



| | |
|------------------|---|
| Title | Experimentelle Untersuchung über die Regeneration des Gehirns bei Hynobiuslarven (Mit 3 Tafeln und 4 Abbildungen) |
| Author(s) | OKA, Fuditarô |
| Citation | 北海道帝國大學理學部紀要, 9(2), 85-113 |
| Issue Date | 1946-05 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/27054 |
| Type | bulletin (article) |
| File Information | 9(2)_P85-113.pdf |



[Instructions for use](#)

wodurch der Zentralkanal bzw. Ventrikelraum mannigfaltig vervielfacht wird. Eine abnorme Vermehrung und Lagerung der Nervenzellen folgt daraus.

Die genannten Stimuli durch die Beschädigung können also, wie Weissfeiler meinte, die Ursache aller regenerativen Proliferation sein, aber sie bedeuten nur soviel, dass die Läsion des Gewebes zügellose Proliferationsvorgänge veranlasst. Bei den oben erwähnten sogenannten "schädlichen Stimuli" handelt es sich nicht um besondere Stimuli von schädlicher Natur, sondern nur um Stimuli, welche gelegentlich desorientierte Entwicklung des lädierten Gewebes veranlassen.

ii) Räumliche Verhinderung: Als Hindernisse für den regenerativen Prozess des Rückenmarks sind bislang, bei Amphibien und Teleostiern, eine übermässige Entfernung der beiden Wundflächen sowie das dadurch verursachte Dazwischengeraten des Fremdgewebes in die Wunde genannt (Hooker '15, '24-'25, de Nò '20, Tuge und Hanzawa '37).

Was aber die "übermässige Entfernung beider Wundflächen" betrifft, steht der Sachverhalt etwas anders bei der Gehirnregeneration, des jungen Embryo. Im Vergleich zur Rückenmarksregeneration, die von manchen Autoren nach dem blossen Abschneiden des Rückenmarks beobachtet wurde, muss die Regeneration jedes Hirnabschnittes wie z. B. des ganzen Endhirns ein fast unüberwindliches Ausmass der regenerativen Tätigkeit beanspruchen. Trotzdem stellte das Tier im Schwanzknospenstadium die Normalgrösse des Hirnabschnittes wieder her, indem dabei auch die äussere Form desselben ziemlich gut rekonstruiert wurde. So steht es fest, dass die lebhaftere Regenerationsfähigkeit, die das embryonale Nervengewebe in sich behält, die genannten Hindernisse wie die "übermässige Entfernung beider Stümpfe" ohne besondere Schwierigkeit überwinden kann. Der Umstand, dass in solcher Entwicklungsstufe noch keine lebhaftere Proliferation der fremden Gewebselemente der Nervenregeneration im Wege steht, wird die Gehirnregeneration in ihrem Fortgang begünstigen.

Es ist längst bekannt, dass die Nerven in ihrer Regenerationsgeschwindigkeit, ausgenommen Chorda dorsalis, hinter der Reihenfolge von Epithel, Bindegewebe, Gefäss und Muskel zurückstehen (Przibram). In den Raum also, worin das Nervenregenerat sich ausdehnen und aufwachsen soll, können andere Gewebe wie z. B.

Mesenchym, Knorpel und Hirnhäutchen u. a., die alle schneller als Nerven wachsen, eindringen, wodurch die Regeneration der Nerven mit einem unüberwindlichen räumlichen Hindernis zusammenstossen und endlich stecken bleiben muss. Insbesondere seien hier als augenfällig Beispiele dafür die Hypertrophie des Knorpels und die missgeformte Pia mater angeführt, welche beide zuweilen die Ein- und Absperrung der Nervengewebe zur Folge gehabt haben (Fig. 15, 16, 19, 20 und 24). Man darf dennoch die besagten Hindernisse, die erstens von dem übermässigen Ausmass der beanspruchten Regeneration und zweitens von dem Aufwachsen der bindegewebigen Elemente verursacht werden, nicht allzu hoch anschlagen, denn die abnorme Entwicklung und übermässige Wucherung der mesodermalen Gewebe kann nur erst dort in der Entwicklungsstufe des Embryos eintreten, wo die Regenerationsfähigkeit der zerebralen Zellen ohnehin fast zugrunde gegangen ist. Sie werden also ohne besonderes technisches es Verfahren, wie es von Spirito bei Rana- und Tritonlarven eingeführt wurde, leicht überwunden.

Weiter ist hier als das Moment, das im Gehirn die Faserregeneration in ihrer zweckmässige Durchführung erschwert und stets stecken bleiben lässt, das Fehlen des Gewebeelementes wie der Schwannschen Zellen zu nennen, die bei den Peripherienerven als Wegleiter der Faserregeneration dienen können.

iii) Verwachsung: Es ist weiter leicht ersichtlich, dass, wenn ein normales Organ verletzt und anderen naturverwandten Elementen ausgesetzt wird, dann eine Verwachsung eintritt. Die abnormale Verbindung des chimärischen Sehnerven mit dem Gehirn wird sich aus dieser Affinität zwischen beiden Gewebeelementen erklären lassen. Als Beispiele solcher Verwachsung sind ferner das oben beschriebene Verwachsensein von Pigmentepithel des Augapfels (Tapetum nigrum) und Gehirn sowie dasjenige von Knorpelgeweben miteinander zu nennen. Auch der einmal begonnene regenerative Vorgang muss wegen solches Verwachsenseins fremden Gewebes gehemmt oder bestenfalls zur Missform gebracht werden. Selbst ohne solche äusseren Faktoren neigen schon die Wundflächen des Gehirns an sich dazu, miteinander zu verschmelzen, um dadurch eine missförmige Hirnregeneration zur Folge zu haben. Wir haben oben gesehen, dass bei Regeneration des ZNSs Ventrikelvervielfachung bzw. Polymyelia als häufige Folgen der Verwachsungen der Fall sind.

Was oben gesagt, wird gerade auch darauf hindeuten, dass fremde

Gewebe durch ihr Verwachsen hemmend auf die Nervenproliferation wirken können. Sie werden aber, wenn sie sich in günstiger Gestalt entwickelt haben, der Hirnregeneration einen gesicherten Wirkungsraum verleihen. Jedenfalls kann man hier von der formregulierenden Funktion fremder Gewebe sprechen, die diese indirekt auf die Hirnregeneration ausüben können. Wir haben gesehen, dass abnorm entwickeltes Knorpelgewebe sowie die missförmig regenerierte Pia mater das Hirnregenerat zur Missbildung gezwungen haben. Die schnelle Regeneration der Pia mater, die nach manchen Autoren vorhergehend den Raum für die Hirnregeneration sichern soll, wird in der genannten Hinsicht ihre formregulierende Bedeutung erhellen. Auch die Dura mater z. B. die fest der Knorpelwand anklebt, wird den gleichen Einfluss auf die Knorpelentwicklung haben.

e) *Kann das periphere Element fördernd auf die Hirnregeneration wirken?*: Eine induktive Abhängigkeit zwischen Nasenepithel und Lobus olfactorius bzw. Telencephalon ist bisher in der Hirnregeneration (v. Szüts '13, Burr '16) oder in der Ontogenie des jungeren Embryos (Holtfreter '35) zur Sprache gekommen. Ohne Riechplakode und ihre fungierende Nervenfasern soll die Regeneration der zerebralen Hemisphäre nicht weiter als die der primären embryonalen Epithelzellen, die noch an sich kein Nervengewebe sind, fortschreiten können (Burr '16). Solch ein induktiver Einfluss der wachsenden Nervenfasern auf die Differenzierung des Endhirns wurde von Burr auch bei der Ontogenie des Tieres angenommen und auf die Nerventätigkeit der Fasern zurückgeführt. Diese induktive Abhängigkeit der Endhirndifferenzierung von der Hirnnerven wurde aber von Coghill ('23), der in Tieren vor dem früheren Flexionsstadium keine Nervenfunktion bestätigen konnte, nur als eine morphologisch bedingte bewertet. Und weiter auch die Ansicht Burrs, wonach die Differenzierung des Neuroblasten aus den indifferenten embryonalen Zellen durch Abtragung des Riechepithels beeinträchtigt werden soll, wurde von Coghill ('24) als unhaltbar beurteilt, da auf der betreffenden Entwicklungsstufe des Tieres das Neuroblast des Zerebrums schon weit aus differenziert und in der weiteren Zytomorphose begriffen sein muss. Später hat auch Burr ('22) selbst seine Ansicht korrigiert, die Tragweite des genannten induzierenden Einflusses der olfaktorischen Nervenstränge in Schranken gesetzt und auch einen inhärenten Faktor dem embryonalen Gehirn zugebilligt, die ohne Abhängigkeit von den peripheren Elementen aus sich eine strukturell ansehnliche

Hemisphäre wiederherstellen. Der Zusammenschluss der olfaktorischen sowie der optischen Nerven mit dem Gehirn tritt aber nach Coghill ('23) in dem Entwicklungsstadium des Tieres auf, wo der betreffende Bereich des Gehirns schon zu hohem Grade der Differenzierung gelangt ist. Es enthält also in sich einen anachronistischen Fehlschluss, zu behaupten, dass dieses Gelangen der Nervenfasern zum Gehirn irgendeine Differenzierung der Neuroblasten aus den embryonalen Zellen veranlassen könne.

Im Gegensatz zu den genannten Autoren hat A. Spirito ('30) darauf hingewiesen, dass Regeneration und Regulation in dem embryonalen Gehirn trotz Fehlen der peripheren Sinnesorgane völlgezogen werden könne. Wie sich aus meinem Experiment ergab, kann sich die Hemisphäre ohne Zusammenschluss mit dem olfaktorischen Nervenbündel gut regenerieren. Umgekehrterweise gab es auch den Fall, wo der regenerierte Olfaktornerve mit dem Opticusnerv allein verbunden war, ohne dabei erkennbare Hemisphärenregeneration zu veranlassen. Der vorhergehende regenerative Zusammenschluss des Olfaktornerve mit dem Gehirn, der nach manchen Autoren elementare Voraussetzung für die Hirnregeneration sein soll, wird nach meinem Erachten nichts weiteres bedeuten können, als dass er den Raum und Weg der zerebralen Regeneration beizeiten sichert. Dafür, dass die naturverwandten Elementen einander, nach aller Wahrscheinlichkeit durch chemotaxischen Einfluss, anziehen, proliferieren und endlich verschmelzen, haben wir ein Beispiel in dem lädierten Augapfel gesehen.

Es wäre aber eine etwas weitergehende Annahme, wenn man zwischen den olfaktorischen peripheren Elementen und der Endhirnregeneration eine einseitige Abhängigkeit behaupten wollte. Nur so viel kann man mit Sicherheit anerkennen, dass die peripheren Elemente schneller als das Gehirn regenerativ aufwachsen und dadurch der ganzen Sachlage den Schein der "Abhängigkeit der Hirnregeneration von den peripheren Elementen" verleihen.

f) *Tritt der regenerierte Hirnnerv selektiv in ein bestimmtes Hirnbereich ein?*: Was die Hirnnerven anbelangt, seien hier einige Bemerkungen hinzugefügt. Wie in Fig. 16 offensichtlich repräsentiert ist, kann der Opticus sich, ohne irgendeine Verbindung mit dem Gehirn zu zeigen, in zentripetaler Richtung regenerieren und sogar weit in dem mesodermalen Gewebe umherstreifen. Für die olfaktorischen Nervenstränge gilt dasselbe: die regenerierten Nervenstränge

können sich, von der Riechplakode her austretend, sei es ohne oder in Verbindung mit dem Gehirn, bis zum Bereich des Zwischenhirns fortentwickeln (Fig. 16). Diese Hirnnerven in Figur 16 sind von einem enorm entwickelten Knorpelgewebe, das der Regeneration der Nerven nachfolgend sich ausgewachsen hat, dicht umschlossen. Es gibt auch den Fall, wo die regenerierten olfaktorischen Nervenstränge ohne Eintreten in die Hemisphäre bis zur Nähe des Augapfels ausgewachsen sind und dort blindlings geendet haben. Meistens kommen die neugebildeten Nervenstränge ohne besondere Schwierigkeit, vielleicht durch chemotaxische Affinität zwischen jedem Nervengewebe bedingt, mit einem beliebigen Hirnbereich in Verbindung. Dieser leicht zustandekommende Zusammenschluss der regenerierten Hirnnerven mit dem Gehirn ist auch in dem chimärischen Opticus ausdrücklich und eindrucksvoll zu betrachten, wenn er aus der Retinaschicht des lädierten Augapfels neugebildet, nach Analogie des normalen Opticus in das Hirngewebe eintritt. Es wäre eine naheliegende Annahme, diese missförmige Neubildung des Opticus dem Einfluss des Gehirns zuzuschreiben. Sie lässt sich aber nicht immer im unbedingten Sinne behaupten, da der Opticus auch beim Fehlen der Gehirnregeneration wiederentstehen und manchmal mit dem anderseitigen verschmelzen kann. Dafür spricht Figur 12. Eine weitergehende Annahme bedeutet es also, wenn man zwischen dem regenerierten Opticus und seinem Eintrittsort eine spezifische Affinität sehen will. Einmal hat Burr ('24) bei *Amblystoma* über das abnormale Verhalten der olfaktorischen Nervenstränge berichtet, die aus der in den Kopf transplantierten Riechplakode ausgewachsen und, sich weithin kaudalwärts erstreckend, ohne Berührung mit der Hemisphäre in die Pars dorsalis thalami des Zwischenhirns eingetreten waren. Er hat diesen Zusammenschluss darauf bezogen, dass die Pars dorsalis thalami eine grosse rezeptorische Region der propriozeptiven Nervenfasern ist. Die Varietäten des Eintrittsortes für den regenerierten Hirnnerven, wie sie oben vielfach beobachtet wurden, werden aber vielmehr darauf hinweisen, dass die Verbindung des regenerierten Nerven mit dem Gehirn nicht sowohl durch die ortsspezifische Affinität des betreffenden Gehirnbezirktes als vielmehr durch gelegentliches Verwachsen veranlasst wird. Auch die Nervengewebe können, wie bei allen naturverwandten Geweben der Fall ist, miteinander oder in sich leicht verwachsen und verflochten, besonders wenn sie noch im Gang der embryonalen Proliferation stehen.

V. Zusammenfassung.

1. Bei den dreierlei Entwicklungsstufen des embryonalen *Hynobius retardatus* wurde das Regenerationsvermögen des Gehirns und im Anschluss daran die Art und Weise der Regeneration untersucht. Es wurden je das ganze End-, Vorder- oder Mittelhirn abgetragen.

2. Die Tiere, die sich im früheren Schwanzknospenstadium befanden, und deren Hirnblase noch nicht oder nur wenig differenziert war, zeigten eine nennenswerte Regeneration des abgetragenen Hirnbereichs.

3. Eine andere Reihe der Versuchstiere, die sich kurz vor dem Beginn des Fortschwimmens befanden, und deren Bildungsschicht der Hirnanlage nahe zur vollen Differenzierung gekommen war, zeigte dagegen nur bestenfalls eine spärliche Proliferation von Ependym- und Nervenzellen. Das Mittelhirn zeigte aber auch dabei im allgemeinen etwas bemerkenswerte Regeneration.

4. Das Regenerationsvermögen wird im ganzen nur bis vor der vollen Differenzierung der Gehirnanlage unvermindert erhalten und bei weiterer Entwicklung des Tieres immer mehr verschiedenerweise gestört. Die sämtlichen Regenerations- und Proliferationsvorgänge kommen jedoch kurz vor dem Entwicklungsstadium, wo die Vaskularisation des Gehirns und das Fortschwimmen beginnen, beinahe zum Stillstand.

5. Bei Tieren, deren Gehirn lädiert worden war, als es schon begonnen hatte, sich über die primären Hirnblase hinaus zu differenzieren, war das Regenerat oftmals in seinem Volum und Aussehen annähernd mit dem normalen Gehirn gleichzusetzen. Es kam aber seiner Struktur nach, ohne topographische Strukturverhältnisse wiederzugeben, nur als ein Vorwachsen des Stumpfes zustande. Die Gehirnregeneration des Tieres kann also jedenfalls die morphologischen Elemente nur in ihrer groben Anordnung, nicht aber in ihrer physiologischen Zusammenstellung wiederherstellen.

6. Als hauptsächliche Quelle der regenerativen Zellen ist die primäre Ependymschicht oder die sogenannten Bildungsschicht zu nennen. Die neu regenerierten Nerven- und Gliaelemente stammen also meist aus der regenerierten Bildungsschicht und werden daher stets im Anschluss an die regenerierte Ependymschicht gegeben.

7. Als fundamentale Hindernisse, die die Regeneration des

Gehirns zu verschiedenen Missformen bringen und oftmals stecken bleiben lassen, sind folgende Faktoren zu bezeichnen: Erstens die schwerlich zu vermeidende Zerstörung der Strukturverhältnisse, die der operative Eingriff durch die Wunde mit sich bringt, zweitens die daraus folgende Verwachsung der nervösen Elemente und drittens die räumlichen Hindernisse, die durch schnelle Überwucherung fernder Gewebe wie z. B. Bindegewebes verursacht werden.

8. Für die Regeneration des Endhirns spielt das Aufwachsen der Olfaktornerven keine wichtige Rolle. Die herkömmliche Ansicht, dass das Vorhandensein bzw. Funktionieren dieser Hirnnerven für die Regeneration unentbehrliche Vorbedingung ausmache, lässt sich nicht bestätigen.

Literaturverzeichnis

- BAKER, R. C. and G. O. GRAVES 1932. The development of the brain of *Amblystoma*. *J. comp. Neur.* 54: 501-559.
- BELL, E. F. 1913. Some experiments on the development and regeneration of the eye and nasal organ in frog embryo. *Arch. f. Entw.-Mech.* 23: 457-479.
- BOEKE, J. 1935. Nervenregeneration. *Handb. d. Neur.* herausg. von Bumke u. Foerster. Bd. I: 994-1122.
- BURR, H. S. 1916a. The effect of the removal of the nasal pits in *Amblystoma* embryos. *J. exp. Zoöl.* 20: 27-57.
- . 1916b. Regeneration in the brain of *Amblystoma*. I. The regeneration of the forebrain. *J. comp. Neur.* 26: 203-221.
- . 1920. The transplantation of the cerebral hemispheres of *Amblystoma*. *J. exp. Zoöl.* 30: 159-169.
- . 1922. The early development of the cerebral hemispheres of *Amblystoma*. *J. comp. Neur.* 34: 227-293.
- . 1927. Some experiments on the transplantation of the olfactory placode in *Amblystoma*. I. An experimentally produced aberrant cranial nerv. *J. comp. Neur.* 37: 445-479.
- COGHILL, G. H. 1924. Correlated anatomical and physiological studies on the growth of the nervous system of *Amblystoma*. IV. Rate of proliferation and differentiation in the central nervous system of *Amblystoma*. *J. comp. Neur.* 37: 71-109.
- FISCHEL, A. 1914. Über das Differenzierungsvermögen der Gehirnzellen. *Arch. f. Entw.-Mech.* 40: 653-665.
- GLAESNER, L. 1925. Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des gemeinen Wassermolchs (*Molge vulgaris*). Jena. (Keibelsche "Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere" Heft 14.)

- HERRICK, C. J. 1917. The internal structure of the midbrain and thalamus of *Necturus*. J. comp. Neur. 28: 215-348.
- . 1924a. The Amphibian forebrain. I. *Amblystoma*, external form. J. comp. Neur. 37: 361-371.
- . 1924b. The Amphibian forebrain. II. The olfactory bulb of *Amblystoma*. J. comp. Neur. 37: 373-396.
- . 1925. The Amphibian forebrain. III. The optic tracts and centers of *Amblystoma* and the frog. J. comp. Neur. 39: 433-489.
- . 1927. The Amphibian forebrain. IV. The cerebral hemispheres of *Amblystoma*. J. comp. Neur. 43: 231-325.
- . 1931. The Amphibian forebrain. V. The olfactory bulb of *Necturus*. J. comp. Neur. 53: 55-69.
- . 1933. The Amphibian forebrain. VI. *Necturus*. J. comp. Neur. 58: 1-288.
- HOLTFRETER, J. 1935. Über das Verhalten von Anurenektoderm in Urodelenkeimen. Roux' Arch. f. Entw.-Mech. 133: 427-494.
- HOOKE, D. 1915. Studies on regeneration in the spinal cord. I. An analysis of the processes leading to its reunion after it has been completely severed in frog embryo at the stage of closed neural folds. J. comp. Neur. 25: 469-495.
- . 1916-17. Studies on regeneration in the spinal cord. II. At the stage of the closed neural folds on the healing of the cord wounds, on the polarity of the elements of the cord and in the behavior of frog embryos. J. comp. Neur. 27: 421-449.
- . 1924-25. Studies on regeneration in the spinal cord. III. Reestablishment of anatomical and physiological continuity after transection in frog tadpoles. J. comp. Neur. 38: 315-347.
- . 1930. Studies on regeneration in the spinal cord. IV. Rotation about its longitudinal axis of a portion of the cord in *Amblystoma punctatum* embryos. J. exp. Zool. 55: 23-41.
- . 1932. Spinal cord regeneration in the young rainbow fish *Lebistes reticulatus*. J. comp. Neur. 56: 413-467.
- KUHLLENBECK, H. 1927. Vorlesung über das Zentralnervensystem der Wirbeltiere. Jena.
- RÖTHIG, P. 1919. Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 9. Über die Faserzüge im Zwischenhirn der Urodelen. Z. f. mikr.-anat. Forsch. I: 5-40.
- . 1925. Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 10. Über die Faserzüge im Vorder- und Zwischenhirn der Anuren. Z. f. mikr.-anat. Forsch. 5: 23-58.
- . 1927. Beiträge zum Studium des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 11. Über die Faserzüge im Mittelhirn, Kleinhirn und der Medulla oblongata der Urodelen und Anuren. Z. f. mikr.-anat. Forsch. 10: 381-472.

- SCHRADER, M. E. G. 1889. Zur Physiologie des Froschgehirns. Pflügers Arch. 41: 75-90.
- SPIRITO, A. 1930. Regenerazioni e regolazioni nell'encefalo degli anfi. Roux' Arch. f. Entw.-Mech. 122: 152-178.
- VON SZÜTS, A. 1914. Beiträge zur Kenntnis der Abhängigkeit der Regeneration vom Zentralnervensystem. Arch. f. Entw.-Mech. 38: 540-546.
- TUGE, H. and S. HANZAWA 1937. Physiological and morphological regeneration of the spinal cord in adult teleost. J. comp. Neur. 67: 343-362.
- USUI, M. and M. HAMASAKI 1939. Tafeln zur Entwicklungsgeschichte von *Hynobius nigrescens* STEINEGER. (japanisch). Döbutugaku Zassi (The zoological magazine), 54: 195-206.
- WAELSCH, L. 1914. Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen und Vervielfachung des Medullarrohres (Polymyelie) bei Hühnerembryo. Arch. f. Entw.-Mech. 38: 509-539.
- WEBER, A. 1915. A propos du travail de L. Waelsch intitulé. Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherung und Vervielfachung des Medullarrohres (Polymyelie) bei Hühnerembryo. Arch. f. Entw.-Mech. 40: 339-342.
- WEISSFEILER, J. 1924. Régénération des lobes olfactifs et des hémisphères cérébraux chez des batraciens urodèles. C. r. Soc. Biol. 91: 543-544.
- WIEMANN, H. L. 1922. The effect of transplanting portion of the neural tube of *Amblystoma*. J. exp. Zool. 35: 163-187.

Tafelerklärung.

Tafel IX.

- Fig. 1. Kontrolltier. Frontalschnitt der intakten Hemisphäre. Stadium 43 (nach der Normentafel von Usui u. Hamasaki).
- Fig. 2. Regenerierte Hemisphäre. Rechtsseitige Hemisphäre im Bild ist ohne Zusammenschluss mit den olfaktorischen Nervensträngen vorzüglich regeneriert. Tier in Gruppe Ia, Versuchsreihe (unten als Vr. bezeichnet) 1. Stadium 55.
- Fig. 3. Das in unpaariger und dicker Form regenerierte Endhirn, das ohne Hemisphärenbildung den ganzen Schädelraum erfüllt. Es hat einen Ventrikelkanal mit breiter Ependymschicht. Gruppe Ia, Vr. 1. Stadium 43.
- Fig. 4. Ein mit Fig. 3 gleichgeartetes Endhirn, nur hier mit Ventrikelvervielfachung. Gruppe Ia, Vr. 1. Stadium 43.
- Fig. 5. Regeneriertes unpaariges Endhirn mit einem grossen Ventrikelraum, fast allein aus der breiten Ependymschicht bestehend. Die differenzierten Zellen sind in geringer Zahl dem Ependym angeschlossen. Gruppe Ia, Vr. 1. Stadium 43.

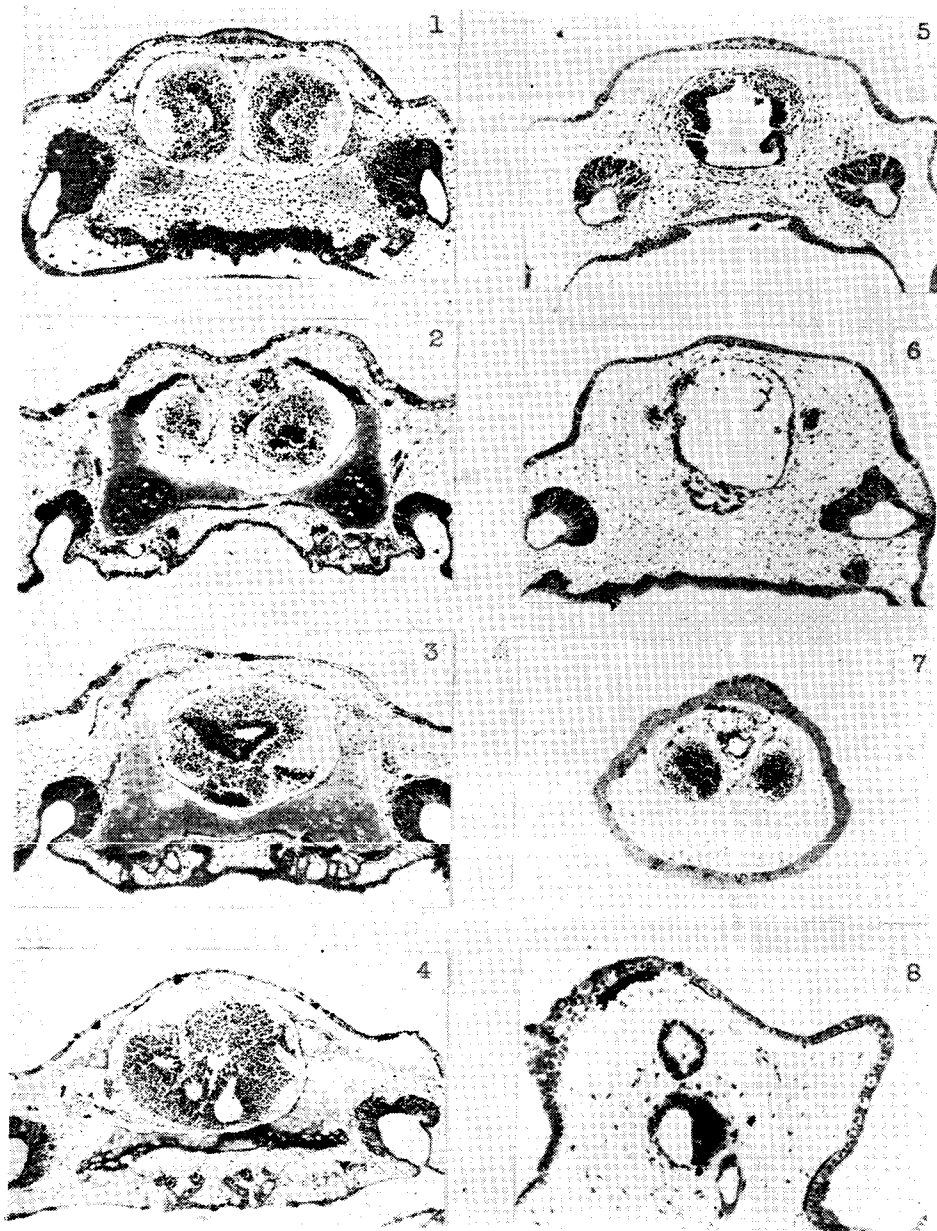
- Fig. 6. Tier ohne Gehirnregeneration. Nur die Pia mater allein ist gut regeneriert. Gruppe Ia, Vr. 1, Stadium 43.
- Fig. 7. In guter Form und Grösse regeneriertes Endhirn. Die Hemisphären sind aber in der Längsrichtung kürzer als die normalen. Im Schnitt ist auch der vordere Teil des Zwischenhirns dargestellt. Gruppe Ib, 1, Stadium 42.
- Fig. 8. Oben ist die vereinzelt Masse einer Hemisphäre regeneriert. Mitten im Bild ist das regenerierte Nervengewebe zu sehen, das aber nur aus Ependymzellen zusammengesetzt ist und kaudal ins Zwischenhirn übergeht. Die unten gesehene Masse besteht nur aus bindegewebigen Zellen. Das regenerierte Gehirn hat überhaupt nur epitheloide langförmige Zellen. Gruppe II, Vr. 1, Stadium 42.

Tafel X.

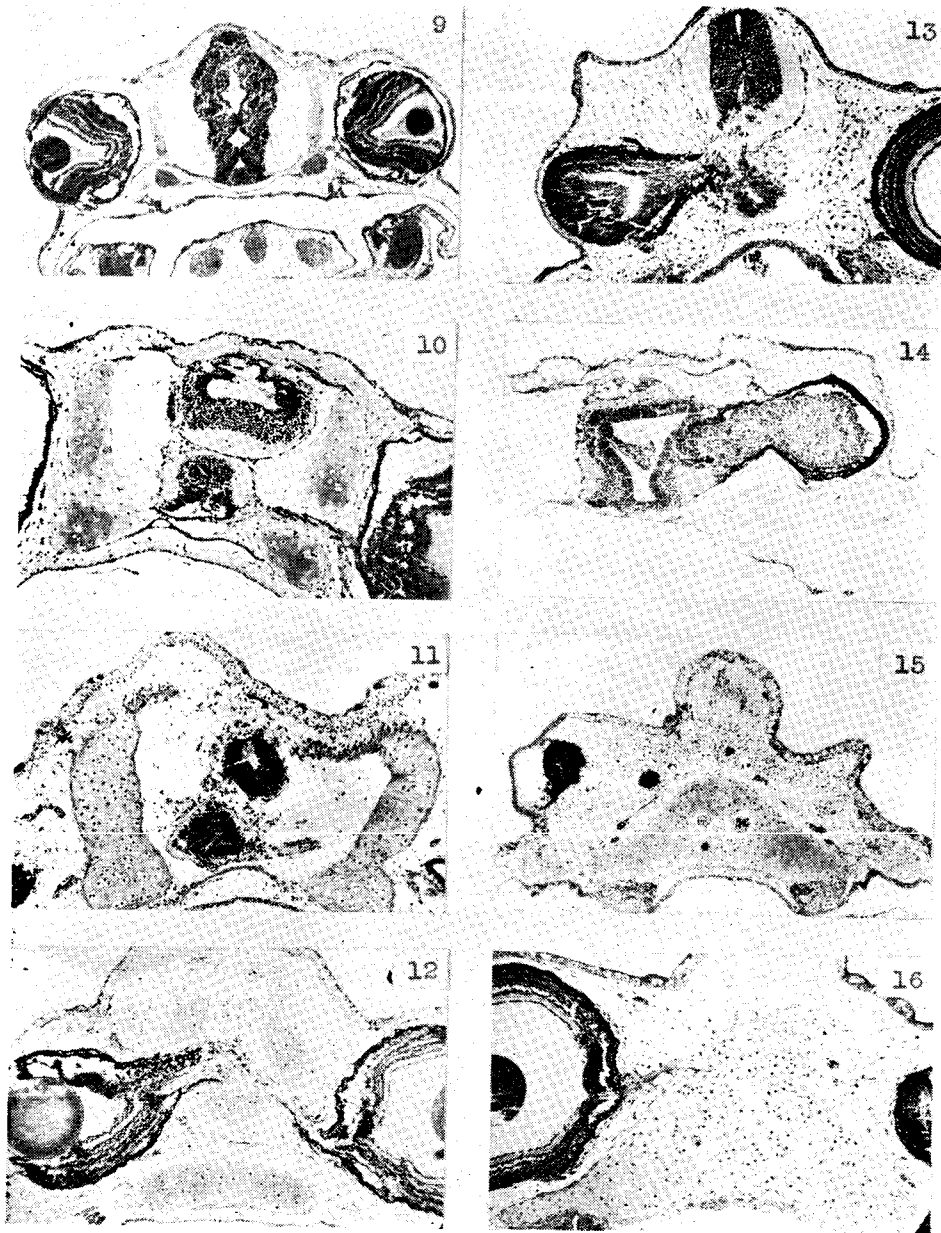
- Fig. 9. Kontrolltier. Querschnitt des normalen Zwischenhirns. Beiderseitige Sehnerven sind im Bild erkennbar. Stadium 43.
- Fig. 10. Das 8-förmig regenerierte Zwischenhirn. Beide röhrenförmige Nervengewebe sind von der Pia mater begrenzt. Der Sehnerv tritt aus dem unteren Rohr normalerweise hervor, aber enthält in sich angehäuften bindegewebigen Zellen. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 63.
- Fig. 11. Etwas mehr missbildetes Zwischenhirn, bestehend aus zwei voneinander getrennten Ependymkanälen. Die Ependymschicht ist in breiter Masse entwickelt und nur eine geringe Anzahl der differenzierten Zellen sind daran angeschlossen. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 50.
- Fig. 12. Tier ohne Regeneration des Zwischenhirns. Beiderseitige Sehnerven zeigen missbildete Regeneration und fügen sich miteinander zusammen. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 43.
- Fig. 13. Der abnorm regenerierte Sehnerv tritt in den lateralen Teil des Zwischenhirns ein. An dem Eintrittsort vergrössert sich die Faserschicht. Auch das Pigmentepithel des Augapfels entwickelt sich abnormerweise längs des regenerierten Sehnerven und verschmilzt mit dem Hirnparenchym. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 43.
- Fig. 14. Ein Augapfel, der weitgehend mit dem Gehirn verschmolzen ist. Alle Elemente des Augapfels sind daran beteiligt. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 60.
- Fig. 15. Ein paar olfaktorische Nervenstränge sind regeneriert und mitten in das stark entwickelte Knorpelgewebe eingebettet. Dorsal darüber liegen etliche Massen epitheloider Zellen, die den Hemisphären entsprechen. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 52.
- Fig. 16. Regenerierte olf. Nervenstränge sind in dem überwuchernden Knorpel ersichtlich. Auch der intakte Sehnerv tritt umherstreifend in das Knorpelgewebe hinein. Beide sind im kaudaleren Abschnitt miteinander verflochten. Gruppe II, Vr. 2, Stadium 63.

Tafel XI.

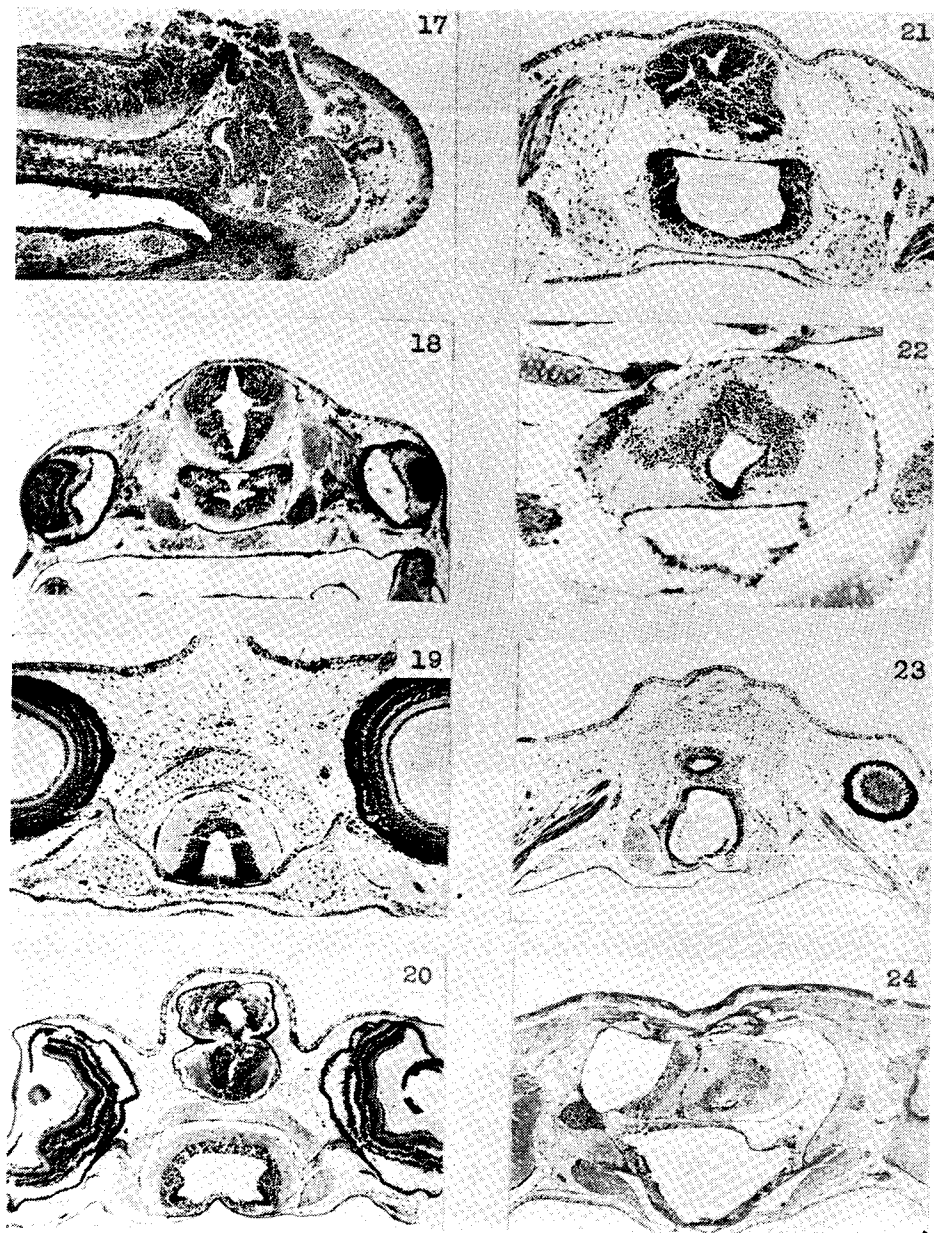
- Fig. 17. Sagittalschnitt der Operationswunde. 4 Tage nach der Mittelhirnoperation. Das lädierte Nervengewebe ist nach aussen ausgetrieben und auch das prächordale Mesenchym ist nach oben angewachsen. Gruppe I, Vr. 3, Stadium 40.
- Fig. 18. Mittelhirn des normalen Tieres. Das Infundibulum liegt darunter. Stadium 43.
- Fig. 19. Obere Thalami fehlen. Ein unterer thalamus ist in sich abgerundet und von einem abnorm dickwandigen Knorpelrohr dicht umschlossen. Gruppe II, Vr. 3, Stadium 66.
- Fig. 20. Ein vom Knorpelgewebe eingeschlossener Hypothalamus. Abgetrennt durch die Knorpel liegt oben ein regenerierter Thalamusteil, der wiederum in zwei Teile eingeschnürt ist. Gruppe II, Vr. 3, Stadium 63.
- Fig. 21. Die Ventrikelvervielfachung des Mittelhirns ist zu sehen. Das Regenerat ist in der Anordnung der Zellen gänzlich verwirrt, aber von normaler Grösse. Ependymale Zellen sind dicht angehäuft. Gruppe I, Vr. 3, Stadium 42.
- Fig. 22. Eine gut vonstattengegangene Mittelhirnregeneration. Weitgehende Wiederherstellung des Marklagers und relativ gute Zellanordnung sind zu sehen. Die Schichtenbildung der Zellenschicht fehlt aber. Gruppe II, Vr. 3, Stadium 66.
- Fig. 23. In reduzierter Gestalt regeneriertes Mittelhirn. Ependymale Zellen sind üppig entwickelt. Gruppe II, Vr. 3, Stadium 47.
- Fig. 24. Pia mater, die das regenerierte Mittelhirn sagittal in zwei Teile trennt. Gruppe II, Vr. 3, Stadium 66.
-



F. Oka : Regeneration des Gehirns bei Hynobiuslarven



F. Oka: Regeneration des Gehirns bei Hynobiuslarven



F. Oka: Regeneration des Gehirns bei Hynobiuslarven

Experimentelle Untersuchung über die Regeneration des Gehirns bei Hynobiuslarven¹⁾

Von

Fuditarô Oka

Zoologisches Institut, Naturwissenschaftliche Fakultät,
Kaiserliche Universität zu Sapporo

(Mit 3 Tafeln und 4 Abbildungen)

I. Einleitung.

Über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bei erwachsenen Amphibien hat die Fragestellung schon längst ihre Akten abgeschlossen, indem alle klassischen Versuche darüber in ihren negativen Resultaten miteinander übereinstimmen. Als ein Beispiel dafür sei hier die Angabe Schraders (1889) angeführt: er bemerkte anlässlich seiner physiologischen Beobachtung von enthirnten Fröschen auch nach Überwinterung derselben noch keine Spur von nervöser Regeneration. Dieses Ausbleiben der Regenerationsfähigkeit, das bisher von dem Gehirn der erwachsenen Amphibien vielfach festgestellt worden ist, wird heute im allgemeinen bekanntermassen damit erklärt, dass die zerebralen Nervenzellen der Amphibien, insbesondere der Anuren, schon bereits im früheren Entwicklungsstadium, d.h. gleichzeitig mit der eingetretenen Gehirnreife, zum Ende ihres Vermehrungs- und Differenzierungsvermögens kommen, oder dass ihnen das Vermögen zur Rückdifferenzierung fehlt, wie sie z. B. die bindegewebigen Elemente für ihre regenerative Proliferation nötig haben.

Ganz anders fällt dagegen der Sachverhalt bei Amphibienlarven aus, deren Gehirn noch im Prozess der Zellvermehrung und Differenzierung liegt. Wir haben heute in der Literatur, obwohl nur spärliche, Untersuchungen, die an Amphibienlarven zur Bestätigung der Gehirnregeneration gekommen sind; Bell ('07) hat schon früher in Froschlarve nach der Entfernung der lateralen Hälfte des Vorder-

1) Contribution No. 189 from the Zoological Institute, Faculty of Science Hokkaido Imperial University, Sapporo.

hirns, ein, obwohl kleines Regenerat der zerebralen Hemisphäre beobachtet. Auch nach Burr ('16) sollen die zerebralen Hemisphären der Amblystomalarve zur vollständigen Regeneration kommen können; er meinte dabei, dass für die Regeneration das Vorhandensein der Stimuli, die von den Nasenplakoden und dem Wachstum der primären olfaktorischen Nervenfasern ausgeübt werden, unentbehrlich sei. Die gleiche Ansicht wurde schon vorher auch von v. Szüts vertreten, nämlich dass bei jungen Amphibienlarven für die Regeneration der Hemisphären die Riechlappen als ein unentbehrlicher Faktor vorhanden sein müssen. Als die neueste Untersuchung in diesem Problemkreis hat A. Spirito ('30) ein eingehendes Experiment mit dem halbseitigen Vorderhirn von Anuren und Urodelen im Stadium der primären Augenblasen ausgeführt, und ein vollständiges und regelmässiges Regenerationsvermögen des embryonalen Gehirns bestätigt. Im Gegensatz zu früheren Autoren hat er aber das oben genannte Abhängigkeitsverhältnis von den olfaktorischen Endorganen in Zweifel gezogen.

Wenn indessen das Regenerationsvermögen des embryonalen Gehirns, wie oben erwähnt, auch prinzipiell festzustellen ist, bleiben noch heute die Probleme dahingestellt, wie und in welchem Grade die wirklichen Reorganisationsprozesse im Gehirn des Embryos ermöglicht werden. In umgekehrter Hinsicht heisst die Frage, welcherlei Hindernisse und Schwierigkeiten beim Zustandkommen der Regeneration zu bekämpfen sind.

Mit den regenerativen Vorgängen am embryonalen Rückenmark sowie den dabei unvermeidlich eintretenden verschiedenen Hindernissen sind wir in diesen Dezennien vielfach vertraut geworden. Auch vom Gehirn sind eigentlich gleiche Ergebnisse zu erwarten, eben deshalb weil es sich in beiden Fällen um den homonomen Abschnitt eines zentralen Nervensystems handelt. Als der folgenschwerste der darin störend wirkenden Faktoren sei hier z. B. vorwegnehmend die räumliche oder strukturelle Verwirrung der verschiedenen Gewebelemente sowie die übermässige Spalte der Wunde genannt, die beide von dem operativen Eingriff verursacht werden. Um diese Störungen zu beseitigen, und um die für die Regeneration nötigen mechanischen und räumlichen Raumverhältnisse der Gewebsstruktur zu schaffen, füllte A. Spirito den durch die Hirnabtragung entstandenen Hohlraum mit einer Dotterschicht aus und überdeckte die Wunde mit Bauchektoderm. Er führte die Gehirnregeneration, die er bei Rana- und Triton-

larven erzielen konnte, auf seine derartig ausgedachte technische Methode zurück.

Endlich sei noch bemerkt, dass die Probleme der Regeneration am Amphibiengehirn bisher nur in morphologischer Hinsicht behandelt worden sind. Aber im offensichtlichen Unterschied zur Regeneration derjenigen Gewebe, die in gewissen sekretorischen bzw. mechanischen Leistungen ihre Rollen spielen, soll die Regeneration des Nervensystems, wenn sie für den Organismus eine physiologische Bedeutung haben will, auch mannigfaltige Leitungsbahnen der Nervenregeneration wiederherstellen. Das nervöse Regenerat jedes Hirnbereichs kann also, auch wenn es eine anscheinend gut rekonstituierte Form und Grösse wiedergibt, an sich noch kaum die zweckmässige funktionelle Tätigkeit desselben versichern. Um so mehr versteht es sich, dass die Regeneration des Gehirns in ihrem vollen Sinne auf viele Schwierigkeiten stossen muss. Entwicklungsgeschichtlich betrachtet, werden die gesamten, morphologischen sowie physiologischen Strukturverhältnisse des ZNSs erst durch bestimmte, nach- und aufeinander wirkenden Zusammengänge ihrer gestaltenden Elemente zum einheitlichen Gebilde differenziert. Es ist also völlig problematisch, ob der einmal in der Ontogenie lädierte Hirnabschnitt zu seinen normalen Strukturzusammenhängen mit dem ganzen ZNSs wiederhergestellt werden könne. Die Frage bleibt also heute noch offen, nicht nur in welchem Grade das zerebrale Nervengewebe der Amphibienlarve morphologische Rekonstitution vollbringen, sondern auch ob und in welchem Umfang das zerebrale Nervenregenerat die funktionelle, sozusagen physiologische Regeneration aufbringen könne. Um diesen Fragen entgegenzukommen, habe ich das morpho-physiologische Verhalten der enthirnten Hynobiuslarven während der ganzen embryonalen Entwicklung beobachtet. Die vorliegende Mitteilung muss sich aber nur auf anatomische Resultate beschränken, die als solche, wie ich glaube, für das Regenerationsproblem eine Reihe von interessanten und aufschlussreichen Beiträgen geben können. Die physiologischen bzw. ökologischen Korrelationen des zerebralen Nervenregenerates werden bei anderer Gelegenheit zur Darlegung kommen.

Die Arbeit wurde unter Anregung und Leitung von Herrn Dr. T. Inukai im zoologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Hokkaido unternommen und dank der gütigen Unterstützung von Herrn Dr. T. Isibasi zur weiteren Ausführung gebracht. Ich möchte

hier beide Herren Professoren meines aufrichtigen Danks versichern.

II. Material und Methode.

Als Versuchstier diente *Hynobius retardatus*, dessen Ei uns in Sapporo im Frühjahr leicht zugänglich ist. Die Eier wurden nach der Ablegung im Freien aufgenommen und im Laboratorium weiterer Entwicklung überlassen.

Die zu operierenden Tiere wurden ihrem Entwicklungsstadium nach folgendermassen in zwei Gruppen eingeteilt (Abb. 1).

I. Gruppe a. Liegt in dem sogenannten Schwanzknospenstadium, entsprechend dem Stadium 35 bis 36 in der Normentafel von Usui und Hamasaki und dem von 41 bis 43 in der Normentafel für *Molge vulgaris* von Keibel:

Von aussen gesehen ist das Rückensegment, die Kieme, die Vornierenwulst und das Ohrbläschen ersichtlich. Die Nasengrube ist nur tief eingesunken und die verdickte Linsenplatte ist als ein weisser Flecken mitten in dem vorspringenden Auge zu sehen. Die Körperaxe ist schon mässig verlängert, und auch der Schwanz erstreckt sich fast gerade. Innerlich ist die primäre Hirnblase, mit der Augenblase versehen, durch die beginnende Verwölbung der Epiphyse, der Chiasmawulste charakterisiert.

Die Hemisphärenbildung fehlt noch. Das Infundibulum und die Hypophyse stellen kaudalwärts die beginnende Entwicklung dar. Die Tiere, noch mit reichem Dotter versehen, sind unbeweglich und führen, wenn die Eikapsel entfernt wird, auf dem Boden nur die ciliäre gleitende Bewegungen aus.

I. Gruppe b. Zur obigen Gruppe Ia wurden einige Tiere in noch früherem Schwanzknospenstadium hinzugefügt, die dem Stadium 29 bis 32 bei Usui

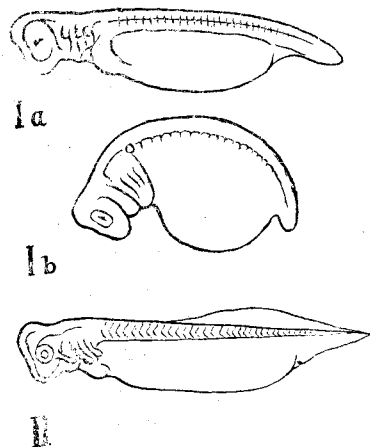


Abb. 1. Äussere Formen der operierten Tiere.

und Hamasaki entsprechen. Diese Tiere wurden nur für die Endhirnabtragung (d. h. die unten bezeichnete Versuchsreihe 1) benützt:

Die Tiere dieser Gruppe Ib haben ovale Gestalt und ventralwärts verkrümmten Kopf und Schwanz. Die Neuralrinne ist soeben vollkommen abgeschlossen und innerlich zeigt sich die Augenblase, aber darüber hinaus noch keine weitere Differenzierung der Gehirnanlage und die primäre Ependymschicht trägt in sich noch mässige Pigmentanhäufung.

II. Gruppe steht im Stadium von 38 bis 39 in der Normentafel von Usui und Hamasaki, entsprechen dem Stadium 45 bis 48 bei Keibel:

Der Schwanz ist nun gerade gestreckt, der kielartige Flossensaum deutlich angezeigt, das Pigment steht im Begriff, sich in seinem Streifenzug zu ordnen. Balancier und äussere Kiemen ragen mässig lang hervor und letztere beginnen sich zu verzweigen. Die nun auftretende Blutzirkulation ist an den Kiemen zu sehen. Das Augenlinsenepithel verdickt sich und sinkt etwas ein. Innerlich ist die Hemisphärenbildung in Gang gekommen und die Paraphyse blasenförmig geformt, auch der Plexus chorioideus des Seitenventrikels ist mässig entwickelt, Chiasma und Kommissuren sind deutlich gewölbt. Auf Reizung hin re-

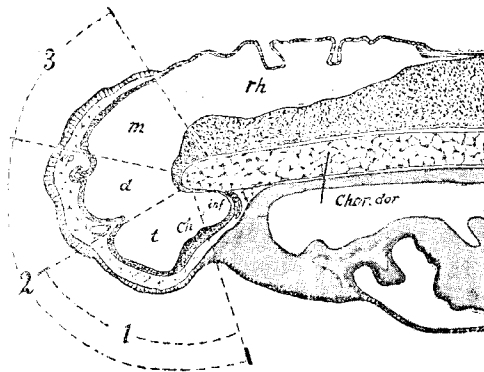


Abb. 2. Sagittalschnitt des operierten Tieres. Tier in der Gruppe II. Die Zahlen bezeichnen die entsprechende Versuchsreihe und ihnen abgetragenen Hirnbereich. *t.* Endhirn. *d.* Zwischenhirn. *m.* Mittelhirn. *rh.* Rautenhirn. *ch.* Chiasma opticum. *inf.* Infundibulum. *ep.* Epiphyse. *chor. dor.* Chorda dorsalis.

agieren die Tierchen mit C- oder S-förmiger Körperflexion. D. h. sie stehen kurz vor dem beginnenden Fortschwimmen.

An der Gruppe Ia und II wurden folgende lokale Hirnabtragungen ausgeführt (Abb. 2).

Versuchsreihe 1. Endhirn.

Versuchsreihe 2. Vorderhirn (Telen- und Diencephalon, nur ausgenommen das Infundibulum mit Hypophyse).

Versuchsreihe 3. Mittelhirn.

In jedem oben genannten Entwicklungsstadium kann man beim Versuch an dem Tier von aussen her die Abgrenzung jedes Hirnbezirkes annähernd erkennen; es gibt eine leicht ersichtliche Einschnürung zwischen End- und Zwischenhirn, sowie zwischen Zwischen- und Mittelhirn. Das rostrale Ende des Rautenhirns ist unter dem fast durchsichtigen Epithel erkennbar. In den basalen Bezirken des Gehirns dient die Nasengrube als lokales Merkmal.

Die Operation wurde vom 4. bis 10. Mai 1939 und 1941 vorgenommen. Die aus den Eikapseln herausgenommenen Larven wurden durch Chloretonlösung leicht narkotisiert. In eine mit Holtfreterscher Salzlösung gefüllte Glasschale gelegt, wurden sie auf Gummiplatte und unter binokulärer Lupe mit aus einer Nadel hergestelltem Messerchen operiert. Die Sterierhaltung von Gefäss, Operationsfeld und Werkzeugen wurde dabei möglichst genau ausgeführt. Die zu operierenden Hirnteile wurden samt dem sie überziehenden Epithel keil- oder trapezförmig freigelegt. Bei der Mittelhirnabtragung in der II. Gruppe trat, wenn der Eingriff zu tief und breit vorgenommen, Blutung auf, was aber leicht zu vermeiden war. Fast alle Tiere konnten die Operation überstehen, und der Wundschluss kam in 3 bis 5 Tagen. Einige Exemplare wurden sofort nach der Operation fixiert und mikroskopische untersucht, um zu ermitteln, ob die Lädierung in der bezweckten Weise ausgeführt sei. Die operierten Tiere betrugten bei der I. Gruppe 80 und bei der II. Gruppe 104.

Die Aufzucht kam in drei Monaten, bis kurz vor der Metamorphose zum Abschluss. Um aber die morphologischen Ergebnisse der Regeneration zu sehen, braucht man die Aufzucht nicht auf so langem Zeitdauer zu führen, da die ganze Regenerationsfähigkeit des Gehirns bald nach dem zur Operation benützten Stadium verloren geht. Die Tiere wurden nach der Operation fortwährend in ihrem Verhalten

beobachtet, auf bestimmten Entwicklungsstufen nacheinander mit Formol fixiert und durch Serienschchnitt untersucht. Zur Färbung dienten Ehrlichsche Hämatoxylinlösung, Mallorysche Bindegewebe-färbung und Nisslverfahren. Bei der erst genannten wurde die Differenzierung durch Blutlaugensalz-Boraxlösung ausgeführt, um auch das Marklager sichtbar zu machen.

III. Anatomische Ergebnisse.

A. Versuchsreihe 1 (*Endhirn-operierte Tiere*).

a) *Haut und Riechplakode*: In 3 bis 5 Tagen kommt das abgetragene Epithel mit seinen Hautdrüsenzellen zur vollkommenen Regeneration. Nasenhöhle und Nasenepithel zeigen, wenn mitlädiert, einige Missbildungen.

b) *Hemisphäre*: Je nach der gebrauchten Entwicklungsstufe des Tieres ist das Verhalten nach der Endhirnabtragung anders ausgefallen. Es zeigt sich, dass als ganzes genommen das embryonale Gehirn im Schwanzknospenstadium ein nennenswertes Regenerationsvermögen behält, während es mit dem weiteren Fortschritt des Wachstums allmählich daran verliert. Die sämtlichen Ergebnisse in dieser Versuchsreihe lassen sich wie folgt zusammenstellen.

1. *Gruppe a*: Die Tiere in der Ia Gruppe zeigten manchmal eine in ihrer Form und Grösse anscheinlich gut dargestellte Wiederherstellung der Hemisphären, obwohl sie niemals soweit gekommen ist, dass man von einer vollständigen Regeneration im strikten Sinne sprechen könnte. Die sämtlichen Hirnregenerate sind folgendermassen geartet.

i) Bei einigen Exemplaren ist die Hemisphäre, mit ihren Seitenventrikeln, ein- oder beiderseitig zwar regeneriert, die Ganglienzellen vermissen aber öfters ihre ordentliche Lagerung oder sind in dem ganzen Marklager zerstreut. Die regenerierte Hemisphäre kann sogar in der Regel nicht die Normalgrösse erreichen und zeigt auch Tendenz zur Deformität, indem z. B. das Seitenventrikel zur Missform und Vervielfachung neigt. Die Hemisphäre steht nicht immer mit dem Riechepithel in Verbindung, was darauf hinweist, dass für Regeneration des Endhirns kein Zusammenhang zwischen Regenerat und Olfaktornerven nötig ist. Bei einem Tier, das beide Hemisphäre am besten regeneriert hat, übertrifft die eine, welche keine Verbin-

dung mit dem Olfaktornerve zeigt, an Grösse die anderseitige, die mit diesem zusammengeschlossen ist (Tafel IX, Fig. 2).

ii) Bemerkenswürdigerweise gibt es in grosser Zahl Tiere, die, ohne Neubildung der beiden Hemisphären zu zeigen, nur ein ungepaartes röhrenförmiges Endhirn regeneriert haben. Das ganze Aussehen des Regenerates und die Konstellation seines Mark- und Zellagers ist deswegen wie das Rückenmark bzw. Mittelhirn gestaltet (Tafel IX, Fig. 3).

Auch dieses missbildete Endhirn zeigt öfters Ventrikelvervielfachung, die von Vermehrung des Ependymkanals und daneben vom Zerstreutsein der Zellschicht begleitet ist (Tafel IX, Fig. 4).

Der Zusammenschluss des Riechepithels mit dem Hirnregenerate kommt beiderseitig oder aber nur einseitig zu Tage, und fehlt gelegentlich gänzlich.

iii) Bei einigen ist in der betreffenden Region, ein- oder beiderseitig, oder aber nur ungeteilt den ganzen Schädelraum konturierend, der Ependymkanal zu sehen, der, meist von dünner, offensichtlich daraus differenzierter Zellschicht umlagert, gelegentlich aber allein ohne zelluläre Differenzierung, als ein Rohr der epitheloiden Ependymzellen dargestellt ist (Tafel IX, Fig. 5). Dieser regenerierte Ependymkanal ist oralwärts ausgedehnt und dort ohne irgendeine Verbindung mit dem Endorgan oder mit fremden Gewebselementen blasenförmig abgerundet. Was das Verhalten der Ependymzellen in dem ganzen Experiment betrifft, sei hier noch hinzugefügt, dass sie sich bei der Gehirnregeneration besser als alle anderen Zellen regenerieren können und dass sie häufig im Hirnregenerate, als Masse der epitheloiden Zellen, ohne weitere Differenzierung, einen dichten Ependymkanal ausmachen (Tafel IX, Fig. 3, 5, 8, Tafel X, Fig. 11).

iv) Es kommt vor, dass nur die Pia mater in beschränkter Masse regeneriert ist (Tafel IX, Fig. 6).

v) Wenn die Regeneration des Gehirns gänzlich fehlt, ist die betreffende Region von mesenchymatischem locheren Gewebe bzw. abnorm entwickeltem Knorpelgewebe besetzt.

Alle diese Arten des Regenerates sind bereit bald nach der Operation auffindbar, d. h. in den nur ein wenig weiterentwickelten Exemplaren, die zurzeit auf Reizung hin zwar den Schnappreflex nur eine weitreichende Fortbewegung, aber noch keine Spontانبewegung ausführen können, und sie alle zeigen sich auch in den nach weiterer Entwicklung z. B. kurz vor Metamorphose fixierten Tieren gleicher-

massen und gleichgeartet. Demnach müssen die sämtlichen Regenerationsvorgänge des Gehirns, die von den Tieren im Schwanzknospenstadium gezeigt wurden, schon auf der früheren Entwicklungsstufe, wo noch Schnappreflex und Spontanbewegung ausbleiben, d. h. spätestens bis zum Stadium 43 der Normentafel von Usui und Hamasaki, beinahe zu Ende gekommen sein.

I. Gruppe b: Im Vergleich zur Gruppe Ia zeigen die Tiere in Gruppe Ib, die in früherem Stadium operiert wurden, vorzügliche Regeneration des Gehirns. Es handelt sich aber dabei nur um quantitativen Unterschied, indem die Regenerate in ihrem Aussehen auch bei dieser Gruppe gleich mit denjenigen der Ia Gruppe geartet sind. Nur so viel kann gesagt werden, dass die Endhirnregeneration bei der Gruppe Ib mehr ansehnliche Resultate gezeigt hat. Sie stellt in allen Exemplaren eine stets mehr oder weniger sichtbare Tendenz zur Hemisphärenbildung dar. Das verwachsensein beider Hemisphären und ihre Missform gehören aber nicht zur Seltenheit.

II. Gruppe: Im ausgesprochenen Gegensatz zur I. Gruppe zeigt diese Gruppe keine nennenswerte Regeneration des Endhirns. Es finden sich hier höchstens nur Tiere, die etliche missbildeten und zerstreut gelagerten Nervengewebe in Form der oben unter iii und v genannten besitzen (Tafel IX, Fig. 8).

B. Versuchsreihe 2 (Vorderhirn-operierte Tiere)

Die Vorderhirn-operierten Tiere haben jedes, im Vergleich mit den der vorigen Versuchsreihe, einen auffallenden Mopskopf. Was die Fähigkeit und den Umfang der Regeneration betrifft, lässt sich auch in dieser Versuchsreihe zwischen den Gruppe I und II ein solcher Unterschied wahrnehmen, wie er in der vorigen Versuchsreihe gefunden wurde. Die allgemeinen Resultate sind folgende.

a) End- und Zwischenhirn: Obwohl die Tiere in Gruppe I eine in Form und Grösse bessere Regeneration des Gehirns als die in Gruppe II aufweisen, ist die regenerierte Hirnmasse in dieser ganzen Versuchsreihe, im allgemeinen, in höherem Grade missbildet. Es existiert keine Regeneration der Hemisphären. Es gibt zwar die regenerierte Hirnmasse, die dem Zwischenhirn entspricht. Sie hat aber nicht das normale Aussehen des abgetragenen Hirnabschnittes und weist nur eine proliferative Wucherung des Ependyms und dicht daran liegende regenerierte Nervenzellen auf, während das Ventrikel

vervielfacht und deformiert ist und auch die Anordnung der Zellschicht stark verwirrt ist. Aus einer Reihe der am besten regenerierten Zwischenhirnbereiche ist immerhin eine allgemeine Tendenz ersichtlich, die das Regenerat in zwei Rohren entwickeln lässt und die das dem Zwischenhirn entsprechende Nervenregenerat 8-förmig oder aber in zwei voneinander getrennten Rohren bildet. Derartig regeneriertes Zwischenhirn lässt sich gleichermassen in beiden Gruppe auffinden (Tafel X, Fig. 10, 11).

Ein Teil der genannten zwei Rohre ist nach seiner Form als Fortsatz des Mittelhirns zu betrachten, und bei einem Tier der Gruppe Ib ist er vorwärts ohne Formveränderung weit in das Bereich des Endhirns ausgedehnt. Der andere besteht, darunter liegend, aus der röhrenförmigen Fortsetzung des Infundibulums und kommt unten mit dem Opticus in Verbindung. Es kommt aber weiter vorwärts zu keiner Fortentwicklung und bleibt bald stecken.

Fast alle Exemplare in dieser Versuchsreihe zeigen Resultate, die zwar zum teratologischen Gebiete gehören, die aber auf die der Regeneration des ZNSs im Weg stehenden Hindernisse augenscheinlich hinweisen können.

Einige davon seien hier erwähnt:

b) *Augapfel und Sehnerv*: Mannigfaltig modifiziert ist der Lauf des Sehnerven. Augapfel, der intakt geblieben ist, steht durch den normalen Opticus in Verbindung mit dem lädierten und missbildeten Zwischenhirn (Tafel X, Fig. 10). Der von der Operation mitverletzte Augapfel ist dagegen ausnahmslos in einer ovalen Form gestaltet, deren spitzer Scheitel sich gegen das Zwischenhirn oder Mittelhirn richtet. Die Retinazellen, das Pigmentepithel solches Augapfels und die diesem zugehörigen Muskel- und Bindegewebe sind, als ob sie vom Gehirn herangezogen worden wäre, zu diesem ausgedehnt und schliessen in sich eine dicke chimärische Nervenfasern ein, die, aus der deformierten Retina ausgetreten, meist von ausgedehntem Tapetum nigrum umhüllt ist, und die aber hinsichtlich ihrer Form mit dem normale Opticus vergleichbar ist (Tafel X, Fig. 12, 13). Der Opticus, die Retina, das Pigmentepithel und öfters der ganze Augapfel, wenn sie solcherweise missbildet sind, stehen jedes manchmal direkt mit der lateralen Seite des missbildeten Zwischenhirns in Verbindung (Tafel X, Fig. 13, 14). Die Gegend der Thalami, wenn in sie solcher missbildete chimärische Opticus eingetreten ist, hat ein gut entwickeltes Marklager, in gleicher Weise wie der Boden

des normalen Zwischenhirns (Tafel X, Fig. 13). Bei einem Tier tritt der chimäre Opticus mit den ihn umhüllenden Geweben in den gegenseitigen Boden des Zwischenhirns hinein. Wo kein regeneriertes Zwischenhirn vorhanden ist, sind die zwei Optici, von beiden Augäpfeln zueinander herausgetreten und miteinander verwachsen (Tafel X, Fig. 12).

c) *Knochenwand*: Die Knorpelwand vergrößert sich oftmals stärker als bei den Kontrolltieren (Tafel X, Fig. 11, 15, 16, Tafel XI, Fig. 23) und sie kann auch fast den ganzen Innenraum des Kopfes erfüllen.

d) *Olfaktornerv*: Ein Tier, das keine Regeneration des Gehirns zeigt, trägt ein paar regenerierte Olfaktornerven, die sich, von dem übermäßig entwickelten Knorpelgewebe umschlossen, blindlings und lang kaudalwärts erstrecken und am Ende mit dem Opticus zusammengefügt sind (Tafel X, Fig. 16).

C. Versuchsreihe 3 (Mittelhirn-operierte Tiere)

a) *Wundheilung*: Wie aus Fig. 17 zu sehen ist, zeigt der sagittale Schnitt der Operationswunde eine verwirrte Zusammenstellung der lädierten Gewebe. Die wuchernden Nervenzellen in der Läsion sind nach aussen geschwollen und das prächordale Bindegewebe ist nach oben prolifer aufgelauert, als ob es das lädierte Gehirn nach aussen hin aufgetrieben habe. Dieser Prolapsus des Nervengewebes aus dem Epithel sowie die abnormale Fortentwicklung der fremden Gewebe sind oft auch bei allen anderen Versuchstieren gleichgeartet zu finden und werden stets sowohl auf die Wundheilung wie auch auf die regenerativen Vorgänge eine folgenschwere, ungünstige Wirkung ausüben. Der Wundschluss kommt jedoch fast ohne Ausnahme in wenigen Tagen.

b) *Zwischenhirn*: Es fand sich in dieser Versuchsreihe eine Anzahl der Tiere, denen bei der Mittelhirnabtragung auch der dorsale Bezirk der Thalami mitlädiert worden war. Bei solcher Läsion besteht zwar eine proliferative Wucherung des Nervengewebes deutlich, indem an der lädierten Region ein neues Nervengewebe oder aber nur ein Fortsatz des regenerierten Ependymkanals, mit gewissen daraus abstammenden Zellen versehen, wiederhergestellt wird. Aber, anstatt die verlorene Form zu rekonstituieren, kann die untere Hälfte

des Zwischenhirns sich abrunden (Tafel XI, Fig. 19). Dabei kann sich über der oberen Fläche dieses rundlich reduzierten unteren Thalamus ein Nervengewebe regenerieren, das diesem verbunden oder freistehend ist, und das dem verlorenen Teil entspricht (Tafel XI, Fig. 20). Dieses Regenerat schliessen in sich meistens einen Hirnventrikel ein.

c) *Knochenwand*: Die Knorpelwand stellt auch in der 3. Versuchsreihe verschiedene Missgestaltungen dar. Die untere Hälfte des Zwischenhirns, die in sich rundlich zusammengeschlossen ist, wird von dem verkleinerten Knorpelrohre umschlossen (Tafel XI, Fig. 19, 20). Es gibt auch anomalische Knorpelwand, die das Mittelhirn und das Infundibulum voneinander absperrt.

d) *Mittelhirn*: Im Vergleich zu den vorderhirn-operierten Tieren scheinen die Tiere in dieser Versuchsreihe, besonders in der Gruppe I, eine vorzügliche Proliferationstätigkeit im abgetragenen Mittelhirn entwickelt zu haben. Meistens sind aber damit weitgreifende Missbildungen verbunden, die sich durch abnormale Anordnung der Nervenzellen und daneben durch Missform bzw. Vervielfachung des Hirnventrikels charakterisieren lassen (Tafel XI, Fig. 21). Die Formrekonstitution in der Gruppe II ist dabei in höherem Grade gestört und, mit wenigen Ausnahmen, meist formlos geartet. Wie jedoch aus den Photobildern zu sehen ist (Tafel XI, Fig. 22), kann das regenerierte Mittelhirn öfters die Normalgrösse erreichen und findet sich auch eine Anzahl von solchen Mittelhirnen, die ihre Formrekonstruktion gut, obwohl nur anscheinlich und ohne strukturelle Differenzierung der Zellschicht, darstellen. Meistens tritt in jedem Grade eine Verkleinerung des Marklagers, der Zellschicht oder des ganzen Mittelhirns zutage (Tafel XI, Fig. 23).

Es seien hier einige Fälle wiedergegeben, wo sich das ohne die oberen Thalami abgerundete Zwischenhirn kaudalwärts in Form des Infundibulums verlängert hat. Dieses Nervenrohr setzt sich bis zum Rautenhirn fort, während das eigentliche Mittelhirn gänzlich fehlt. Einige Tiere in der Gruppe II weisen eine regenerierte und verwachsene Pia mater auf, die stellenweise das Mittelhirn samt dem Tegmentum sagittal ins zwei Hälften abtrennt (Tafel XI, Fig. 24).

IV. Besprechung der Ergebnisse.

a) *Regenerationsvermögen des Gehirns bei Hynobiuslarven:*

Wie aus der obigen Darstellung hervorgeht, behält die *Hynobiuslarve* im früheren Schwanzknospenstadium ein nennenswertes Regenerationsvermögen des Gehirns. Was das Endhirn betrifft, wird es von der jungen ovalen Larve im Schwanzknospenstadium, deren Gehirn-anlage als die primären Hirnblase noch wenig entwickelt ist, am besten und mit vorzüglichstem Aussehen regeneriert. Das Regenerationsvermögen geht aber im allgemeinen gleichlaufend mit dem weiteren Wachstum des Tieres allmählich und schon im Stadium der Körperflexion fast beinahe verloren. In anderer Hinsicht spricht dieser Tatbestand dafür, dass die Regenerationsmöglichkeit des Gehirns nur bis vor dem Eintreten der strukturellen Differenzierung der Gehirn-anlage erhalten wird. Solche Regeneration also, die das abgetragene Endhirn in seiner Form und seinen zellulären Elementen vollständig wiedergeben kann, ist nur dem Tier erreichbar, das im Stadium des primären Neuralrohres bzw. der primären Hirnblase operiert wurde. An den nach weiterer Entwicklung operierten Tieren erfährt die Gehirnregeneration in ihrem Umfang und Inhalt immer mehr Beschränkung, und nach dem Eintreten der Blutzirkulation folgt der Hirnabtragung nur verschiedenartige abortive oder sonst fast keine Regeneration; das Regenerat ist hierbei in jedem Grade missbildet oder wenig differenziert oder aber nur zerstreut und als eine formlose Masse der epitheloiden Zellen in dem mesenchymatischen Gewebe vorhanden (Fig. 8). Es handelt sich im letzteren Fall offenbar um blosse mitotische Vermehrung der ektodermalen Zellen, die in ihrem embryonalen Stadium durch den operativen Eingriff umher zerstreut wurden.

Bei der Mittelhirnabtragung kann das Tier dagegen auch im älteren Entwicklungsstadium (d. h. der Gruppe II) ausnahmsweise eine annähernde Form und Grösse des Mittelhirns wiedererzeugen, und wenn es nicht soweit kommt, wird das verlorene Mittelhirn oftmals in Form eines reduzierten Ependymkanals reorganisiert (Fig. 23). Dieses relativ leichte Zustandekommen der Mittelhirnregeneration lässt sich auf die geringe Umfangsbreite sowie einfache Struktur der beanspruchten Regeneration zurückführen. Der Sachverhalt wird noch dadurch begünstigt, dass bei der Mittelhirnregeneration beide Stümpfe des Gehirns zur Regeneration zusammenwirken können. Wenn A. Spirito bei der Vorderhirnabtragung die Regenerationsmasse des Zwischenhirns relativ besser als die des Endhirns fand, gehört dies zum natürlichen Sachverhalt, da die Vorderhirnregenera-

tion nur aus dem Stumpf d. h. von dem Mittelhirnbezirk aus stattfinden muss.

Von funktioneller Bedeutung des Regenerates kann aber jedenfalls keine Rede sein, da das Gehirn auch bei seiner augenscheinlich vorzüglich und weitgehend rekonstituierten Form und Grösse nicht einmal die von der Hirnabtragung verursachten Ausfallserscheinungen vikarieren konnte.

Die Regeneration des gesamten Vorderhirns kann am schwersten in den vorgenommenen drei Versuchsreihen stattfinden und neigt, auch wenn sie zustand kommt, zu enorm verwirrter Missgestaltung. Dieses Misslingen der Vorderhirnregeneration lässt sich erstens zweifelsohne auf die grosse Umfangsbreite der beanspruchten Regeneration zurückführen. Zudem bedeutet Abtragung des Vorderhirns samt dem darüber befindlichen Epithel, dass die Hirnläsion in ihrem breiten Umfang und in langer Dauer schutzlos der Salzlösung ausgesetzt wird, die auf die Regeneration ungünstig einwirken muss. Nur steht dort auffallend die Tendenz fest, dass der regenerierte Zwischenhirnteil S-förmig konstruiert wird. Dieser Tatbestand ist von Interesse und wird unten noch einmal zur Erwägung kommen.

b) *Quelle der Regeneration:* Schon längst haben de Nò ('21), Detwiler ('23) und Hooker ('15, '24-'25) bei *Amblystoma* nach der Abtrennung des Rückenmarks in den folgenden Wochen vollständige Regeneration beobachtet. Bei der nämlichen Regeneration kommen nach diesen Autoren bei Stümpfe des Neuralrohres durch das Aufwachsen vorerst der motorischen und danach der sensorischen Nervenbündel in Verbindung. Gleichzeitig damit verlängern sich beiderseitige Ependymkanäle prolifer zueinander, wodurch hier ein Fachwerk hergestellt wird. Indem darauf in dieses Fachwerk eine Menge von undifferenzierten Zellen, die von dem benachbarten Nervengewebe herkommen, hineinwandern, differenzieren sich dort diese Zellen in Neuroblast und Neuroglia, um ein neues Rückenmark zu rekonstituieren. Diese Zytomorphose des Neuroblastes aus indifferenten Zellen, wie sie Hooker bei *Amblystoma* und *Rana* in der Läsion des Rückenmarks gesehen haben wollte, wurde aber von Coghill unter Zweifel gezogen. Coghill ('24) hat aus seiner Untersuchung über die zelluläre Entwicklung des ZNSs die Konsequenz gezogen, dass bei der genannten Zytomorphose nur das Werden der Neuroglia, nicht aber des Neuroblastes möglich ist. Die Natur und Herkunft der regenerativen Zellen, die das Nervenregenerat des ZNSs konstruieren, ist indessen

auch heute noch nicht voll erklärt.

Die oben dargestellten Tatbestände in der vorliegenden Arbeit, nämlich dass der Ependymkanal stets mitten in dem Regenerate vorliegt und ohne Regeneration des Ependyms keine Regeneration der Zellschicht des Gehirns bestehen kann, und weiter dass die regenerierte Ependymschicht, wie es in der vervielfachten Ventrikelwand nachgewiesen ist, zur Form und Anordnung der Zellschicht eine formregulierende Stellungnahme aufweist, und noch dazu dass auch in den Tieren, bei denen die Rekonstruktion der Zellen- und Faserschicht nur verschwindend zu sehen ist, öfters einen Ependymwand mit wenigen daraus differenzierten Nervenzellen oder eine Ependymschicht allein oder aber nur eine Masse von epitheloiden Ependymzellen auftreten, alle diese Tatbestände werden für ihre einheitlichen Erklärung die Annahme fordern, nicht nur dass die primären Epen-

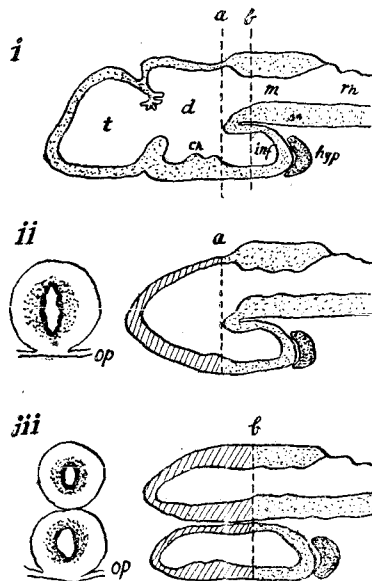


Abb. 3. Schema zur Erklärung der Art und Weise der Vorderhirnregeneration. Sagittalschnitt. *i.* *a* und *b* zeigen je die kaudalen Schnittflächen der Vorderhirnabtragung, projiziert auf das presumptive Gehirn. Bei *b* liegt der Stumpf in dem vorderen Teil des Mittelhirns. *ii* und *iii*. Das Regenerat quer schraffiert. Links sein Querschnitt. *op.* N. opticus.

dymzellen des Embryos eine vorzügliche Proliferationsfähigkeit behalten, sondern eben dass die regenerierten primäre Ependymschicht als führende Quelle der Regeneration des Hirnparenchyms dient. Diese Annahme lässt sich in embryologischer Hinsicht ohne besondere Schwierigkeit anerkennen und kann sich weiter auf die Tatsache berufen, dass in der II. Gruppe der Versuchstier, dessen primäre Ependymschicht im Gehirn schon bei weitgehender Differenzierung angelangt ist, die Regenerationsfähigkeit des Gehirns bereits weitaus verloren ging. Um dagegen in den indifferenten Zellen, die nach Hooker u. a. bei der "reunion" des Rückenmarks, von dem benachbarten Teile frei werdend, in die Wunde einwandern sollen, die

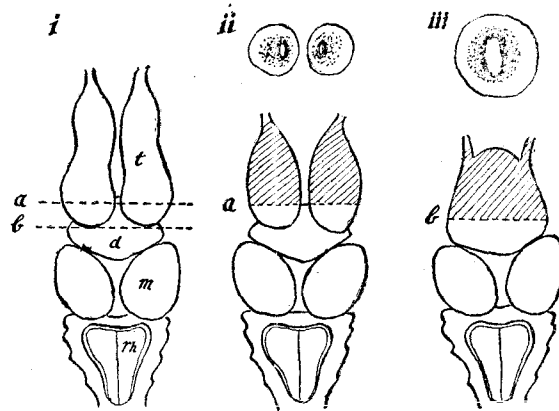


Abb. 4. Schematisierte Darstellung zur Erklärung der Verschiedenheit der Endhirnregeneration. Das regenerierte Endhirn ist quer schraffiert. *i*. *a* und *b* zeigen die kaudal Schnittfläche bei der Endhirnabtragung, projiziert auf das presumptive gereifte Gehirn. Bei *b* ist auch der vordere Teil des Zwischenhirn (*d*) mitlädiert. In *ii* und *iii* ist oben der Querschnitt des Regenerates dargestellt.

alleinige Quelle der zellulären Elemente bei der Regeneration zu sehen, müsste die Regeneration des gesamten Vorderhirns allzu viele jener indifferenten Zellen beanspruchen. Es ist zwar immerhin eine feststehende Tatsache, dass die Regeneration des ZNSs nur durch die indifferenten Zellen allein ausgeführt werden kann. Diese sind aber bei Gehirnregeneration nicht in der angeblichen wandernden indifferenten Zellen, die von dem benachbarten Gewebe frei werden,

sondern in den noch nicht differenzierten primären Ependymzellen selbst zu sehen.

c) *Eigenschaften des Gehirnregenerates; in welchem Grade kann das regenerierte Gehirn topographische Formdifferenzierungen anzeigen?*: Warum muss denn das Zwischenhirn bei der Vorderhirnregeneration so häufig zur 8-förmig abgeschnürten Missbildung werden? Die Ursache dafür ist in dem Strukturverhältnis des normalen Zwischenhirns zu suchen. Wenn das Vorderhirn mit dem angrenzenden Teil des Mittelhirns abgetragen wird, bleibt noch das Infundibulum übrig, das kaudalwärt tief und dicht unter dem Mittelhirnboden liegt und deswegen stets vom operativen Eingriff unberührt bleibt. Die Regenerationsvorgänge des Zwischenhirnteils kommen also oralwärts auf zweierlei Wegen d. h. aus dem Stumpf des Mittelhirns und dem des Infundibulums im Gang. Der oralwärts zu regenerierende Zwischenhirnabschnitt wird dadurch 8-förmig oder in zwei getrennten Röhren rekonstruiert (Abb. 3).

Auch für das unpaarige dicke Endhirn, das in der Versuchsreihe 1 oftmals das Tier im Schwanzknospenstadium regeneriert hat, wird dieselbe Erklärung gelten (Abb. 4). Ontogenetische wird die Hemisphärenbildung, wie sie aus Angabe Burrs ('22) hervorgeht, aus der Flügelplatte des Neuralrohres hergeleitet. Da aber die zerebrale Regeneration des Tieres, dessen Gehirn erst nach dem Auftreten weiterer Differenzierung der primären Hirnblase lädiert wird, nur die Verlängerung des Stumpfes darstellt, kann sich das Regenerat in den Larven, deren Hemisphären-Anlage samt dem vorderen Teil des Zwischenhirns total abgetragen wurden, ungepaart nur als eine blosse Verlängerung des Zwischenhirnteils oralwärts entwickeln.

Im ganzen genommen kommt das Regenerat jedes Hirnabschnittes stets nur aus dem blossen Aufwachsen der Wundfläche oder besser dem der Bildungsschicht des Stumpfes zustande. So dass sich bei der Vorderhirnregeneration nicht nur das Zwischenhirn, sondern auch das dem Endhirn entsprechende Regenerat als blosser Fortsatz des Mittelhirns gestalten. Die regenerierten embryonalen Ependymzellen differenzieren aus sich, wie es bei der normalen Ontogenie der Fall ist, die zellulären Elemente des Gehirns. Dies besagt, dass die topographische Differenzierung der Gewebestruktur nicht bei der Hirnregeneration verwirklicht werden kann. So zeigt das regenerierte Mittelhirn auch bei seinem normalen Volumen nicht einmal die charakteristische zelluläre Schichtenbildung in dem Mittelhirndach.

Die Regeneration des Gehirns bleibt also nur eine Restitution der verlorenen Hirnmasse und der morphologischen Elementen. Von der physiologischen Regeneration also, die die Rekonstitution der physiologischen Struktur wie der Leitungsbahnen voraussetzen muss, wird man dort kaum reden können.

d) *Fundamentale Hindernisse in den regenerativen Vorgängen:* Nach der obigen Feststellung der Regenerationsfähigkeit, die das embryonale Gehirn der Hynobiuslarve prinzipiell beibehält, seien hier die schwer zu vermeidenden Störungen, worauf jede Hirnregeneration stossen und wodurch sie zur Missform gebracht oder sonst gänzlich vermisst werden muss, in ihren Hauptlinien berücksichtigt.

i) *“Schädliche Stimuli durch Operation”:* Nach den Angaben mancher Autoren soll das Rückenmark leicht zur abnormen Vermehrung der Gewebszellen neigen. An dem Neuralrohr des Hühnerembryos, in dessen Kiemenscheibe Scharlachöl injiziert wurde, hat Waelsch ('14) in den folgenden 24 Stunden abnormale Vermehrung der Nervenzellen, Entfaltung des Epithelrohrs und Vervielfachung des Rückenmarkskanals aufgefunden. Diese strukturelle Anomalie des zentralen Nervengewebes, die Waelsch als “Polymyelië” bezeichnet hat, kann aber auch durch andere Bedingungen, wie Stimuli von destilliertem Wasser (Weber '15) oder von blosser Stosswunde (Fischel '14) verursacht werden. Auch Hooker ('24-'25) spricht von den durch Lädierung des Medullarrohrs veranlassten Stimuli, die der Proliferation und Differenzierung der Rückenmarkszellen Anlass geben. Aber im Widerspruch zu den oben genannten Autoren hat Hooker, der bei Kaulquappen und Teleostiern normal rekonstituierten Zentralkanal gewinnen konnte, die Ursache dieser Vervielfachung des Zentralkanals in anderer Ursache als der blossen Lädierung gesucht. M. E. ist die genannte “Polymyelië” nur auf Verletzung bzw. Zerstörung der embryonalen Ependymschicht zurückzuführen, die das Verfahren der Injektion u. a. zur Folge gehabt hat. Wenn die embryonale Ependymschicht durchbrochen und damit auch die innere Fläche der Ependymwand, die bislang die normale Kontur des Zentralkanals befestigt hat, zerstört wird, so wachsen nun die primären Ependymzellen, die an sich im Gang der Proliferations- und Differenzierungsvorgänge stehen und dazu auch lebhaftes Regenerationsvermögen haben, abschweifend in den Innenraum des Zentralkanals aus. Diese abnorm entwickelte Ependymschicht setzt dort ihre Entwicklungsvorgänge fort und verwächst in ihren Teilen miteinander,