

Aus der
Anatomischen Anstalt der Universität Leipzig
[Vorstand: Professor Dr. med. Max Clara]

**Über den
histotopochemischen Nachweis
von Vitamin C im Zentralnervensystem**
(Mit Berücksichtigung der Epiphysis Cerebri)
Zugleich ein Beitrag zur Frage der Spezifität
der Vitamin-C-Reaktion

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Vorgelegt von
Paul Gotthardt Leopold
aus Dresden

Als Inaugural-Dissertation
von der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
angenommen

Referent: Herr Professor Dr. med. Bargmann

Zeitschrift für Zellforschung Band 31/1941

(Gisela von Drigalski-Tacke

in Dankbarkeit

**Über den histotopochemischen Nachweis
von Vitamin C im Zentralnervensystem
(Mit Berücksichtigung der Epiphysis cerebri)
Zugleich ein Beitrag zur Frage der Spezifität
der Vitamin C-Reaktion**

Von

Paul Gotthardt Leopold

Mit 4 zum Teil farbigen Textabbildungen

Sonderabdruck aus
**Zeitschrift für Zellforschung und
mikroskopische Anatomie**

Abteilung A:
Allgemeine Zellforschung und mikroskopische Anatomie

31. Band, 4. (Schluß-)Heft

Abgeschlossen am 20. Oktober 1941.



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1941

ISBN 978-3-662-28114-7

ISBN 978-3-662-29622-6 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-29622-6

Die Zeitschrift

„Allgemeine Zellforschung und mikroskopische Anatomie“

steht Originalarbeiten aus dem Gesamtgebiet der beschreibenden und experimentellen Zellen- und Gewebelehre sowie dem Gebiet der Mikroskopischen Anatomie der Menschen und der Tiere offen, wobei Arbeiten mit funktionellem und experimentellem Inhalt bevorzugt werden.

Arbeiten karyologischen Inhalts werden an die Zeitschrift *Chromosoma* (Abteilung B der Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie) weitergeleitet.

Die Zeitschrift erscheint zur Ermöglichung raschster Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften; mit etwa 50 Bogen wird ein Band abgeschlossen.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM. 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM. 60.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen (s. III. Umschlagseite) aufmerksam gemacht hat.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreis berechnet werden. **Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich der Verlag grundsätzlich nicht;** er stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Alle Manuskripte und Anfragen sind zu richten an

Professor Dr. W. von Möllendorff, Zürich|Schweiz, Gloriastraße 19, Anatomisches Institut,

oder an

Professor Dr. J. Seiler, Zürich, Zoologisches Institut der Eidg. Techn. Hochschule

Die Herausgeber

W. von Möllendorff J. Seiler

Springer-Verlag OHG. in Berlin W 9, Linkstr. 22/24.

31. Band	Inhaltsverzeichnis.	4. (Schluß-)Heft Seite
KRUEGER-EBERT, RUDOLF,	Über die Basalmembran der Schilddrüsenfollikel. (Ein Beitrag zur Frage der Gitterfaserentstehung). Mit 5 Textabbildungen	491
LEOPOLD, PAUL GOTTHARDT,	Über den Histotopochemischen Nachweis von Vitamin C im Zentralnervensystem. (Mit Berücksichtigung der Epiphysis cerebri). Zugleich ein Beitrag zur Frage der Spezifität der Vitamin C- Reaktion. Mit 4 zum Teil farbigen Textabbildungen	502
STAUDACHER-DALLE ASTE, E. V.,	Studio sugli ammassi cellulari interfollicolari nella tiroide della cavia. Con 3 figure nel testo	513
STAUDACHER-DALLE ASTE, E. V.,	Sulle cosiddette „cellule parafollicolari“ nella tiroide della cavia. Con 4 figure nel testo	526
STAUDACHER-DALLE ASTE, E. V.,	Sul problema della rigenerazione della ghianda tiroide. Con 6 figure nel testo	537
CIACCIO, GIACINTO,	Ricerche sul significato istochimico e funzionale delle granulazioni interfibrillari (JEQ) delle fibre muscolari striate di artropodi e di vertebrati. Con 16 figure nel testo	549

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf der III. Umschlagseite.

(Aus der Anatomischen Anstalt der Universität Leipzig
[Vorstand: Prof. Dr. M. CLARA].)

ÜBER DEN HISTOTOPOCHEMISCHEN NACHWEIS
VON VITAMIN C IM ZENTRALNERVENSYSTEM
(MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER EPIPHYSIS CEREBRI.)
ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUR FRAGE DER SPEZIFITÄT
DER VITAMIN C-REAKTION.

Von

PAUL GOTTHARDT LEOPOLD¹.

Mit 4 zum Teil farbigen Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. April 1941.)

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	502
II. Material und Methodik	504
III. Die Befunde und ihre Deutung	504
a) Der Nachweis von Vitamin C im Gehirn des Menschen	504
b) Der Nachweis des Vitamin C im Gehirn des normalen und skorbut- kranken Meerschweinchens	504
c) Der Nachweis von Vitamin C in der Epiphyse des Menschen	510
IV. Zusammenfassung	510
Schrifttum	512

I. Einleitung und Fragestellung.

Der Frage des Nachweises von Vitamin C im Zentralnervensystem mit Hilfe quantitativer Methoden — sei es im Nervengewebe selbst, sei es im Liquor cerebrospinalis — wird seitens der Klinik seit einigen Jahren erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt (vgl. hierzu PLAUT und BÜLOW 1935, A. HEINRICH 1936, GIROUD 1938, SCHROEDER 1939 u. a.). Ausgangspunkt der fraglichen physiologisch-chemischen Untersuchungen bilden einmal diagnostische Bedürfnisse; so soll die Liquoruntersuchung C-Hypovitaminosen aufdecken (PLAUT und BÜLOW). Ferner aber veranlaßte die Erkenntnis, daß dem Vitamin C in Gemeinschaft mit anderen Vitaminen eine wichtige, vielleicht therapeutisch ausnutzbare Rolle (vgl. WIRTH 1940) für die Erhaltung der Funktionstüchtigkeit des Zentralnervensystems zukommt (MALMBERG und v. EULER 1935; KÜHNAU), mehr oder weniger eingehende Studien über den Gehalt des Nervensystems an Ascorbinsäure. Nach DIEHL und NEUMANN (1939) sollen Hirnteile mit vorzugsweise vegetativen Zentren mehr Ascorbinsäure als von solchen Zentren freie Abschnitte enthalten. In diesem Verhalten kommt nach der Auffassung von DIEHL und NEUMANN eine besondere Leistung der betreffenden Gehirnteile zum Ausdruck.

¹ Arbeit unter Leitung von Dozent Dr. med. habil. W. BARGMANN.

Untersuchungen über den Vitamin C-Gehalt des Zentralnervensystems müssen auch für den Physiologen und Kliniker so lange unbefriedigend bleiben, als sie nicht mit präzisen Vorstellungen über die genaue Lokalisation der Ascorbinsäure im nervösen Gewebe verbunden sind. Seit GIROUD und LEBLOND (1934) eine Methode zum Nachweis des gespeicherten Vitamins C im histologischen Schnitt veröffentlicht haben, ist zwar eine Anzahl von Arbeiten erschienen, welche sich mit der Vitamin C-Darstellung in den verschiedensten Geweben und Organen befassen (HAMMAR 1938, TONUTTI 1937, 1938, 1939 u. a.), unsere Kenntnisse über den histochemischen oder, wie VOSS (1933) es besser ausdrückt, histotopochemischen Nachweis der Ascorbinsäure im Gewebe des Zentralnervensystems sind jedoch recht spärlich geblieben. Nach einer kurzen Mitteilung von GIROUD und LEBLOND und RABINOWICZ (1934) enthält das Cytoplasma der Nervenzelle entsprechend behandelten Gewebes zahlreiche Silbergranula, während Nervenfasern und Gliagewebe frei von Reaktionsprodukten sein sollen. Sympathische Ganglien sollen Vitamin C in reichem Maße als spinale enthalten (GIROUD 1939).

Da die Ascorbinsäure offenbar als Redoxsystem eine wichtige Funktion im Atmungsgeschehen der Zelle, bei der Oxydation der Milchsäure, zu erfüllen hat (vgl. hierzu KOLLATH und STADLER 1939, TONUTTI 1938), liegt die histotopochemische Untersuchung gerade des hochempfindlichen gesunden und geschädigten Nervengewebes im Anschluß an die Befunde GIROUDs und seiner Mitarbeiter nahe. Besondere Berücksichtigung im Rahmen einer derartigen Untersuchung erfordert die Frage der genaueren Lokalisation des Vitamins C innerhalb der Nervenzelle im Hinblick auf Angaben TONUTTIs (1937), denen zufolge das Vitamin C am GOLGI-Apparat reduziert und dann, an GOLGI-Material gebunden, in das Cytoplasma abgestoßen werden soll. ROMEIS (1940) konnte diese Angaben TONUTTIs über die Bindung des Vitamins C an den GOLGI-Apparat für die Zellen des Hypophysenvorderlappens nicht bestätigen.

Neben der histotopochemischen Untersuchung von Gehirngewebe wurde auch diejenige der *Epiphysis cerebri* vorgenommen, eines Organes, dem im allgemeinen eine innersekretorische Funktion zugeschrieben wird, obwohl es wie der Thymus die strukturellen Merkmale eines endokrinen Organes nicht aufweist (vgl. hierzu BARGMANN). Die neuerdings von physiologischer und morphologischer Seite mitgeteilten Befunde machen eine Beteiligung des Thymus am Vitamin C-Haushalt zum mindesten sehr wahrscheinlich (HAMMAR 1940), so daß analogerweise an Beziehungen zwischen Vitamin C und Epiphyse gedacht werden durfte. Um so mehr, als quantitative Untersuchungen von GLICK und BISKIND (1936) sowie CALCINAI (1939) einen ansehnlichen Gehalt der Zirbeldrüse an Ascorbinsäure ergaben. Nach GLICK und BISKIND nimmt der Ascorbinsäuregehalt der Zirbel, wie übrigens auch anderer Hirnabschnitte, mit steigendem Lebensalter ab.

Wenn einleitend von einem histotopochemischen Vitamin C-Nachweis gesprochen wird, so geschieht dies zunächst unter der Voraussetzung der Spezifität der Reaktion von GIROUD und LEBLOND. Unsere Untersuchung wurde jedoch unter der Berücksichtigung der Möglichkeit vorgenommen, daß durch diese Reaktion auch andere reduzierende Substanzen zur Darstellung gelangen könnten.

II. Material und Methodik.

Der Nachweis von Vitamin C im histologischen Schnittpräparat erfolgte in der von GIROUD und LEBLOND angegebenen Weise durch Einlegen lebensfrischer kleiner Organstückchen in angesäuerte Silbernitratlösung (10%). Paraffineinbettung, Schnittfärbung mit Kernechtrot. Kontrollpräparate (Fixierung teils in Formol 10%, teils in Bouin oder Susa) wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Azan gefärbt. Die Färbung von Gefrierschnitten (Kontrollpräparate) erfolgte mit Hämatoxylin-Sudan III zur Darstellung von Lipofuscinen.

Es wurden untersucht: 1. Großhirn eines 27 Jahre alten Hingerichteten. 2. Großhirn, Kleinhirn, untere Olive eines 33 Jahre alten Hingerichteten. 3. Die Epiphysen zweier 27jähriger Hingerichteter, ferner die Epiphysen 33, 38, 49, 57 Jahre alter Hingerichteter. 4. Groß- und Kleinhirn 3 normaler 9 Monate alter männlicher Meerschweinchen. 5. Großhirn eines normalen 9 Monate alten männlichen Meerschweinchens. 6. Groß- und Kleinhirn 4 skorbutkranker Meerschweinchen¹. 7. Groß- und Kleinhirn 5 jugendlicher Meerschweinchen, die nach schwerem Skorbut 3 Wochen hindurch an jedem 3. Tag 0,5 ccm Redoxon² intraperitoneal injiziert bekamen. 8. Großhirn eines normalen 9 Monate alten männlichen Meerschweinchens, das 24 Stunden nach der Injektion von 0,5 ccm Redoxon getötet wurde. 9. Großhirn eines gleichaltrigen Meerschweinchens. Tötung 24 Stunden nach der Injektion von 1,5 ccm Redoxon. 10. Großhirn eines gleichaltrigen Meerschweinchens. Tötung 24 Stunden nach Injektion von 2 ccm Redoxon. 11. Großhirn eines gleichaltrigen Meerschweinchens. Tötung 3 Stunden nach Injektion von 2 ccm Redoxon. 12. Großhirn eines 9 Monate alten männlichen Meerschweinchens, das innerhalb 2 Wochen jeden 2. Tag 0,5 ccm Redoxon erhalten hatte. Tötung 3 Stunden nach letzter Injektion. 13. Großhirn eines 9 Monate alten männlichen Meerschweinchens, das innerhalb 2 Wochen jeden 2. Tag 1,5 ccm Redoxon erhalten hatte. Tötung 3 Stunden nach der letzten Injektion. 14. Großhirn eines 9 Monate alten männlichen Meerschweinchens, das innerhalb 2 Wochen jeden 2. Tag 2 ccm Redoxon erhalten hatte. Tötung 3 Stunden nach der letzten Injektion.

Zur Kontrolle wurden den zur Reaktion bestimmten Hirnteilen entsprechende Gewebstücke der menschlichen und tierischen Gehirne in Formol, Bouin und Susa fixiert und verarbeitet. Kontrollreaktionen wurden an folgenden Organen von Mensch und Meerschweinchen angestellt: Hypophyse, Nebenniere, Hoden, Ovar, Milz.

Die Zeichnungen verfertigte in dankenswerter Weise Herr K. HERSCHEL-Leipzig.

III. Die Befunde und ihre Deutung.

a) Der Nachweis des Vitamins C im Gehirn des Menschen.

Großhirn (27jähriger, 33jähriger Hingerichteter). Bereits bei schwacher Vergrößerung erkennt man in den von der Silbernitratlösung durchtränkten Gewebspartien schwarz granulierte *Ganglienzellen* verschiedenster Größe. Tiefschwarze Granula enthalten besonders die Cyto-

¹ Herrn Prof. Dr. SCHEUNERT-Leipzig bin ich für die Überlassung der Skorbutiere zu besonderem Dank verpflichtet. — ² Der Firma Hoffmann-La Roche-Berlin danke ich für die Überlassung ihres Präparates Redoxon.

plasmen der großen Pyramidenzellen. Die in Gruppen beisammenliegenden Granula bevorzugen die basalen Zellabschnitte (Abb. 1). In den Zellfortsätzen sind nur wenige Silberkörnchen anzutreffen. Im Cytoplasma kleinerer Zellen, besonders derjenigen vom multiformen Typus, sind die Körnchen gleichmäßiger verteilt, liegen aber meistens

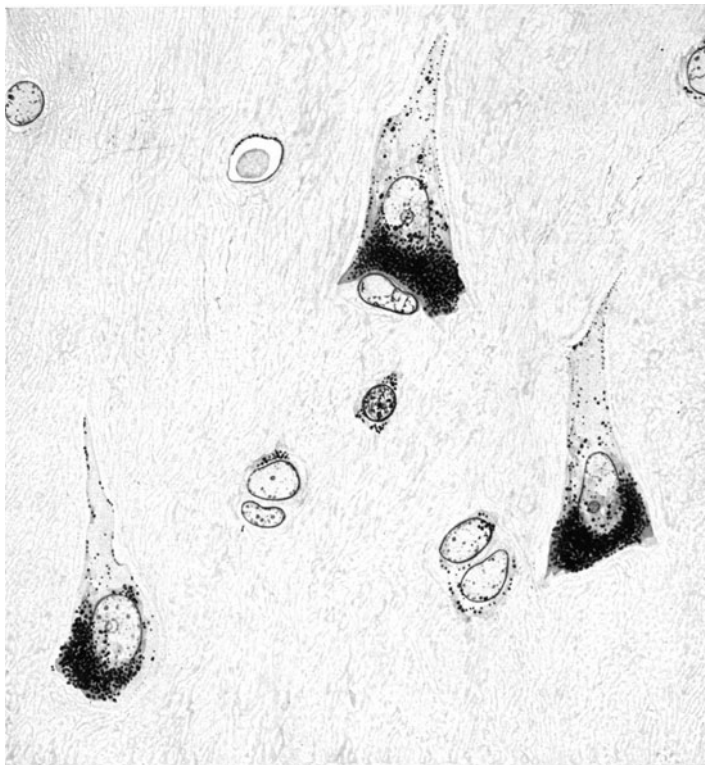


Abb. 1. Vitamin C-Reaktion in pigmenthaltigen Pyramidenzellen der Großhirnrinde des Menschen (33jähriger Hingerichteter). Schnittdicke 10 μ , Kernechtrotfärbung. Silbergranula auch in Gliazellen. Ok. 4 mal, Ölimmersion Zeiß III 100, auf $\frac{2}{3}$ verkleinert. Gez. K. HERSCHEL (Leipzig).

in der Nähe des Zellkernes. Eine Verwechslung der Granula mit etwaigen schwarzen Pigmenteinlagerungen, die an dieser Stelle auch nicht zu erwarten sind, kann ausgeschlossen werden, da sie nur im Gebiet der Durchtränkungszone vorkommen. Die Ganglienzellen tieferer Gewebsbezirke enthalten, wie auch die Zellen in Kontrollpräparaten aus dem gleichen Rindengebiet, feinkörniges gelbliches *Abnutzungspigment*, dessen Verteilung mit derjenigen der Silbergranula übereinstimmt. Auf diese Feststellung komme ich in folgendem noch zurück.

Auch die *Gliazellen* enthalten allerdings weniger zahlreiche Silbergranula, die in Kernnähe gelegen sind. Die Zelltypen lassen sich im Kernechtrötpräparat nicht sicher ausmachen. Durch positive Reaktion zeichnet sich schließlich auch das *Endothel* der Blutkapillaren aus. — Eine Ähnlichkeit der Anordnung der Silbergranula mit dem Bilde des GOLGI-Apparates konnte nicht festgestellt werden.

Kleinhirn (33jähriger Hingerichteter). Im kernnahen Cytoplasma der Zellen der Molekularschicht sind tiefschwarze Granula bzw.

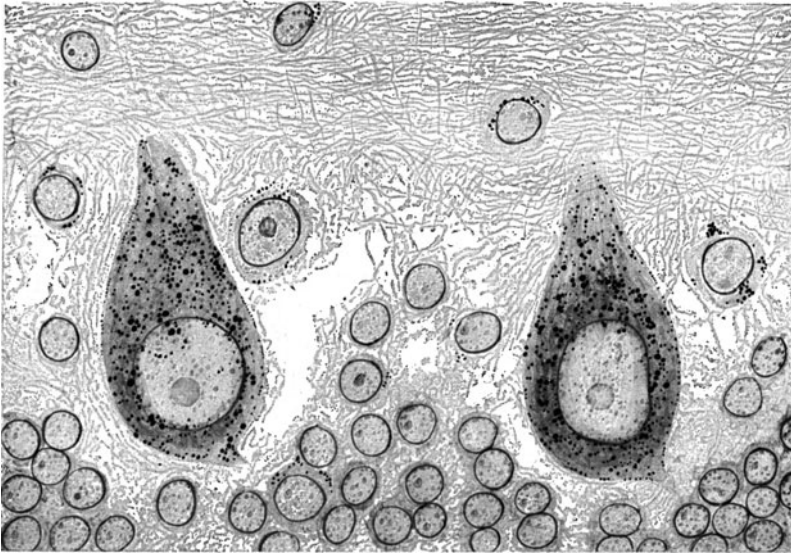


Abb. 2. Vitamin C-Reaktion in pigmentfreien PURKINJE-Zellen aus dem Kleinhirn eines 33jährigen Hingerichteten. Sonstige Angaben wie bei Abb. 1. Gez. K. HERSCHEL (Leipzig).

Körnchengruppen vorhanden. Besonders fällt die kräftige Reaktion in den Zellelementen an der Grenze von Stratum moleculare und granulosum auf, die sich in der Nähe der PURKINJE-Zellen befinden. Die PURKINJE-Zellen selbst enthalten zarte, gleichmäßig verteilte Granula, die sich vielfach in die Dendriten hinein verfolgen lassen (Abb. 2). Am schwächsten fällt die Reaktion in den Zellen der Körnerschicht aus, in denen man nur vereinzelte kleine Granula beobachtet. Das Kapillarendothel ist wie im Großhirn durch positive Reaktion ausgezeichnet.

Kontrollpräparate lassen keine Pigmentablagerung in den Ganglienzellen des Kleinhirns erkennen; die Pigmentarmut der PURKINJE-Zellen ist ja allgemein bekannt.

Untere Olive (33jähriger Hingerichteter). Die Ganglienzellen der unteren Olive enthalten nach Einwirkung saurer Silbernitratlösung dichte Ansammlungen allerfeinster schwarzer Granula (Abb. 3), die dem

Zellkern häufig kappenartig angelagert sind. Zwischen den Körnchen tritt eine granuläre, gelblich-bräunliche Masse in Erscheinung. Die Gliazellen weisen größere Körnchen in wesentlich geringerer Zahl auf.

Das nicht mit Silbernitrat behandelte Kontrollpräparat zeigt, daß die Ganglienzellen der unteren Olive — wie nach unseren Kenntnissen zu erwarten war — mit feinkörnigem gelben *Abnutzungspigment* gefüllt

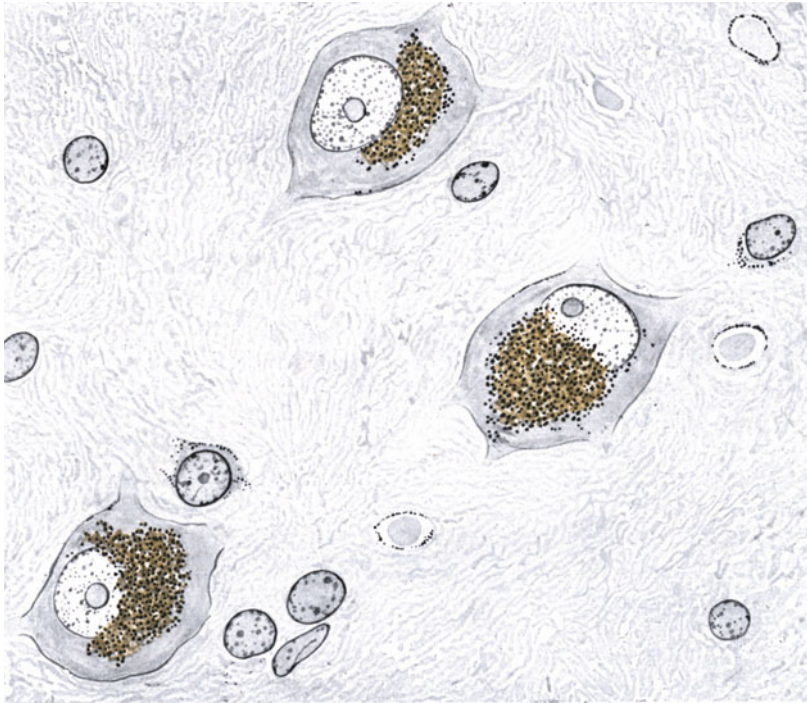


Abb. 3. Vitamin C-Reaktion in pigmenthaltigen Ganglienzellen der Oliva inferior des Menschen (33jähriger Hingerichteter). Pigment braun. Sonstige Angaben wie bei Abb. 1. Gez. K. HERSCHEL (Leipzig).

sind, dessen Verteilung innerhalb der Zellen völlig mit derjenigen der Granula im Silberpräparat übereinstimmt, wie es oben bereits für die Ganglienzellen der Großhirnrinde geschildert wurde.

Wir stehen somit vor der Tatsache, daß die Vitamin C-Reaktion nach GIROUD besonders stark in jenen Ganglienzellen ausfällt, die sich durch Reichtum an Abnutzungspigment auszeichnen. Damit ist der Verdacht gerechtfertigt, daß der eingangs erwähnten Angabe von GIROUD, LEBLOND und RABINOWICZ über den starken Ausfall der Reaktion in Ganglienzellen mindestens teilweise der Gehalt der Zellen an Pigment zugrunde liegt.

Der positive Ausfall der Ascorbinsäurereaktion an pigmenthaltigen Zellen ist nicht unbekannt. TONUTTI (1937) erwähnt beiläufig das Vorkommen von Vitamin C in den pigmenthaltigen Zellen der Rinderhypophyse. Weiterhin ist bekannt, daß außer der Ascorbinsäure keine körpereigene Substanz außer einem Pigment der Melaninreihe (GIROUD und LEBLOND 1934, BOURNE 1936, TONUTTI 1938) reduzierend auf saure Silbernitratlösung wirkt.

Unsere Befunde lassen im Verein mit den letztgenannten folgende Fragen auftauchen: 1. Ist die sog. Vitamin C-Reaktion nicht in jedem Falle spezifisch? und 2. bestehen vielleicht Beziehungen zwischen der Ascorbinsäure und der intrazellulären Ablagerung von Pigment?

Bezüglich der ersten Frage ist zu bemerken, daß der tatsächliche *Beweis* der Vitaminnatur jener im Zelleib befindlichen Substanzen, die jeweils zur Entstehung der Silbergranula führen, bisher keineswegs erbracht werden konnte. Die von TONUTTI (1939) zitierten Beispiele für die Spezifität der Reaktion — wie Ausbleiben der Reduktion in der Nebennierenrinde skorbutkranker Tiere, Übereinstimmung zwischen der chemischen und histochemischen Untersuchung verschiedener Organe — machen es lediglich *wahrscheinlich*, daß die zu beobachtende Reaktion sich zwischen Ascorbinsäure und Silbernitrat in saurer Lösung abspielt. Zwar haben GIROUD und LEBLOND gezeigt, daß andere reduzierende Stoffe wie beispielsweise Cystin-Cystein und Glutathion in vitro saure Silbernitratlösung nicht reduzieren, während die Ascorbinsäure eine sofortige Reaktion eingeht. Es ist meines Erachtens aber fraglich, ob man in vitro gleich in vivo setzen darf. TONUTTI (1940) selbst warnt neuerdings mit Recht vor Übertragung der „Ergebnisse von in vitro-Versuchen auf das strukturierte Milieu der lebenden Zelle“ gerade im Hinblick auf das Verhalten des Vitamins C in vitro! Die von SPEK (1938) gegenüber RIES erhobene Forderung des jeweiligen Nachweises von Vitamin C in den betreffenden Zellen mit Hilfe anderer Methoden muß also im Grunde in jedem Falle wieder gestellt werden.

Nach dem Gesagten kann man den positiven Ausfall der Vitamin C-Reaktion an pigmenthaltigen Nervenzellen als Hinweis darauf betrachten, daß die Spezifität dieser Reaktion nicht über jeden Zweifel erhaben ist. Allerdings könnte die zuzugebende Wahrscheinlichkeit ihrer Spezifität durch den Nachweis von Beziehungen zwischen Ascorbinsäure und Pigment unterstrichen werden. Damit kommen wir zu der Beantwortung der zweiten Frage.

Wie STEPP, SCHROEDER und KÜHNAU (1939) bemerken, ist die Frage der Beziehung der Ascorbinsäure zum Pigmentstoffwechsel noch sehr umstritten.

Bekannt ist das Auftreten krankhafter Pigmentierungen bei Avitaminosen. Nach neueren Untersuchungen von TONUTTI (1940) soll das Dopaferment in den Zellen der Epidermis bei Abwesenheit von Ascorbinsäure nicht mehr gebildet

werden können. Erwähnt sei weiter mit STEPP die hohe Konzentration der Ascorbinsäure in Organen wie Nebenniere und Hypophyse, welche offenbar große Bedeutung für den Pigmentstoffwechsel besitzen, ferner das Vorkommen von Vitamin C in der Haut (GIROUD). Zufuhr von Vitamin C soll die Intensität der Hautpigmentierung unter dem Einfluß von Höhensonne abschwächen (SCHADE 1935).

Diese recht heterogenen Angaben, die auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben, beziehen sich jedoch nicht auf Abnutzungspigmente, wie sie in unserem Falle vorliegen, sondern auf funktionell wichtige körpereigene Farbstoffe. Freilich muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß die allgemein gültige Wertung des sog. Alters- oder Abnutzungspigments als unnütze Schlacke der Wirklichkeit nicht gerecht wird. In diesem Zusammenhange sei auf die Ausführungen von ALTSCHUL (1938) verwiesen, der betont, daß das Lipofuscin keineswegs in Nervenzellen jeder Art angetroffen wird, daß ferner der Zeitpunkt der Pigmentierung für einzelne Zellsysteme verschieden sei. Im Hinblick auf die Pigmentierung der Nervenzellen von Menschen schon mittleren Lebensalters — wie auch wir sie beobachtet haben — scheint es ALTSCHUL gewagt, von einem Abnutzungspigment zu sprechen, welches als Ballaststoff das Cytoplasma der Ganglienzellen räumlich beansprucht, noch dazu von Zellen, die hoch empfindlich und durch Regeneration nicht ersetzbar sind. Im Anschluß an ASCHOFF (1909) und anderer Forscher hält ALTSCHUL eine Funktion des sog. Abnutzungspigmentes nicht für ausgeschlossen. Immerhin sind die skizzierten Anhaltspunkte für etwaige Beziehungen zwischen „Nutzungspigmenten“, Abnutzungspigment und Ascorbinsäure bisher zu geringfügig, als daß sie zugunsten der Spezifität der GIROUDSchen Reaktion ins Treffen geführt werden könnten.

b) Der Nachweis des Vitamins C im Gehirn des normalen und skorbutkranken Meerschweinchens.

Normale Meerschweinchen. Die Ganglienzellen des Großhirns, an denen im Kontrollpräparat nur selten einige sehr zarte Lipofuscin-körnchen festzustellen sind, zeichnen sich durch positive Silberreaktion in Gestalt schwarzer Granula aus (Abb. 4), die ziemlich gleichmäßig über das Cytoplasma verteilt sind. Die PURKINJE-Zellen des Kleinhirns sind ähnlich wie diejenigen des Menschen durch eine feinkörnige Reaktion charakterisiert. Gelegentlich fand ich eine zarte Körnung in ihren Dendriten. Auch die Gliazellen enthalten, wenn auch verhältnismäßig wenige schwarze Granula.

In den Nervenzellen von Normaltieren, denen Redoxon zugeführt worden war (s. S. 504), war keine Verstärkung der Reaktion festzustellen, die auf Vitaminspeicherung schließen ließe. Dagegen fanden sich in den Hauptstücken der Niere Silbergranula. Dieser Befund spricht dafür, daß in einem gesunden Organismus, der sich in einem Ascorbinsäuregleichgewicht befindet, nach Zufuhr von Vitamin C die überschüssige Ascorbinsäuremenge renal ausgeschieden wird.

Skorbutkranke Meerschweinchen. Während die Vitamin C-Reaktion in Nebenniere und Milz skorbutkranker Tiere negativ oder nur schwach ausfällt, zeichnen sich die Ganglienzellen von Groß- und Kleinhirn durch deutliche Silberreaktion aus, die eine nur geringfügige Abschwächung gegenüber der Norm erkennen läßt. Bei Skorbuttieren, denen

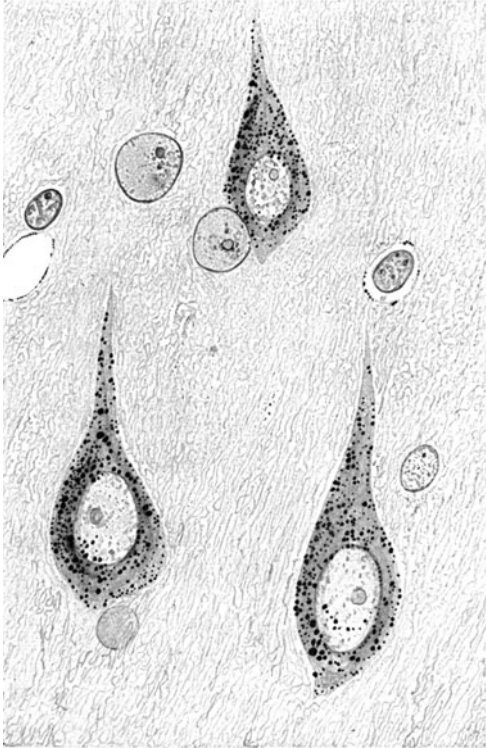


Abb. 4. Vitamin C-Reaktion in Ganglienzellen der Großhirnrinde des Meerschweinchens (9 Monate alt).
Sonstige Angaben wie bei Abb. 1.
Gez. K. HERSCHTEL (Leipzig).

Redoxon bis zur völligen Genesung zugeführt worden war, ist dasselbe Reaktionsbild wie bei Normaltieren zu beobachten. Lediglich das Kapillarendothel fällt durch größeren Gehalt an Silberkörnchen auf.

c) Der Nachweis von Vitamin C in der Epiphyse des Menschen.

Das Bild der Vitamin C-Reaktion sämtlicher von mir untersuchter menschlicher Epiphysen, die ausnahmslos in reichem Maße typisches Zirbelgewebe mit wenig Acervulus enthalten, trägt einheitliche Züge. Im Cytoplasma der Zirbelzellen sind nur vereinzelte schwarze Granula vorhanden. In größerer Zahl kommen die Körnchen in verästelten, interfollikulär gelegenen Bindegewebszellen sowie in Gliazellen vor. Aus diesem Befund, der mit den er-

wähnten Angaben von GLICK und BISKIND in Einklang steht, kann geschlossen werden, daß der Zirbel des Erwachsenen unter der Voraussetzung der Spezifität der GIROUDSchen Reaktion keine wesentliche Rolle im Vitamin C-Haushalt zukommt. Ob die dargestellten Silbergranula etwas mit dem Epiphysenpigment zu tun haben, konnte nicht festgestellt werden; das von mir untersuchte Material wies nur geringfügige Spuren von intracellulärem Pigment auf.

IV. Zusammenfassung.

I. Vermittels der von GIROUD und LEBLOND angegebenen Methode des histotopchemischen Nachweises von Vitamin C lassen sich in den

Ganglienzellen und in den Gliazellen des Gehirns von Mensch und Meerschweinchen tiefschwarze Granula darstellen. Durch besonders starke Reaktion zeichnen sich die großen Ganglienzellen der Großhirnrinde und der Oliva inferior des Menschen aus, deren Cytoplasmen dichtgedrängte Gruppen von Granulis in Kernnähe enthalten, welche dem Zellkern vielfach kappenartig angelagert sind. In den Ganglienzellen des Großhirns vom Meerschweinchen, sowie in den PURKINJE-Zellen des Kleinhirns von Mensch und Meerschweinchen treten diffus verteilte, sehr zarte Granula auf. Eine staubartig feine Reaktion läßt sich in vielen Nervenzellfortsätzen nachweisen. Die Gliazellen beherbergen vereinzelte gröbere Granula in der Nähe des Kernes, ebenso die Endothelzellen der Blutkapillaren.

2. Eine eindeutige Beziehung der Silbergranula zum GOLGI-Apparat, die auch ROMEIS (1940) in den Zellen der Hypophyse vermißte, wurde an unserem Material in keinem Falle beobachtet. Die Granula traten stets als Körnchengruppen oder in ziemlich gleichmäßiger Verteilung im Cytoplasma in Erscheinung.

3. Der Vergleich nach GIROUDs Methodik behandelter Gewebstücke von Großhirnrinde und besonders Oliva inferior des Menschen mit Material gleicher Herkunft, welches in der üblichen Weise in Formol oder BOUINScher Flüssigkeit fixiert wurde, ergibt, daß die Vitamin C-Reaktion in jenen Zellen besonders intensiv ausfällt, welche sich durch Einlagerung von *Abnutzungspigment* auszeichnen. Die Verteilung der Silbergranula entspricht völlig derjenigen der Pigmentkörnchen. In den Ganglienzellen der unteren Olive treten jedoch schwarze Granula auf, die wesentlich kleiner als die Pigmentgranula sind. Es läßt sich nicht entscheiden, ob die Askorbinsäurereaktion an der Oberfläche der Pigmentkörnchen zustande kommt.

4. Der Nachweis einer positiven sog. Vitamin C-Reaktion in pigmenthaltigen Ganglienzellen wirft folgende Fragen auf: a) Ist die von GIROUD und LEBLOND angegebene Reaktion *in jedem Falle spezifisch*? b) Ist das Abnutzungspigment der Ganglienzellen in Wirklichkeit kein Ballaststoff, sondern eine Vitamin C enthaltende Substanz, welche im Stoffwechsel der Zelle noch eine Rolle zu spielen hat? Beide Fragen bedürfen eingehender Untersuchung. Auf jeden Fall aber kann der positive Ausfall der GIROUDschen Reaktion an Nervenzellen zunächst nicht unbesehen als Vitamin C-Nachweis gewertet werden.

5. Eine positive Silberreaktion ist auch an pigmentfreien Zellen, z. B. an PURKINJE-Zellen des Kleinhirns von Mensch und Meerschweinchen in Gestalt diffus verteilter zarter Granula zu beobachten. Die Reaktion tritt auch an Nervenzellen skorbutkranker Tiere auf. Eine Verstärkung der Reaktion nach Zufuhr von Askorbinsäure (Redoxon) ließ sich nicht nachweisen.

6. Das Gewebe der Zirbeldrüse des erwachsenen Menschen zeichnet sich durch schwache Vitamin C-Reaktion aus. Die Silbergranula liegen

teils im Cytoplasma der Pinealzellen, besonders aber in Gliazellen und Bindegewebelementen des interfollikulären Gewebes. Über etwaige Beziehungen zwischen Zirbelpigment und den Silberkörnchen lassen sich keine Aussagen machen.

Schrifttum.

- Altschul, R.:** Über das sog. Alterspigment der Nervenzellen. *Virchows Arch.* **301**, 273—286 (1938). — **Asehoff:** *Beitr. path. Anat.* **47** (1909). — **Bargmann:** a) Der Thymus. b) Die Epiphysis cerebri. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (im Druck). — **Bourne:** *Anat. Rec.* **66** (1936). — **Calcinaï, M.:** L'acido ascorbico nei tessuti. *Arch. Pat. e Clin. med.* **19**, 513—576 (1939). — **Diehl u. Neumann:** Vitamin C-Gehalt des menschlichen Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der vegetativen Zentren. *Klin. Wschr.* **1939**. — **Giroud, A.:** Répartition de la vitamine C dans l'organisme. *Erg. Vitamin- u. Hormonforsch.* **1**, 61—113 (1938). — L'acide ascorbique dans la cellule et son comportement physiologique. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 644—649 (1939). — **Giroud, Leblond et Rabinowicz:** Répartition de la vitamine c dans l'organisme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1088 bis 1090 (1934). — **Giroud, Ratsimamanga, Leblond, Rabinowicz et Drieux:** Répartition générale de l'acide ascorbique dans l'organisme et déductions. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **19**, 1105—1125 (1937). — **Glick, D. and G. R. Biskind:** Studies in histochemistry. VIII. Relationship between concentration of Vitamin C and Development of Pineal gland. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 866—870 (1936). — **Hammar, I. A.:** Über die Lokalisation des C-Vitamins im Gewebe des Thymus und der Lymphknoten. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **43**, 22—33 (1938). — Zur Frage nach der Thymusfunktion. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **49**, 68—81 (1940). — **Harrison, O. C.:** *Biochemic. J.* **27**, 1501 (1933). — **Heinrich, A.:** Der Vitamin C-Gehalt im Liquor cerebrospinalis neurologisch kranker Menschen. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1528, 1529. — **Kollath u. Stadler:** Redoxpotentiale und Stoffwechsel. *Erg. Physiol.* **41**, 806—881 (1939). — **Malmberg, M. u. H. v. Euler:** C-Vitamin im Gehirn nach verschiedener C-Vitaminzufuhr. *Z. physiol. Chem.* **235**, 97—103 (1935). — **Plaut, F. u. M. Bülow:** Weitere Untersuchungen über die Liquordiagnostik im Dienste der Ermittlung von C-Hypovitaminosen. *Z. Neur.* **154**, 481—485 (1935/36). — **Schade, H. A.:** Beitrag zur Frage des Einflusses an Vitamin C (l-Askorbinsäure) auf Pigmentierungsvorgänge. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 60, 61. — **Schroeder, H.:** Avitaminotische Nervenerkrankungen. In: *Forschungen auf dem Gebiete der Nervenkrankheiten. Dresden u. Leipzig 1939*. — **Spek, J.:** Bemerkungen zu einigen neuen Publikationen über die Differenzierung der Eizelle. *Protoplasma (Berl.)* **31**, 612—630 (1938). — **Stepp, Kühnau u. Schroeder:** Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart 1939. — **Tonutti, E.:** Über die Bindung des Vitamin C an eine Trägersubstanz in der Zelle. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **42**, 221—232 (1937). — Zur Biologie des Vitamin C. *Z. klin. Med.* **132**, 443—465 (1937). — Ergebnisse histochemischer Vitamin C-Untersuchungen. *Protoplasma (Berl.)* **31**, 151—158 (1938). — Zur Biologie des Vitamins C. Seine Bedeutung im Cytoplasma. *Verh. anat. Ges. Erg.-Bd.* **87**, 81—88 (1939). — Die Vitamin C-Darstellung im Gewebe und ihre Bedeutung zur funktionellen Analyse von Histosystemen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **48**, 1—53 (1940). — **Voss, H.:** Der histotopochemische Nachweis einer Nukleinsäuresynthese in der Frühentwicklung der Amphibien. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **34**, 282—312 (1923). — **Wirth, J.:** Die Behandlung des postencephalitischen Parkinsonschen Syndroms mit Ascorbinsäure. *Dtsch. med. Wschr.* **1940 II**.

	Seite
LORETI, FRANCESCO, Distribuzione e natura chimica delle generi e delle sostanze carboniose nelle fibre muscolari striate degli arti (zampe ed ali) degli insetti (coleoptera). Spodogrammi ed antracogrammi. Con 23 figure nel testo	568
LUDWIG, MARGARETHE, Anordnung der Schmelzprismen bei dauernd wachsenden Zähnen. Mit 17 Textabbildungen	616
BARGMANN, W., Zur Kenntnis der Hülsenkapillaren der Milz. Mit 12 Textabbildungen	630
HOLLANDE, A.-Ch. et Mme G. HOLLANDE, La structure des Chloroplastes. Mit 9 Textabbildungen	648

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.
2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatsachen ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich (möglichst in Maschinenschrift) geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktirte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zur Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.
2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Arbeiten in den anderen Kongreßsprachen können nur aufgenommen werden, wenn es sich um die Muttersprache des Autors handelt. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweise auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“, Handbüchern) herzustellen.
3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.
4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen.
5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber zu umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden¹.
6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Nach Möglichkeit sind Federzeichnungen (für Strichätzung) zu verwenden. Bei Mikrophotographien ist der zu reproduzierende Ausschnitt so zu bemessen, daß er nur das für die Abbildung Wesentliche umfaßt und einen möglichst kleinen Platz beansprucht. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist im allgemeinen die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden,

¹ Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.

auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in der Zeitschrift nicht von Anfängern gelesen werden.

7. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

8. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.

9. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.

10. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Danksagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung als ganzheitliches erbmäßig-hormonales Problem

Zugleich ein Versuch einer ein- und ganzheitlichen
Betrachtung der Lebensvorgänge unter gesunden
und krankhaften Bedingungen

Von

Dr. Ludwig Seitz

entpflichteter Professor der Frauenheilkunde und ehem. Direktor
der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt a. M.

Mit 125 zum Teil farbigen Abbildungen. XVIII, 410 Seiten. 1939

RM 36.—

Inhaltsübersicht:

I. Allgemeine Grundlagen. II. Geschlecht und Fortpflanzung als Problem im allgemeinen. III. Das Wachstumsproblem im allgemeinen. IV. Verhältnis von Soma- und Geschlechtszellen und von allgemeinem Körper- und geschlechtsspezifischem Wachstum. V. Die hormonale Steuerung der geschlechtlichen und der Fortpflanzungsvorgänge. VI. Die Placenta als aktives Vermittlungsorgan zwischen Mutter und Kind und als innersekretorische Drüse. VII. Die hormonale Steuerung des Geburtseintritts. VIII. Keimdrüse und hormonales Geschlechtssystem. IX. Rhythmus (Periodizität) und Zyklus im geschlechtlichen Geschehen unter normalen und krankhaften Bedingungen. X. Essentielle Unfruchtbarkeit. XI. Hormonale Schwangerschaftsumstellungen und die Schwangerschaftsvergiftungen. XII. Die Beziehungen des Geschwulst- und Krebsproblems zu den Wachstums- und Fortpflanzungsvorgängen. XIII. Zusammenfassende Schlußbetrachtung des ganzen Problems. Literaturverzeichnis. Sachverzeichnis.

S P R I N G E R - V E R L A G . B E R L I N

Lebenslauf

Als Sohn des Bankdirektors Paul Leopold und seiner Ehefrau Louise geb. Kuehl wurde ich, Paul Gotthardt Leopold, am 9. Juni 1918 in Dresden geboren. Nach 4jährigem Besuch der 9. Volksschule zu Dresden wurde ich Ostern 1928 in die Sexta des Vitzthumschen Gymnasiums zu Dresden aufgenommen und bestand daselbst Ostern 1937 die Reifeprüfung. Nach Erfüllung meiner Arbeitsdienst- und Wehrpflicht begann ich im Wintersemester 1938/39 an der Universität Leipzig das Studium der Medizin. Meine ärztliche Vorprüfung bestand ich April 1940. Juli 1941 wurde ich erneut zum Wehrdienst einberufen und war bei Sanitätseinheiten in Rußland und in Serbien eingesetzt. Im Dezember 1942 wurde ich zur 1./Stud. Abt. med. Halle/Leipzig versetzt und beendete im Wintersemester 1943/44 mein Medizinstudium. Das Staatsexamen habe ich im Sommer 1944 bestanden.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren bzw. Dozenten: Albers, Baensch, Bargmann, Bredt, von Brunn, Bürger, Buchner, Catel, Clara, Dresel, Gildemeister, Gros, Häßler, Hauenstein, Hein, Helferich, Hochrein, Hoffmann, Hueck, Jeß, Keller, Lange, Lendle, Loeweneck, Payr, Raestrupp, Rauh, Rieder, Ruhland, Schede, Schlomka, Schröder, Siede, Sonntag, Strack, Thomas, Übermuth, Vonkennel, Voß, Wagner und Wechsel.