attraction) ihr zukommen, wie sie sich gegen körniges Material verhält, wird sicher nur auf dem Wege der Farbenanalyse erkannt werden. Ich verzichte darauf, die vielen Gesichtspunkte, die sich aus einer solchen Anschauung ergeben, hier herzuzählen und begnüge mich, nur einen von ihnen des Weiteren auszuführen.

In einer Zeit, in der das Studium der Bakterien und der von ihnen erzeugten Ptomaine in den Vordergrund gerückt ist, wendet sich das allgemeine Interesse wieder mehr der Lehre von den Giften und ihren Wirkungen zu, die uns nicht nur zur Bekämpfung, sondern auch zur Erklärung von Krankheitsprocessen verhelfen sollen. Ich kann nun nicht leugnen, dass der moderne Schematismus der Pharmakologie uns nach manchen Richtungen hin unbefriedigt lässt. Unwillkürlich erhält man den Eindruck, als ob die vielgliedrige Gruppenbildung eben nichts sei als der reine Ausdruck der physiologisch beobachteten Thatsachen, dass aber hierbei gerade der Kernpunkt, die

¹⁾ Nach einem am 21. December 1885 im Verein für innere Medicin gehaltenen Vortrage.

Frage nach dem Wesen und der Ursache der specifischen Wirkungen in den Hintergrund getreten sei. Zweck der Pharmakologie müsste es sein, festzustellen, nicht nur dass, sondern warum ein bestimmtes Gift einen bestimmten Nervenendapparat afficire. Solches wird jedoch nur dann möglich sein, wenn die Pharmakologie von dem bis jetzt ziemlich einseitig verfolgten Wege abgehen und versuchen würde, durch anatomische und biologische Untersuchungen das Wesen der Functionsstörung klar zu legen. Hierbei dürfte sie der Beihilfe der vitalen Farbenanalyse kaum entbehren können.

Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass eine bestimmt toxische Substanz primär und an erster Stelle nur die Elemente afficiren kann, zu denen sie thatsächlich gelangt und von denen sie in hervorragender Weise aufgenommen wird. Es ergibt sich hieraus die Forderung, zunächst die Vertheilungsgesetze eines Körpers festzustellen und dann mit diesen Ergebnissen die physiologische Wirkung in Beziehung zu setzen. Für die Alkaloide, die ja in erster Reihe in Betracht kommen, wäre ein solches Unternehmen bei der Kleinheit der wirksamen Dosis und dem Mangel geeigneter mikrochemischer Reaction ganz aussichtslos. Bei den Farbstoffen bietet dagegen eine solche Untersuchung weit geringere Schwierigkeiten dar, indem der topische Nachweis sich ohne Weiteres aus ihren sinnfälligen Eigenschaften ergibt. Nun besitzen wir zur Zeit eine ausserordentliche Fülle synthetischer Farbstoffe, deren Structur bis in das kleinste Detail erkannt ist, und scheint das vorliegende Material schon auszureichen um wichtige Beziehungen, die zwischen Constitution und Vertheilung bestehen, mit Klarheit erkennen zu lassen. In welcher Weise derartige farbenanalytische Untersuchungen vorzunehmen sind, wird aus der folgenden Mittheilung erhellen, und glaube ich, dass in weiterer Verfolgung dieser Principien sich die Vertheilungs- und Wirkungsart organischer Körper in einfacher und klarer Weise wird definiren lassen.

Im Fortlauf meiner Untersuchungen fand ich, dass das Methylenblau eine ausserordentliche Verwandtschaft zu den feinsten Verzweigungen des Achsenzylinders besitzt, und es daher möglich ist, bestimmte Nervenendigungen in noch lebendem Zustande und mit einer Deutlichkeit zu verfolgen, die durch keine andere Methode erreicht werden kann. Wie Sie wissen, besitzen wir zur Zeit für die Darstellung der peripheren Nervenendigungen nur die von Cohnheim entdeckte Vergoldungsmethode, der wir alle Fortschritte auf diesem Gebiete zu verdanken haben. Nichts destoweniger ist schon lange eine andere Methode zur Darstellung von Nervenendigungen als ein dringendes Bedürfniss erachtet worden, besonders aus dem Grunde, weil einerseits die Vergoldung vielfach vollkommen versagt und andererseits Artefacte bei der Behandlung mit den stark wirkenden Reagentien nicht durchaus ausgeschlossen sind.

Der Vorzug der biologischen Methylenblaufärbung vor der Goldmethode beruht darin, dass sie uns erstens die Endapparate in ihren vollkommen natürlichen Verhältnissen zeigt, zweitens, dass sie vielfach Nervenendigungen darstellt, die auf dem anderen Wege nicht erhältlich sind. Selbstverständlich hat auch die biologische Methylenblaufärbung ihre bestimmten Uebelstände, von denen ich hier nur die Vergänglichkeit der Präparate und die Begrenzung auf bestimmte Nervengebiete hervorheben möchte.

Es liegt nicht in meiner Absicht, in diesem Verein die anatomischen Resultate, die ich im Verlauf der Untersuchungen gewonnen habe, in ihren Einzelheiten vorzuführen, um so weniger als ich dieselben in einer in Vorbereitung befindlichen Monographie ausführlich

darstellen werde; ich begnüge mich nur, um einen Einblick in die Leistungsfähigkeit der Präparate zu geben, einige Tafeln zu demonstrieren, die von Herrn Laatsch treu nach der Natur gezeichnet sind.

I. Die erste Tafel zeigt Ihnen die Geschmackspapille des Frosches, deren Nervenreichthum so gross ist, dass diese Gebilde schon makroskopisch durch ihre intensiv blaue Farbe hervortreten. Dicht unter dem Epithel der Geschmacksscheibe finden Sie einen dichtesten Plexus feinsten mit mehr oder weniger grossen Varicositäten versehener Achseneylinder. Die Sinneszellen legen sich mit ihren Endigungen an die Varicositäten dieses Netzes an, ohne mit ihnen jedoch zu verschmelzen. Aus dem Grundplexus treten weiterhin ins Epithel feine Stämmchen über, von denen ein Theil sich zu den Sinneszellen hinbiegt, um in deren Oberfläche mit einem höchst scharfen kleinen Knöpfchen zu endigen. Aus diesen Bildern geht mit Evidenz hervor, dass die Geschmacksnerven mit den Geschmackszellen nicht continuirlich, sondern per contiguitatem verbunden sind.

II. Rienschleimhaut des Frosches mit intensiv gefärbten Sinneszellen, deren centrales Ende allmählich und ohne jede scharfe Grenze in eine varicöse Nervenfibrille übergeht.

III. Typische Muskelendplatten aus dem Augenmuskel.

IV. Reicher Gefässplexus um eine kleine Vene mit vereinzelt intensiv blau gefärbten Circulärmuskeln, die nach meinen Erfahrungen als Vasocostrictoren $\alpha\alpha\tau\ \xi\sigma\gamma\gamma\upsilon$ anzusprechen sind.

V. Zeichnungen vom schlagenden Vorhof des Froschherzens mit reichem Nervenplexus und eigenthümlichen, intensiv blau gefärbten Herzmuskelfasern.

VI. Sensible Nervenendapparate aus der Blase des Frosches. Dieselben präsentiren sich als ziemlich grosse rundliche Flecken, die aus der successiven Theilung einer einzigen markhaltigen Nervenfasern hervorgehen. Die Terminalfasern dieser Verzweigung tragen sämtlich endständige Knöpfe.

VII. Zeichnungen, die einem lebenden, noch unter dem Mikroskop herumkriechenden Wurm entnommen sind. Man sieht zahlreiche wolkig blau gefärbte Ganglienzellen, die einen helleren Kern und einen relativ grossen Nucleolus haben, der eine compacte relativ dicke und intensiv blaue Aussenzone erkennen lässt. Die vielfachen Fortsätze lassen sich ohne Weiteres bis zu den Muskeln verfolgen, die ebenfalls von blauer Farbe sind und die mit einander durch schmale Brücken verbunden sind. Die feine Nervenfasern tritt zur Musculatur heran, um sofort mit ihr zu verschmelzen, ohne irgend welchen Endapparat zu bilden.

VIII. Die folgenden drei Tafeln zeigen Zeichnungen von Ganglienzellen, die mir einer besonderen und ausführlichen Besprechung werth zu sein scheinen. Die sympathischen Ganglienzellen sind, wie bekannt, bipolar, indem der eine gerade Fortsatz von dem zweiten, als Spiralfaser bezeichneten umwunden wird. Bei den Methylenblauversuchen färbt sich sonderbarer Weise ausschliesslich die Spiralfaser blau, und ist es auf diese Weise möglich geworden, die Endigung dieses Gebildes mit aller Bestimmtheit präcisiren zu können. Nach meinen Beobachtungen bildet die Spiralfaser durch Theilung in feinste Fibrillen ein Nervenendnetz, welches bald nur einen Theil, bald die gesammte Oberfläche der Zelle mit seinen Maschen umflechtet. Von diesem Netz pflegen sich einzelne Reiserchen abzulösen, die, auf der Oberfläche der Zelle verlaufend, distincte mit knopfförmigen Terminalanschwellungen versehene Endbüschel bilden. Die höchst eleganten und verschiedenartigen Bilder, die man auf diese Weise erzielt, sehen Sie auf der einen Tafel, und wäre es eine vergebliche Mühe, die verschiedenen Modificationen und Abweichungen, die sich aus diesem Grundtypus entwickeln, einzeln schildern zu wollen. Von Bedeutung ist es, dass ich bei genügender Blaufärbung in keiner Zelle des Sympathicusstammes diese Nervenendnetze vermisste und dass ich dieselben in gleicher Weise in den kleinen gangliösen Zellanschwellungen der verschiedensten Organe, wie Blase, Herz, Gaumen, Lunge etc., wiederfinden konnte. Ich halte also die von mir aufgefundenen zur Spiralfaser gehörige Oberflächenverbreitung für ein Characteristicum aller sympathischen Zellen.

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich nun aus diesen Befunden? Die von mir gefundene Thatsache, dass der gerade Fortsatz nicht die geringste Affinität zum Methylenblau besitze, deutet auf principielle Differenzen der Function hin, und steht eine solche Auffassung im besten Einklang mit der von Axel Key und Reizius gefundenen Thatsache, dass nur die umwundene Faser sich mit einer Markhülle umgebe. Schon die tinctoriale Differenz spricht nach meinen Erfahrungen dafür, dass die umwundene Faser der centripetalen, die gerade Faser der centrifugalen Leitung gewidmet sei, und wird Jeder, der einmal derartige Bilder gesehen hat, unwillkürlich zur Annahme gedrängt, dass diese auf die Oberfläche der Zelle applicirte

Endigung ihr Analogon in den Nervenendigungen der quergestreiften Muskelfasern finde und sich von diesem Schema nur durch höhere Ausbildung unterscheide. Wir gelangen daher zu der Vorstellung, dass durch die umwundene Faser Reize zugeführt, die auf die Ganglienoberfläche mit Hilfe der Endausbreitung ziemlich gleichmässig projectirt werden. Während die Muskelfaser auf diese Entladung durch Contraction antwortet, reagirt die Ganglienzelle in ihrer specifischen Weise durch einen sich in der geraden Faser nach Aussen fortplantenden Erregungsvorgang. Erwähnen möchte ich, dass ich einige Male Bilder gesehen habe, die noch eine weitere Analogie zwischen Ganglienzelle und Muskelfaser erkennen liessen. Ich fand nämlich weitere Differenzirungen in der Ganglienzelle selbst, indem ein umfangreicher centraler Theil, der den Kern barg und der mit dem geraden Fortsatz in Continuität stand, sich durch Blaufärbung von dem homogenen peripheren Theil abhob, auf dessen Oberfläche sich die dunkel gefärbte Endverbreitung befand. Ungezwungener Weise lässt sich an einer solchen Zelle die Nervenendverbreitung mit dem Muskelendgeweihe, die helle periphere Zone mit der Substanz der Muskelsohle, der centrale blau gefärbte Antheil mit der Muskelfaser selbst vergleichen. Ich denke, dass diese Thatsachen eine Bedeutung für die Physiologie und Pharmakologie gewinnen werden, da es sehr wahrscheinlich ist, dass diese Endausbreitung ähnlich wie das Methylenblau auch andere [giftige] Körper in sich localisiren wird und so ähnlich wie die Muskelendplatte einer isolirten Lähmung zugänglich sei.

Ueberraschend ist gewiss der Umstand, dass Achseneylinder nicht mit der Substanz der Zelle zu einem einheitlichen Ganzen verschmelzen, sondern auf ihr scharf abgesetzt gleichwie auf einem fremden dishomogenen Material enden. Es wird hierdurch die alte Anschauung, als ob die Ausläufer der Ganglienzelle promiscue directe Zellfortsätze wären, definitiv beseitigt, und schien es mir bei der principieller Bedeutung geboten, noch eine andere Art Ganglienzellen nach dieser Richtung hin zu prüfen. Ich wählte das Spinalganglion der Frösche zum Untersuchungsobject. Wie Sie wissen, besteht dasselbe aus grossen Ganglienkörpern, die, ähnlich wie eine Birne am Stiel, an einem dicken Fortsatze hängen, der im weiteren Verlaufe sich gabeltheilt (tube en T). Bei meinen Methylenblauversuchen fand ich, dass gewöhnlich die Zellkörper selbst farblos blieben, während sich die Nervenfasern intensiv färbte. Der Uebergang der Nervenfasern in die Ganglienzelle erfolgte mit Hilfe eines kurzen Zwischenstückes, das aus blauen Fibrillen besteht, die unmittelbar nach Eintritt in die Zelle enden. Bei der Sauerstoffzehrung blieb dieses Endstück relativ lange unreducirt und zeigte dann eine eigenthümlich grünlich blaue Färbung. (Nuance des Aethylenblaus.)

Weitere Untersuchungen, die mit grossen Schwierigkeiten verbunden waren, zeigten jedoch noch etwas anderes, nämlich eine zweite intensiv blau violette Oberflächenendigung, die eine Modification der am Sympathicus gefundenen Verhältnisse darstellt. Von diesen unterscheidet sich die spinale Endigung in folgenden Punkten:

- I. nimmt sie nur einen kleinen Raum der Zellenfläche ein
 - II. unterscheidet sie sich durch einen weit einfacheren Bau
 - III. durch die Bildung colossaler Varicositäten und Endknöpfe, die oft deutliche Impressionen der Zelloberfläche hervorruft
- Die Fasern, aus denen diese Endigung hervorgeht, sind ausserordentlich fein, und ist es mir daher nicht möglich gewesen, ihren Verlauf oder ihren Ursprung erforschen zu können.

Es sind mithin auch die Spinalganglien ähnlich gebaut wie die sympathischen, indem beide eine Oberflächenendigung und eine geraden Fortsatz besitzen. Sie unterscheiden sich von einander schon erstens durch die Configuration der Oberflächenendigung und zweitens durch das verschiedene färberische Verhalten der geraden Fortsätze. Die Gesichtspunkte, die sich aus diesen höchst überraschenden Befunden ergeben, liegen klar auf der Hand, und dürfte es fortan geboten sein, Zellfortsätze und Zellansätze der Ganglienzellen mit aller Schärfe auseinander zu halten. Nach meinen bisherigen allerdings nur fragmentarischen Beobachtungen scheint der Achseneylinderfortsatz der multipolaren Ganglienzellen dem Leibe derselben angehängt zu sein, während die Protoplasmafortsätze als wirkliche Ausläufer des Zellprotoplasmas ihren Namen mit vollem Recht führen.

Um in das Wesen der Methylenblaufärbung einen Einblick zu gewinnen, ist es nothwendig in kurzen Zügen die Vertheilung der blaufärbten Elemente zu schildern. Beim Kaninchen färben sich, wie schon erwähnt, insbesondere die peripheren Endausbreitungen des Nervensystems, während die groben Nervenstämme selbst in ihrer Gesamtheit ungefärbt bleiben.

Durch Methylenblau werden in ihrer Gesamtheit dargestellt

- I. Alle sensiblen Fasern;
- II. Die Geschmacks- und Geruchsendigungen;
- III. Die Nerven der glatten Musculatur und des Herzens.

Im Gegensatz hierzu pflegen sich die motorischen Nervenendigungen der Willkürmuskeln nicht zu färben, und habe ich erst nach langem Suchen einige wenige Muskelgruppen angetroffen, die wie die gesammten Augenmuskeln, die des Zwerchfells und des Kehlkopfs hiervon eine Ausnahme machten.

Im centralen Nervensystem werden durch Methylenblau zwei verschiedene Dinge dargestellt, nämlich

a. Relativ starke Fasern besonders reichlich in allen Kernen der Medulla oblongata spärlicher im Gehirn;

b. Ein dichtes Geflecht feinsten varicöser Nervenfasern, die mit Ganglienzellen zusammenhängen¹⁾ (Grosshirnrinde).

Beim Frosch verhalten sich die Färbungsverhältnisse der peripheren Endausbreitungen ganz ähnlich wie beim Kaninchen, und pflegen hier insbesondere die Augenmuskeln eine blaue sichelförmige Stelle zu zeigen, die aus einem geradezu verwirrenden Geflecht von Nerven und Endplatten zusammengesetzt ist.

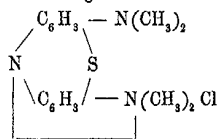
Auch beim Krebs erzielt man leicht Färbungen sensibler und motorischer Nerven. Die quergestreiften Muskelfasern lassen hier zwei Unterarten erkennen, die auch sonst morphologisch in Betreff ihrer sonstigen Eigenschaften unterschieden sind. Die eine Art, die schmale fein gestreifte Fasern enthält, entspricht in ihren Innervationsverhältnissen vollkommen dem Typus der glatten Muskelfasern, indem die Nerven sich intensiv färben und intramusculäre Plexus bilden. Die zweite Art breiterer und grob quergestreifter entspricht vollkommen den quergestreiften Muskelfasern der höheren Thiere, indem die Nerven isolirt verlaufen, Oberflächenverzweigungen bilden, welche durch Methylenblau nur ganz ausnahmsweise gefärbt werden. Ich erwähne diesen Umstand besonders aus dem Grunde, weil die Vergoldungsmethode bei den Muskeln wirbelloser Thiere vollkommen versagt. Dass ich an Würmern ebenfalls Färbungen des Nervennuskelsystems erzielt habe, entnehme Sie den circulirenden Zeichnungen. Am einfachsten ist es, um möglichst naturgemässe Verhältnisse zu erhalten, hierzu die in der Froschblase schmarotzenden Eingeweidewürmchen zu verwenden, die bei Methylenblauinfusionen des Frosches das blaue Serum in sich aufsaugen.

Ich muss daher auf Grund dieser und noch anderer vergleichenden anatomischen Untersuchungen die Methylenblaureaction als eine allgemeine Eigenschaft der Achsencylindersubstanzen ansehen und sie somit in directe Beziehung mit der Function der Nervensubstanz bringen. Es dürfte daher wohl der Mühe verlohnen, die hier in Betracht kommenden Bedingungen einer analytischen Untersuchung zu unterziehen, die naturgemäss an erster Stelle, die folgenden zwei Fragen zu beantworten hat.

1. Warum färbt Methylenblau die Nerven? und
2. Warum färben sich die Nerven im Methylenblau?

Die erste Frage ist rein chemischer Natur und ihre Beantwortung durch den glücklichen Umstand ermöglicht, dass im letzten Jahre die Constitution des Methylenblau durch Prof. Bernthsen aufgeklärt worden ist. Durch den Umstand, dass weder Fuchsin, Methylviolett, Safranin Nervenfasern darstellte, wurde es wahrscheinlich, dass diese Eigenschaft durch eine ganz bestimmte chemische Eigenthümlichkeit des Methylenblau bedingt sein müsse, und war es naheliegend, an erster Stelle an die im Methylenblau enthaltene Schwefelgruppe zu denken. Diese Vermuthung habe ich in folgender Weise experimentell bestätigen können.

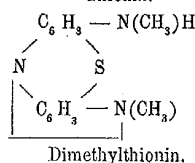
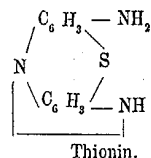
Das Methylenblau entsteht, wie bekannt, aus dem Dimethylparaphenyldiamin durch die Lauth'sche Reaction (combinirte Wirkung von H₂S und FeCl₃), und kommt nach Bernthsen's Untersuchungen dem salzsauren Methylenblau folgende Formel zu:



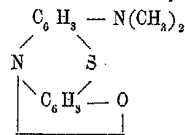
Es enthält mithin das Methylenblau zwei Dimethylaminreste, und habe ich zunächst, um den Einfluss der Methylgruppe sicher zu stellen, niedere Homologe des Methylenblau, nämlich das Thionin und das sym-

¹⁾ In der Retina findet man in der Ganglienzellschicht ein höchst elegantes, flächenförmig ausgebreitetes Netz feinsten varicöser Fibrillen, die die Ausstrahlung multipolarer intensiv gefärbter Ganglienzellen darstellen. Es entspricht dieses Netz in seinem Habitus dem Nerven-geflecht der Grosshirnrinde so vollkommen, dass es erlaubt erscheint, der Schhaut ein Stückchen Gehirn und somit eine bestimmte Art von Eigenempfindung zuzuschreiben. Es ist daher nicht gestattet die Retina als einfaches Endorgan aufzufassen, und verlieren hierdurch die Gründe, die jüngst Filehne für die centrale Entstehung des Lichtstaubes und der Nachbilder beigebracht hat, ein gut Theil ihrer Beweiskraft.

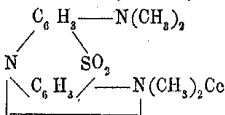
metrische Dimethylthionin untersucht und beide Verbindungen nervenfärbend gefunden.



Das von Bernthsen entdeckte Methylenviolett ist wegen der

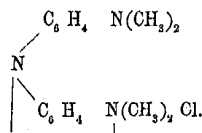


ausserordentlich ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse schwer zu diesen Versuchen zu benutzen, jedoch habe ich einige Fälle deutlicher Nervenfärbung im Herzen erzielen können. Es beweist dieser Umstand immerhin, dass vom theoretischen Standpunkte schon die Anwesenheit einer basischen Gruppe, eines Ammoniakrestes, für das Zustandekommen der Nervenfärbung ausreicht. Weiterhin habe ich das von Bernthsen aufgefunden Sulfon des Methylenblau, das Methylencar¹⁾ in



Anwendung gezogen und hiernit ganz die gleichen Nervenfärbungen wie mit dem Methylenblau selbst erzielt, wie solches auch a priori zu erwarten stand, da beide Farbstoffe eine ihre Trennung sehr erschwerende Analogie besitzen. Es geht hieraus hervor, dass es für das Zustandekommen der Reaction ganz gleichgiltig ist, ob der Schwefel nach Art des Phenylsulfids oder des Phenylsulfons gebunden ist.

Ich habe nun weiterhin, um den Einfluss des Schwefels zu eruiren, einen Körper untersucht, der in seiner Constitution vollkommen dem Methylenblau entspricht und sich nur durch den Mangel des Schwefels von ihm unterscheidet. Es ist das von Bindschedler entdeckte Dimethylphenylengrün, das durch gleichzeitige Oxydation von Dimethylparaphenyldiamin und Dimethylanilin entsteht, und dem folgende Constitution zukommt:



Das Bindschedler'sche Grün unterscheidet sich nun in ganz wesentlichen Punkten vom Methylenblau; 1. durch eine eminente Toxicität, 2. durch den Mangel jeder Nervenfärbung und 3. dadurch, dass es alle Herzmuskelfasern gleichmässig grün färbt, während das Methylenblau nur eine Art der Muskelzellen (Gefässmuskeln Pohl-Pinkus) in spezifischer Weise tingirt. Es geht aus diesem letzten entscheidenden Versuche hervor, dass in der That die Nervenfärbung durch den Eintritt des Schwefels hervorgerufen sei, und behalte ich mir vor, die eigenthümliche Rolle, die dem Schwefel hierbei zukommt, durch weitere experimentelle synthetische Untersuchungen aufzuklären.

Ich gehe nun zur Beantwortung der zweiten Frage über, warum sich bei höheren Thieren nicht alle Nervenendigungen, sondern nur ein Theil von ihnen durch Methylenblau färben. Auf die Klarlegung dieser Verhältnisse möchte ich einen um so grösseren Werth legen, als mir dieselbe für das Verständniss der Alkaloidwirkung von fundamentaler Bedeutung zu sein scheint. Man könnte annehmen, dass in den durch Methylenblau färbaren Nerven eine Substanz vorhanden wäre, die zum Methylenblau eine besonders grosse Affinität besässe. Jedoch würde man durch diese Hypothese zu ganz sonderbaren Er-

¹⁾ Ich verdanke diese kostbare Verbindung dem gütigen Entgegenkommen des Herrn Prof. Bernthsen, dem ich hierfür meinen besten Dank ausspreche.

gebnissen geführt werden, indem man, um ein Beispiel anzuführen, eine principielle chemische Differenz zwischen den Nervenendigungen am Augenmuskel und denen der Skelettmusculatur aufstellen müsste. Viel wahrscheinlicher erscheint die Annahme, dass die Axencylindersubstanz an allen Orten sich aus denselben chemischen Constituenten aufbaue, und die verschiedenartige Reaction gegen Farbstoffe und Alkaloide auf eine Verschiedenartigkeit bestimmter und bestimmender Nebenumstände zurückzuführen sei. Ich werde mich bemühen, diese Verhältnisse an dem concreten Beispiele darzulegen.

Bei Froschversuchen fiel es mir oft auf, dass die Färbung der Geschmacksnerven besonders dann prompt erfolgte, wenn durch künstliches Aufsperrn des Maules die Zunge der atmosphärischen Luft ausgesetzt wurde, dieselbe dagegen häufig ausblieb, wenn die Zungenoberfläche andauernd dem Gaumen angelagert blieb. Ich glaubte, diese Beobachtung nur dadurch interpretiren zu können, dass eine bessere Sauerstoffsättigung der Nervenendigungen die Färbung durch Methylenblau begünstige. Eine werthvolle Bestätigung dieser Annahme erblickte ich in dem am Muskelsystem erhobenen Befunde.

In einer früheren Arbeit über das Sauerstoffbedürfniss des Organismus habe ich gezeigt, dass die Sauerstoffsättigung der verschiedenen Muskeln eine verschiedenartige sei. Am Besten versorgt fand ich die Augen-, Kehlkopf- insbesondere aber die Zwerchfellmuskeln, und es ist gewiss eine höchst interessante Thatsache, dass gerade in diesen Orten Methylenblau die Nervenendigungen darstellte. Aus dieser Coincidenz glaube ich folgern zu müssen, dass in der That Nervenbläue und Sauerstoffsättigung in engem Connex zu einander stehen müssen, indem nur die mit Sauerstoff annähernd gesättigten und daher nicht reductionskräftigen Nervenendigungen sich mit Methylenblau bereichern. Es steht übrigens diese Thatsache mit den Befunden, die ich früher in meiner Broschüre über das Sauerstoffbedürfniss auseinandergesetzt habe, in vollster Uebereinstimmung, indem sich im Allgemeinen die damals verwandten Farbstoffe wie Alizarinblau, Indophenolblau gerade an den Orten aufstapelten, in denen sie unverändert blieben, während die reductionskräftigen Parenchyme, wie Leber, Lunge etc., meist nur ganz geringe Mengen der entstehenden Reductionsproducte enthielten¹⁾.

Unmöglich wird man jedoch mit diesem Erklärungsprinzip allein auskommen können, da offenbar vielfach Nervenfasern, die sich wie die der Hirnrinde und des Rückenmarks der besten Sauerstoffverhältnisse erfreuen, durch Methylenblau nicht dargestellt werden. Auch würde es, um ein weiteres Beispiel anzuführen, recht gezwungen erscheinen, wenn man der geraden Faser der sympathischen Zellen eine schlechtere Sauerstoffsättigung als der gewundenen zuschreiben wollte.

Methylenblaulösungen erfahren durch Zusatz von kohlensauren oder ätzenden Alkalien keine Veränderung ihrer Nüancen. Im Gegensatz hierzu zeigen die Lösungen des Thionins, Dimethylthionins und Methylenazurs eine Farbenveränderung ins Rothe, die häufig mit einer Abscheidung der körnigen in Freiheit gesetzten Basis einhergeht. Ich habe mich nun beim Frosche überzeugt, dass bei Anwendung der letzten drei Farbstoffe die Färbung der Nervenendigungen eine metachromatische ist, indem sie sich durch eine exquisit ins Rothe ziehende Färbung von der Umgebung unterscheiden. Hieraus glaube ich den Schluss ziehen zu müssen, dass die gefärbten Nervenfasern eine alkalische Reaction besitzen und somit im Stande sind, einen Theil des aufgenommenen Farbstoffes in die rothgefärbte Base zu zersetzen. Sauerstoffsättigung und alkalische Reaction sind mithin die beiden Bedingungen, von denen die Methylenblaureaction des Nervensystems abhängig ist.

Dass die Grosshirnrinde, die durch ein Geflecht intensiv blauer Fasern ausgezeichnet ist, thatsächlich alkalisch reagirende Nervenfasern enthalten müsse, geht ohne Weiteres aus den Beobachtungen, die von Liebreich und jüngst von Langgendorf kundgegeben sind, hervor, indem Beide frisch herangeschnittene Rindenstücke Lakmus bläwend fanden. Ganz abweichend hiervon sind die Resultate, welche Lieberkühn und Edinger mit Hilfe von Alizarininfusion erhalten

¹⁾ Diese Erscheinung lässt sich wohl am Besten in der Weise deuten, wie ich dies in meiner Arbeit pag. 16 gethan habe: „Nehmen wir an, dass in irgend eine Zelle ein löslicher, kühlenbildender Körper eingeführt und in ihr reducirt werde, so lässt sich leicht beweisen, dass der reducirte Farbstoff schnell aus der Zelle reelimirt werden muss. Zweifelsohne kann der Farbstoff in die Zelle nur durch Diffusion hineingelangt sein, und ist, da die Reductionsproducte der kühlenbildenden Farben insgesamt leichter diffundiren als die Farben selbst, mit Sicherheit anzunehmen, dass das Reductionsproduct ohne Schwierigkeit aus der Zelle heraustraten kann. Es wird dieser Durchtritt der Leukoproducte um so energischer stattfinden müssen, da im Blutsrum selbst der Farbstoff nur in oxydirter Form bestehen kann, und daher die Zellen unspülende Blutfüssigkeit stets frei von reducirtem Farbstoffe ist.“

haben, indem hier nach Einführung der violetten Natriumverbindung eine gelbe Färbung des Hirns auftrat, die von den Autoren nur auf eine saure Reaction der Rindensubstanz bezogen wurde. In dieser Allgemeinheit ist der Schluss sicher nicht richtig. Ebenso wie das Methylenblau nur von bestimmten [alkalischen] Fasern aufgenommen wird, stapelt sich offenbar das Alizarinblau in andern [sauern] Gebieten auf, und ist daher die Alizarinreaction nicht ein Indicator für die gesammte Rinde, sondern nur bestimmter in ihr erhaltener Gebilde, die nach der ganzen Sachlage nichts Anderes als Nervenfasern sein können.

Wenn wir somit gezwungen sind, sauer und alkalisch reagirende Fasern anzunehmen, so können wir kaum zweifeln, dass auch neutral reagirende Fasern vorkommen werden. Man gelangt so zu der Vorstellung, als ob im Nervensysteme je nach dem Orte und der Function eine vieltönige Abstufung der Alkaleszenzgrade stattfindet, die im Verein mit den Veränderungen der Sauerstoffsättigung darüber entscheidet, ob- und welche Körper in bestimmten Territorien des Nervensystems aufgenommen werden können. Ich denke, dass diese Gesichtspunkte zur Erklärung der differentiellen Alkaloidwirkung von hohem Werthe sein müssten, und werde ich bald Gelegenheit haben, an einem andern Orte mich des Ausführlichen hierüber auszulassen.

II. Ueber Regenbogensehen bei Glaucom.

Von

Prof. J. Hirschberg in Berlin.

(Schluss aus No. 3.)

Das Regenbogensehen in der oben beschriebenen Form ist, namentlich wenn es anfallsweise auftritt, für Glaucom charakteristisch, aber durchaus nicht pathognomonisch.

Es kommt auch vor bei Hornhauttrübung, hauptsächlich bei fein punctirter (Keratitis punctata, Keratitis); vielleicht ist es nur eine Folge der Unachtsamkeit seitens der Patienten wie auch der Aerzte, dass die Erscheinung nicht häufiger notirt wird.

Ein 21 j. vollkommen gesundes Fräulein aus gesunder Familie kam am 7. Oct. 1885 wegen einer seit 8 Tagen bestehenden Sehstörung. L. Sn, On.-R. ohne Pericornealinjection zarte diffuse aber deutlich fein punctirte Hornhauttrübung; Pu eher weit, T eher hoch. Sn 3 1/2, in 6'', GF normal. Die Dame ist Malerin und zeichnet sofort ihr Diffractionsspectrum. Um die Gasflamme, die aus 10' Entfernung betrachtet wird, erscheint ein dunkler Hof von der Breite der Flamme; hierauf folgt eine erste farbige Zone, in der von innen nach aussen die drei Farben blau, grün, roth erscheinen; und darum eine zweite Zone, in der blaugrün und undeutlich roth gesehen werden. Eserin contrahirt die Pupille und verringert das Regenbogensehen. In den ersten Tagen wurde Eserin, dann Atropin, — ferner KJ und Diaphoresis bei Aufenthalt im dunklen Zimmer angewendet. Der Druck erschien bald normal. Reizung fehlte. Am 28. Oct. 1885 sieht man mit + 5'' hinter dem Spiegel vor der erweiterten Pupille hunderte von feinen und feinsten Punkten in der Hornhaut; die centralen sind etwas breiter, nach der Peripherie zu erscheinen statt der Punkte zarteste wolkige Flecken. Andeutung von peripheren Pigmentveränderungen in der Retina. 16. Nov. 1885, rapide Klärung der Hornhaut, nur noch ganz vereinzelt Punkte erscheinen vor dem Rande der mydriatisirten Pupille, S = 1 lds, My 1/4'' (l. 1/24''). Die peripheren Pigmentveränderungen sind noch ein wenig deutlicher.

Ich lasse dahingestellt, ob eine Beziehung der Krankheit zur glaucomatösen Gruppe vorliegt; practisch ist es kein Glaucom, da die Heilung ohne Operation unter einfacher Behandlung eintritt.

Diagnose und Wahl der Therapie sind noch etwas schwieriger, wenn es sich um ältere, hypermetropische Individuen handelt, wo Reizerscheinungen hinzutreten, die Spannung längere Zeit erhöht bleibt: man kann dann schon von einer Keratitis glaucomatosa sprechen. Wenn man zweifelt, ist das entscheidende die regelmässige zarte Punctirung der Hornhaut, die bald hervortritt, während G. F.-beschränkung ausbleibt und S immer den sichtbaren Trübungen entspricht. Ich will nur in Kürze 2 Fälle der Art anführen.

Ein 54jähriger Herr kam am 28. August 1881 wegen einer seit 8 Tagen bestehenden Entzündung des linken Auges. Prodrone waren nicht voraufgegangen. Pericornealinjection, Cornea rauchig, Pu etwas weiter als rechts, Papille nicht bequemer sichtbar, Sn CC: 15', G. F. normal, T + 1; Regenbogensehen. Ich träufelte Eserin ein, welches eine ziemlich gute Wirkung auf die Pupille entfaltete.

29. August. Punctförmige Synechie, 30. September Atropin. Mittags S besser, die Hornhaut ist stärker getrübt; bald tritt das Bild der Keratitis punctata c. Irid. rein hervor; die Heilung war eine vollständige.