

XXXI.

Experimentelles zur Frage der Nervennaht und der Nervenregeneration.

Von der Berliner med. Facultät gekrönte Preisschrift.

Von Th. Gluck, Dr. med.

(Hierzu Taf. XII.)

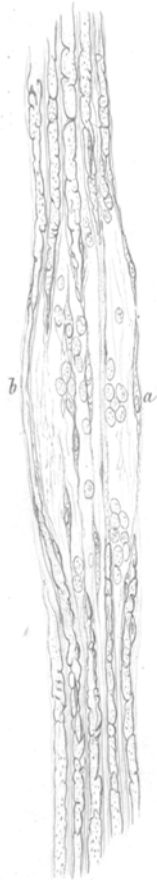
(Gearbeitet im patholog. Institut zu Berlin.)

Seit im Jahre 1771 Fontana die ersten experimentellen Arbeiten über Nervenregeneration veröffentlichte, ist die Literatur dieses für Histologie und Physiologie gleich interessanten Kapitels eine sehr umfangreiche geworden. Diese Literatur lässt sich in zwei ihrer Natur nach verschiedene Gruppen sondern. Die Arbeiten der einen Gruppe beschäftigen sich ausschliesslich mit histologischen Veränderungen, denen getrennte und wieder zusammenheilende Nerven unterworfen sind; sie ermitteln den Antheil, welchen jedes der Hauptconstituentien eines Nerven, die Scheide, das Mark und der Axencylinder an der Wiedervereinigung nimmt.

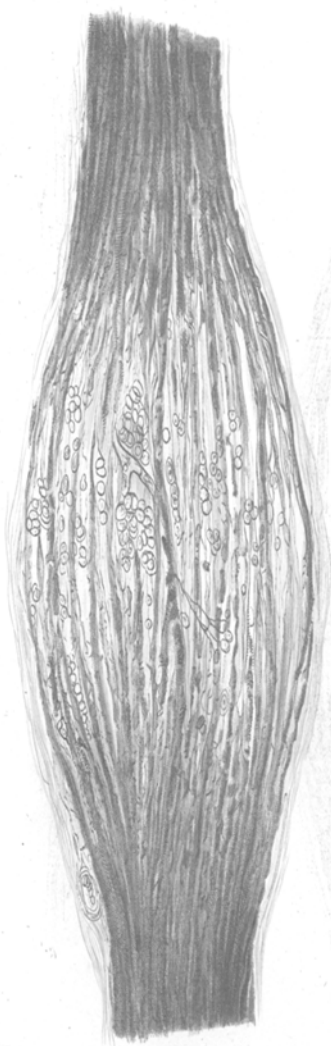
Die andere Hälfte sucht ihre Aufgabe in der Ermittlung der physiologischen Vorgänge, sie prüft den Nerven auf seine allmählich wieder erwachende Reizbarkeit, Leitungs- und Functionsfähigkeit. Die uns gestellte Aufgabe fordert eine Combination beider Gesichtspunkte und zugleich die Berücksichtigung derjenigen Veränderungen, welche der gewöhnliche Heilungsverlauf durch einen chirurgischen Eingriff, durch die Nervennaht erfährt.

Entsprechend der gestellten Aufgabe wird es sich empfehlen, die Arbeit in einem histologischen und einem physiologischen Theile abzuhandeln, der Nervennaht hingegen kein besonderes Kapitel zu widmen. Dieselbe wird ja die physiologische Functionsherstellung, wie a priori anzunehmen ist, nur in Bezug auf die Zeitdauer, nicht ihrem Wesen nach modificiren, und da auch voraussichtlich die histologischen Veränderungen durch das Reduciren des Nerven-

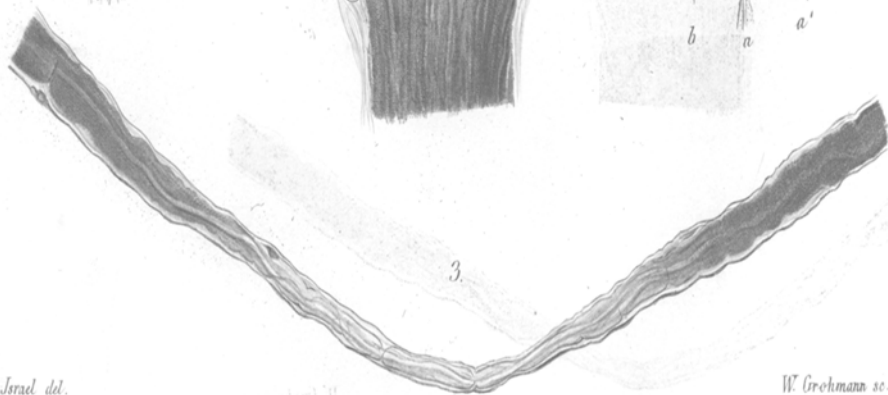
1 a.



1 b.



3.



callus auf eine minimale Wundspalte hauptsächlich sich durch einen schnelleren Ablauf ihrer einzelnen Phasen auszeichnen werden, so wird es genügen, bei Besprechung des histologischen wie physiologischen Theiles zugleich der Nerven-naht und der speciell durch sie hervorgerufenen Modificationen im Heilungsvorgange zu gedenken.

Als Versuchsthiere dienten 1) Hühner, welche sich zum Experimentiren vorzüglich eignen, da sie sich einmal leicht narcotisiren lassen, und ferner eine ausgesprochene Tendenz zur Wundheilung per primam intentionem haben. 2) Kaninchen, welche wegen ihrer grossen Disposition zu käsigen Prozessen in relativ seltenen Fällen günstige Resultate lieferten.

Wenn Eichhorst¹⁾ zu Untersuchungen dünne Stämmchen empfiehlt, welche unschwer die Anfertigung von Isolationspräparaten des ganzen Nerven gestatten, so mussten wir, denen es mehr auf das physiologische Experiment ankam, einen Nerven wählen, der vermöge seines beträchtlichen Volumens die Möglichkeit einer subtilen Vereinigung durch die Naht und eine correcte Prüfung seiner Functionswiederherstellung gestattete. Aus dieser Rücksicht wurde bei Hühnern am Ischiadicus, bei Kaninchen am Vagus experimentirt, beides Nerven, welche für das Studium der Regenerationsprozesse typisch geworden sind.

Wird ein Nerv durchschnitten, so ist der erste makroskopische Effect ein Herüberquellen von Nervensubstanz über die Schnittfläche und eine leichte Retraction der Nervenscheide. Damit hängt zusammen ein Ausfliessen des Markes, welches man noch nach 72 Stunden in der Wundspalte bei mikroskopischer Untersuchung findet, und kleine Blutaustretungen, welche die Spalte selbst erfüllen und auf kurze Strecken die Nervenenden infiltriren. Nach verschieden langer Zeit (2—6 Tagen) sind die Fragmente durch ein grauweiss durchscheinendes Gewebe mit einander verbunden, auf dessen histologische Structur wir bald zurückkommen werden. Der weitere Verlauf erfordert nun eine gesonderte Betrachtung der Fälle je nach der verschiedenen Entfernung der getrennten Stümpfe. Wir wollen hier die beiden Extreme genauer betrachten, welche entstehen, wenn das eine Mal ein grösseres Stück aus dem Nerven reseziert,

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 59 S. 1.

das andere Mal durch genaue Suture und Adaption die Distanz auf ein nur mikroskopisch messbares Minimum herabgesetzt wird.

Bei zwölf noch jungen Hühnern, denen 1 Cm. lange Stücke und darüber aus dem Ischiadicus excidirt wurden, trat eine Umbildung des eben erwähnten grau durchscheinenden Gewebes in einen dichten Narbencallus ein. Auch nach 3—4 Monaten war keine Nervenregeneration erfolgt. Hand in Hand mit der Umwandlung des degenerirenden Nerven griffen in den Muskeln Prozesse der regressiven Metamorphose Platz. Die ganze Extremität verkümmerte, die Thiere schleppten das operirte Bein wie einen fremden Körper nach sich, und gingen bis zum fünften Monate sammt und sonders zu Grunde.

Ganz anders gestalteten sich die Verhältnisse nach sorgfältiger Suture mit organischem Nähmaterial, dessen vorzüglichster Repräsentant das Catgut ist. Was die Methode des Nähens anbelangt, so wurde von uns sowohl die paraneurische Naht als auch die Vereinigung der Enden durch Suture der Nervensubstanz selbst geübt. Lassen wir nun die Technik der Operation und die Methode der Untersuchung klar zu legen die genauere Beschreibung eines Versuches hier folgen.

Am 8. Januar wurde ein kräftiges weisses Huhn narcotisirt. Es wurde dicht unterhalb des Trochanter an der Aussenseite des Femur und parallel mit demselben ein Schnitt durch Haut und M. glut. magn. geführt. Wurde jetzt der zum Vorschein kommende Innenrand des bei Hühnern sehr stark entwickelten M. pyriformis angehoben, so konnte man den Ischiadicus mit einem stumpfen Haken herausheben. Mit Catgut wurden nun 2 Nadeln durch die Nervenscheide in folgender Weise hindurchgeführt und zusammengeknotet. Es wurde die Nadel in das Perineurium eingestochen und erst an einer ziemlich entfernten Stelle der zweite Stich durch dasselbe vorgenommen und hierauf zusammengeknotet, so dass, als jetzt zwischen den Knotenpunkten mit einer feinen Scheere der Nerv quer getrennt wurde, die durchschnittenen Enden genau adaptirt und somit die günstigsten Bedingungen für die Heilung geschaffen waren. Die Wunde wurde mit verdünnter Carbolsäure gereinigt, der Hautschnitt mit Seidenfäden vereinigt. Gleich nach der Operation zeigte sich eine vollkommene Lähmung in den vom N. ischiadicus versorgten Muskelgruppen. Die Wunde zeigte sich bereits am 3. Tage geschlossen, vom 8. Januar ab unterwerfen wir das Thier täglich der Behandlung mit dem faradischen Strome. Es wurde die eine Electrode auf das Os sacrum, die andere dicht unterhalb des Trochanter aufgesetzt. Vom 8. Tage an reagirten die vom Ischiadicus versorgten Theile, das faradisirte Thier flectirte den Unterschenkel. Am 14. Tage wurde behufs mikroskopischer Untersuchung des Regenerationsprozesses das Thier getödtet. Nach Trennung der Hautnaht zeigte sich die Muskelfarbe vollkommen

consolidirt, die Wundstelle war in ihrer ganzen Länge durch Contraction des Narbengewebes eingesunken. Wurde der *M. pyriformis* angehoben, dann erwies sich der Nerv an der Durchschnitsstelle leicht kolbig angeschwollen. Ausser dieser Anschwellung war makroskopisch keine Veränderung an ihm wahrzunehmen. Ein Längsschnitt durch die Trennungsstelle ergab eine vollkommene organische Verschmelzung der Nervenstümpfe. Bei Loupenvergrößerung konnte man verfolgen, wie das hellgrauweisse Gewebe an der Schnittstelle allmählich in das reine Milchweiss des intacten Nerven peripher und central übergang. Der herauspräparirte Nerv wurde dann behufs Härtung in Müller'sche Lösung gethan.

In ähnlicher Weise kam bei einer Reihe von Thieren die paraneurische Naht zur Anwendung, in einer anderen Reihe von Versuchen nähten wir durch die Substanz des Nerven hindurch und resecirten dann soviel, dass bei Zuziehen der Catgutschlinge eine vollkommene Coaptation der getrennten Enden stattfand. Es sei hier noch gestattet eines kleinen Kunstgriffes zu gedenken, welcher das Princip der Naht in einer idealen Weise nachahmt und zugleich den Vortheil bietet, dass es leicht ist, Uebersichtsbilder und Zupfpräparate herzustellen. Es wurde nemlich in einigen Fällen der Nerv mit einem feinen Messer so quer getrennt, dass er zu beiden Seiten noch von seinem Perineurium zusammengehalten war, dieses also gewissermaassen die Rolle der paraneurischen Naht übernahm. In anderen Fällen durchstachen wir mit einer lanzenförmigen Nadel den Nerven an mehreren Stellen seines Verlaufes. Die Dislocation der durchschnittenen Nervenenden war hierbei eine minimale, und lassen wir auch bei Anwendung dieser Methode vor der histologischen Besprechung eine Darstellung der mit blossen Auge wahrnehmbaren Veränderungen vorausgehen, so ist schon nach 2 oder 3 Tagen eine flache glasig durchscheinende Verdickung des Perineuriums und vielleicht eine kleine Hämorrhagie das Einzige, was die betroffenen Wundstellen als solche kennzeichnet.

Zwischen den Ergebnissen der Resection eines Nervenstückes und der Heilung dieser Stichwunden liegen nun alle anderen Fälle genähter und nicht genähter Durchschneidungen und zwar nähern sie sich, je sorgfältiger die Adaptation der Fragmente, um so mehr der Prima, je länger der Zwischenraum, um so mehr der mit hochgradiger Degeneration verbundenen Callusformation. Es wird sich nunmehr empfehlen, zunächst die nach verschiedenen langer Zeit auftretenden Neu- und Umbildungen in der Wundspalte selbst einer genaueren histologischen Erörterung zu würdigen, zugleich aber

das Verhalten des centralen und drittens das des peripheren Stumpfes zu besprechen. Halten wir uns hier wie bei der grob anatomischen Betrachtung zuerst wieder an die Extreme und lassen später die Erörterung der gewöhnlichen Mittelstufen an Beispielen folgen:

War aus dem Ischiadicus ein 1 und 2 Cm. langes Stück resecirt worden, so füllte sich der Spalt mit einem weichen zellenreichen, vascularisirten Granulationsgewebe. Die Nervenstümpfe verfielen einer fettigen Entartung und nach 1 bis 2 Monaten war in dem Spalt nichts als ein dichtes fibröses Gewebe zu constatiren, in welchem keine nervösen Bestandtheile sich vorfanden. Es soll hiermit nicht behauptet sein, dass eine Regeneration so grosser Nervenstücke überhaupt nicht stattfinden könne, die Literatur ist ja nicht arm an Beispielen für ein derartiges Vorkommen, es kommt uns nur darauf an, dass nach einmaliger Bildung eines dichten derben Nervengewebes in keinem unserer Fälle ein Durchwachsen von Nervenfasern durch jenes callöse Gewebe beobachtet werden könnte.

Im diametralen Gegensatz hierzu fanden wir nach der Nervendurchstechung schon nach 72 Stunden mikroskopisch: 1. Reihenweise angeordnete von reichlicher homogener Intercellularsubstanz umgebene Spindelzellen. Dieselben hängen mit den Scheiden sowohl des centralen als peripheren Stumpfes zusammen und stellen Verbindungen zwischen denselben dar, welche sich nicht selten von dem Ende einer centralen Nervenfaser zu demjenigen einer peripheren durch die Wundspalte continuirlich verfolgen lassen. Nach 8 Tagen sind die Stümpfe bereits durch amyeline Nervenfasern mit einander verbunden und von da ab findet langsam und allmählich eine Verdickung der Fasern und eine immer an Intensität zunehmende Schwarzfärbung des Protoplasmas nach Osmiumsäurezusatz statt.

2. In dem von der Stichstelle central gelegenen Theile, abgesehen von der directen Austretung des Markes als unmittelbare Folge des mechanischen Insultes, gar keine Degeneration, 3. in dem von der Wundstelle peripher gelegenen Abschnitte ebenfalls nur minimale Spuren degenerativer Prozesse, dagegen eine Anfangs sparsame, bis zum 6. und 8. Tage zunehmende Proliferation der Kerne im Neurileum, welche sich verschieden weit von der Ver-

letzungsstelle im centralen sowie peripheren Stumpfe vorfindet. Dies würde histologisch eine prima intentio im strengsten Sinne sein. Die Prozesse bei der Nervennaht stehen demnach, wie bereits angedeutet, in der Mitte zwischen beiden Extremen, betrachten wir dieselben an einem Nerven 80 Stunden nach der Operation, so gewähren sie folgende Bilder.

Ein Längsschnitt, welcher die Verheilungsstelle des Nerven und der angrenzenden Abschnitte trifft, lässt makroskopisch nirgends mehr einen Spalt erkennen, sondern zeigt eine vollkommene organische Verschmelzung der getrennten Enden durch ein weiches glasig durchscheinendes auf der Schnittfläche hervorquellendes Zwischengewebe. In demselben sieht man noch deutlich, namentlich bei Loupenvergrößerung die bei dem Querschnitte des Catgutfadens und hie und da kleinste rothbraune Pigmentirungen. Mikroskopisch sind die beiden Stümpfe kaum von einander zu unterscheiden, das heisst, es lassen sich wohl erhaltene Nervenfasern bis zur Wundspalte hin verfolgen, in deren vielen man nach 24stündiger Maceration der Schnitte in ganz dünnem Alkohol den Axencylinder erkennen kann. Hier liegen beiderseits die Fasern leicht wellig gerollt und auseinander gefasert einander gegenüber. Man sieht an beiden Stümpfchen feinste Gefässe, aus denen eine mehr oder weniger grosse Anzahl von Blutkörperchen ausgetreten ist und deren durchschnittene Enden bis zu vollkommener Obliteration des Lumens zusammengesnurt sind. Die Nervenstümpfe sind mit einander verbunden durch ein ganz junges zellenarmes Granulationsgewebe mit schleimiger Intercellularsubstanz, das hie und da von Capillaren durchzogen wird. Dieses Gewebe umschliesst sowohl die vorhererwähnten kleinen Hämorrhagien als auch eine geringe Menge kleiner Myelintropfen, welche augenscheinlich bei der Durchschneidung aus den Enden abgerissen worden sind. Ein etwas derberes Gewebe, weit zellenreicher, mit mehr spindelförmigen als runden Elementen, überbrückt von einem Ende zum anderen die Trennungsstelle, und es hat das Ansehen, als ob das junge Zwischengewebe seine verhältnissmässig grosse Widerstandsfähigkeit dieser bindegewebigen von der Nervenscheide ausgehenden Brücke verdankt. Ein ähnliches Bild zeigt der genähte Nerv im Wesentlichen noch am 5. und 6. Tage. Zu dieser Zeit scheint die bei Hämatoxylinfärbung sehr deutliche Proliferation der Neurilemkerne

ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Man sieht ganze Reihen solcher Kerne zwischen den alten Nervenfasern auftreten. Von diesen scheinen die stark granulierten sehr schön gefärbten grossen spindelförmigen Elemente herzustammen, welche schon nach sehr kurzer Zeit die Axencylinder der durchschnittenen Fasern mit einander verbinden.

Diese nervösen Elemente sind von den Kernen des Neurileums durch ihre Grösse und ihr stark granuliertes Aussehen (welches sie fast wie Ganglienzellen erscheinen lässt) leicht zu unterscheiden. Diese Phase des Regenerationsprozesses veranschaulicht Figur 1, welche uns ein Präparat von einem Nerven 9 Tage nach der Operation zeigt (bei Hartnack 7, Oc. 3). Hier sieht man neben den spindelförmigen Elementen, welche die centralen und peripheren Fasern mit einander verbinden, auch durchgehende amyeline Nervenfasern. Es wird angebracht sein, hier die späteren Entwicklungsphasen dieser jugendlichen Elemente an speciellen Beispielen zu erläutern.

Am 8. Februar wurde die Neurotomie mit nachfolgender Nervennaht an einem braunen Huhn vorgenommen und zwar genau in der bereits oben beschriebenen Weise.

Am 25. Februar, also 17 Tage nach der Operation, wurde das Thier getödtet. Nach Trennung der Haut erschien die vollkommen consolidirte Muskelnarbe, deren Durchschnitt im Allgemeinen ein ähnliches Bild ergab, wie in dem oben besprochenen Falle. Die Adaptation der Enden war in diesem Falle keine sehr vorzügliche, das Zwischengewebe mithin etwas reichlicher, als in dem oben erwähnten. Felne mit Osmium gefärbte Längsschnitte zeigten wesentlich andere Bilder, als diejenigen, welche wir innerhalb der ersten 8 Tage nach der Operation beschrieben haben. Die Zwischensubstanz hatte den Typus des Granulationsgewebes vollkommen eingeblüht. Dieselbe erwies sich vielmehr als ein ziemlich derbfasriges Bindegewebe. In diesem konnte man deutlich amyeline Fasern unterscheiden, welche die centralen und peripheren Fasern mit einander verbanden, daneben aber auch in nicht minder reichlicher Anzahl solche, welche zweifelsohne *in loco* gebildet waren, d. h. die man weder in das centrale noch periphere Ende hineinverfolgen konnte und die sicherlich die Uebergangsstufe zwischen jenen vorhin besprochenen reihenweise angeordneten ganglioformen Spindelzellen und den bereits vollkommen entwickelten eben markhaltigen jungen Fasern bilden, welche bei Behandlung mit Osmiumsäure eine schöne lichtgraue Färbung annehmen.

Wenn ich einen weiteren Fall einer genaueren Erörterung widme, so geschieht es in der Absicht, eine fernere Phase des Regenerationsprozesses zu schildern. Es handelt sich um 1 Thier,

bei dem die Operation sehr günstig verlaufen war und welches 27 Tage nach derselben getötet wurde. Die von diesem Nerven erhaltenen durch die Nahtstelle geführten feinen Längsschnitte wurden der Carmin-Ueberosmiumsäure-Behandlung unterworfen. Das bei dieser Behandlung schön dunkelroth gefärbte Bindegewebe war sehr reichlich und derbfaserig. Durch dieses Gewebe zogen zahllose, das centrale und periphere Ende verbindende, bald heller, bald dunkler graugefärbte Nervenfasern hindurch. Wie genau durch Suturen die Adaptation der Schnitte (enden) ermöglicht wird, beweist die nur mikroskopisch als solche erkennbare Zwischensubstanz, welche nach mikrometrischen Messungen in günstigen Fällen $\frac{5}{1000}$ eines Millimeters betrug.

Es ist a priori gewiss leicht sich vorzustellen, wie ungemein schnell und vollkommen bei so genauer Vereinigung der Stümpfe unter sonst günstigen Constitutions- und Ernährungsverhältnissen eine vollständige dem Begriffe der *prima intentio* entsprechende Regeneration zu Stande kommen kann. In der Behandlung feiner Längsschnitte mit Osmiumsäure hat man ein überaus sicheres Mittel nervöse Elemente als solche zu erkennen. Bei sorgfältiger Behandlung mit diesem Reagens kann man verfolgen, wie die tief schwarz gefärbten Fasern des centralen und peripheren Stumpfes mit einander durch verschieden hellgrau gefärbte Fasern verbunden werden und erst diese prägnante Osmiumwirkung setzt uns in Stand, die feinen blassen, eben markhaltigen Bänder von Bindegewebsfasern zu unterscheiden.

Figur 2. zeigt uns einen solchen Längsschnitt eines Nerven 21 Tage nach der Operation, der die eben geschilderten Verhältnisse in sehr deutlicher Weise veranschaulicht.

Figur 3. zeigt eine isolirte Faser 19 Tage nach der Operation. Man sieht den Defect im Axencylinder vollkommen regenerirt, das centrale und periphere Ende der durch Osmium tief schwarz gefärbten Faser verbinden. Dieses, sowie auch andere der mit Osmium gewonnenen Bilder, machen es sehr unwahrscheinlich, dass sich das Mark, wie vielfach behauptet worden ist, in centrifugaler Richtung bildet. Alle bei dieser Behandlung gewonnenen Bilder zeigen die mehr oder weniger schwarz gefärbten Fasern des centralen und peripheren Endes, welche allmählich hellgrau werden und ihre schwächste Färbung in der Mitte der Wundspalte erreichen.

Sollen wir am Schlusse dieses histologischen Theiles, in welchem wir den Nachweis geführt zu haben glauben, dass schon nach wenigen Tagen in einem durchschnittenen Nerven bei sorgsamer Catgutvernähung eine *reunio per primam intentionem* stattfinden kann, speciell auf die Wiederherstellung des Axencylinders eingehen, so haben wir uns in der Gesamtreihe der verschiedenen Präparate über diesen Punkt folgende Anschauung gebildet:

Wie allbekannt erfolgt nach der Durchschneidung eines Nervenstammes sowohl centralwärts als auch nach der Peripherie zu ein Zerfall des Nervenröhreninhaltes auf eine Strecke, deren Ausdehnung abhängig ist von der Entfernung, in welcher die Stümpfe einander gegenüber liegen, d. h. von der Zeitdauer, welche zu ihrer provisorischen Verschmelzung durch Granulationsgewebe erforderlich ist. Diese Degeneration fanden wir am geringsten an denjenigen Nerven, welche nur partiell durch scharfe schmale Nadeln verletzt waren, nächst dem an den best adoptirten Stümpfen, welche schon am 8. und 14. Tage junge amyeline Verbindungsrohre in der Wundspalte hatten erkennen lassen. An den meisten Nervenfasern derartiger Präparate war der körnige, später fettige Zerfall nach Ausdehnung und Intensität sehr gering und gelang es bei Carmin oder Osmiumfärbung meist ohne Mühe in den degenerirten Fasern den Axencylinder wohl erhalten nachzuweisen. In solchen Fällen bedurfte es demnach nur einer sehr kurzen Brücke, um die unterbrochene Verbindung der einander gegenüber liegenden Axencylinder wiederherzustellen. Dass diese Verschmelzung sehr bald geschah, ist bereits damit gesagt, dass schon am achten Tage deutliche amyeline kernhaltige Nervenfasern die Fragmente verknüpften, und es ist ferner ausser Zweifel, dass diese selben amyelinen Fasern durch die Osmiumreaction direct in ihrer Umbildung zu markhaltigen Röhren verfolgt werden konnten.

Die grossen Schwierigkeiten indessen, welche die Beobachtung des ersten Entstehens der marklosen Gebilde dem Untersucher bereitet, hat gerade diesen Kernpunkt der ganzen Regenerationsfrage bisher in ein Dunkel gehüllt, das selbst durch die neuesten Untersuchungen von Eichhorst noch nicht als aufgeklärt zu betrachten ist. Kam dieser Forscher per exclusionem zu der Annahme, dass nach Verlauf mehrerer Wochen seit dem operativen Eingriff, nachdem der Nerveninhalt peripher und central zerfallen resp. aufgelöst

sei, aus den Trümmern dieser Nervensubstanz sich in den alten Scheiden ein neuer Axencylinder und neues Myelin differenzire, das vom Centrum nach der Peripherie fortschreitend den jungen Nerven constituire, so stehen dieser Theorie nach unseren Experimenten drei Factoren entgegen, welche dieselbe als kaum haltbar erscheinen lassen:

1. Haben wir gezeigt, dass die Neubildung der Verbindungsbrücke schon zu einer Zeit vollendet ist, in welcher die Degeneration nach Eichhorst noch nicht ihren Höhepunkt erreicht hat, und welche weit vor dem frühesten Termin der beginnenden Regeneration (in seinem Sinne) liegt.

2. Fanden wir auch in den degenerirten Fasern vielfach den Axencylinder erhalten, somit für diese Fälle die von Eichhorst für die Differenzirung erfordernten Requisiten, die homogene Nervenmasse überhaupt fehlte und

3. müssen wir die Vorstellung Eichhorst's, nach welcher der weiche, leicht verletzbare zarte Axencylinder vom Centrum kommend das inzwischen zu Narbenmasse consolidirte Granulationsgewebe geradezu „durchbohren“ soll, als unzulässig ansehen, zumal wir an Isolationspräparaten nach dem 14. Tage nicht nur an der Eintrittsstelle des centralen Endes, sondern überall inmitten des Narbengewebes und auch am Beginn des peripherischen Stumpfes amyeline Nervenröhren darzustellen vermochten.

Diese Erwägungen weisen mit Nothwendigkeit auf eine Neubildung in loco hin, und wir kommen hier noch einmal auf jene grossen, protoplasmareichen granulirten Spindelzellen zurück, welche in den Wundstellen der durchstochenen Nerven schon einmal unsere Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Am 3. und 4. Tage begegnet man an Zerzupfungsobjecten, welche mit Osmiumsäure behandelt wurden, jenen grossen granulirten, sich leicht graugrün färbenden Spindeln mit grossem scharf contourirtem Kern und grossen deutlichen Kernkörperchen, welche mit ihren lang ausgezogenen Fortsätzen unter sich zusammenhängen und ganz auffallend an das Aussehen von Ganglienzellen erinnern.

Noch mehr gewinnt diese Aehnlichkeit, wenn man die dichte Lagerung des Protoplasmas um den Kern beobachtet, das hier häufig durch Osmium grauschwarz tingirt wird, und dadurch das Aussehen ebenso sehr den pigmentirten Ganglienzellen nähert, als

es dasselbe von dem Habitus bindegewebiger Spindelzellen entfernt. Diese Spindelzellen liegen nun reihenweise an einander und verbinden hie und da deutlich die Scheiden zweier gegenüberliegender Nervenröhren. An anderen Stellen sieht man in demselben Präparate junge, grösstentheils amyeline Nervenfasern, deren grosse Kerne mit grossen Kernkörperchen ganz genau jenen Spindelzellkernen gleichen, und welche ebenso von granulirtem, meist schon tiefbraun sich färbendem Protoplasma umgeben sind. Von Strecke zu Strecke kehren die Kerne wieder, sie sind platt an die Wand der Röhre gedrückt und wenngleich keine merklichen spindelförmigen Anschwellungen der Nervenfaser mehr zu bemerken sind, so glauben wir doch in diesen Bildern die directen Abkömmlinge der ganglienartigen Spindeln wiederzuerkennen, deren Fortsätze sich mit einem anfangs granulirten, später homogenen Protoplasma erfüllt haben, welches später sich im Mark und Axencylinder differenzirt. Die Kerne rücken an die Innenwand der ursprünglichen Zelle, werden blasser und die Zellmembran stellt nunmehr die Schwann'sche Scheide der neugebildeten Nervenfaser dar.

Fernere Untersuchungen sollen uns in diesen so schwierig zu interpretirenden Bildern erst eine sichere Bestätigung geben, es sei für jetzt nur gestattet darauf hinzuweisen, dass dieser Modus der Regeneration am nächsten kommt den Beobachtungen, welche Kölliker von der Entwicklung der Nerven beim Embryo mittheilt und in seinem Lehrbuche darstellt; es wäre nach seinen Abbildungen gar nicht ausgeschlossen, dass sich in einer einzigen Röhre mehr als ein Axencylinder differenzirt, was wir nicht beobachtet haben, was indessen in den Präparaten von Eichhorst geradezu die Regel gewesen ist. Was die Veränderungen des Catgut anbelangt, so kann ich nur angeben, dass es von dem granulirenden Gewebe der Nachbarschaft arrodirt wird. Schon nach 80 Stunden sieht man an den kreisrunden Querschnitten des Catgut in der Peripherie mehr oder weniger tiefe Einkerbungen, welche in den folgenden Tagen immer umfangreicher werden, so dass schliesslich in der Mehrzahl der Fälle bereits nach 7—8 Tagen das Catgut vollständig resorbirt ist.

Es wird sich in dem jetzt kommenden 2. Abschnitt um den Nachweis handeln, dass nur, wenn die getrennten Enden auf irgend

eine Weise einander so nahe als möglich gebracht worden sind, wenn also eine *prima intentio* in dem oben erörterten histologischen Sinne zu Stande gekommen ist, der Nerv auch physiologisch seine normale Functionsfähigkeit in einer dem Begriffe der *reunio per primam* analogen Zeit wieder erlangt: Dieser Nachweis soll geführt werden einmal durch die negativen Resultate, welche bei Excisionen grösserer Nervenstücke erzielt wurden, zweitens durch Versuche, welche beweisen, dass wenn ein Nerv dergestalt getrennt ist, dass er noch durch sein Perineurium zusammengehalten wird, eine unmittelbare Wiedervereinigung *restitutio ad integrum* der Function in aller kürzester Frist stattfindet; drittens durch Experimente an genähtem Ischiadicus, welcher schon nach 70 Stunden wieder leitungsfähig ward; viertens durch Versuche, welche zeigen, dass sogar der sorgfältig genähte Vagus trotz seiner überaus complicirten Function in günstigen Fällen bereits 10 Tage nach der Operation nicht blos seine Leitungs-, sondern auch Leistungsfähigkeit wiedererlangen kann.

Was die Thiere anbelangt, bei denen Neurectomien grössere Stücke des Ischiadicus vorgenommen waren, so trat entsprechend dem oben geschilderten histologischen Verhalten keine Wiederherstellung der Function ein. So verhalten sich Thiere nach Neurectomien grosser Nervenstämmе, welche durch ihre Functionsunfähigkeit im speciellen Falle aus verschiedenen Gründen den Bestand des ganzen Organismus gefährden. Was den zweiten Punkt des Nachweises anbelangt, so kann ich versichern, dass Thiere, denen in der oben angegebenen Weise der Nerv durchstochen oder derartig durchschnitten war, dass das Perineurium die paraneurische Naht vertrat, im Stande waren, schon nach zweimal 24 Stunden die betroffene Extremität in vollkommen normaler Weise zu gebrauchen. Dies entspricht dem oben geschilderten histologischen Verhalten derartig verletzter Nerven, welche uns das Bild der *prima intentio* im strengsten Sinne zeigten. Die Behauptung, durch Nerven-naht eine *reunio per primam* im physiologischen Sinne erzielt zu haben, ist schon vielfach aufgestellt worden. Jedoch geben einige Forscher zu, dass entweder nach der Operation von vornherein die Leitung noch fortbestand, wie dann überhaupt Remak die Ansicht ausspricht, dass nach Durchschneidung eines Nerven, dessen peripheres Ende noch vom „Centrum motorische Reize empfangen

und denselben noch sensible zuführen“ könne. Eine Anzahl anderer Autoren sind der Ueberzeugung, dass durch collaterale Bahnen die gestörte Functionsfähigkeit äquilibrirt werde, eine dritte Reihe leugnete überhaupt die Möglichkeit einer *prima intentio* nach Nerven-naht. Ich brauche wohl nur die Namen von Nélaton, Saugur, Paget, Bruch, Eulenburg, Landois und Hertz zu nennen, unter denen sich Vertreter der drei genannten Ansichten befinden. Gewiss kann man nicht vorsichtig genug zu Werke gehen, wenn man die Wiederherstellung der Leitung getrennter Nerven constatiren will. Ich erinnere nur an den bekannten Fall von Richet, in welchem bei einer Frau das periphere Ende des durchschnittenen N. medianus seine Empfindlichkeit vollkommen bewahrt hatte. Auf welche Weise dieselbe ermöglicht wurde, ist physiologisch gar nicht zu erklären. Ausserdem bestehen so ungemein zahlreiche, zum Theil durch das anatomische Präparat nachweisbare Anastomosen, zum Theil unerforschte physiologische Verbindungsbahnen grösserer Nervenstämme untereinander. Daher erscheint es durchaus nicht wunderbar, wenn nach Durchschneidung eines Nerven ein anderer oder mehrere andere die vicariirende Leistung übernehmen. Will man also die wiedererwachende Leitung eines durchschnittenen Nerven prüfen, so wird es ein *conditio sine qua non* sein, das Thier dergestalt zu präpariren, dass man collaterale Bahnen mit Sicherheit ausschliessen kann. Ich hatte in mehreren Fällen die Thiere täglich faradisirt, in anderen dieselben dergestalt fixirt, dass sie nur im Stande waren, die kranke Extremität zu bewegen, wozu sie durch intensive mechanische Reize veranlasst wurden. Diese Versuche sind gewiss als ungenau zu verwerfen, denn hier war man in keiner Weise vor Irrthümern durch collaterale Bahnen geschützt. Jedoch auch in Fällen, in welchen ich zur Controle den N. obturatorius und cruralis durchschnitt und mich überzeugen konnte, dass dadurch die Leitung in den vom Ischiadicus versorgten Theilen nicht aufgehoben wurde, durfte ich nicht mit Sicherheit collaterale Bahnen ausschliessen. Ja ich zweifelte mit vollem Recht auch in Fällen, in welchen ich den freipräparirten, durch ein untergeschobenes Glasblättchen isolirten Ischiadicus mit 2 Stahlspitzen electricisch reizte und Zuckungen auslöste. Denn es konnte der Reiz auf anastomistische Aeste übertragen und durch diese eine directe Leitung durch den Ischiadicus vorgetäuscht werden.

Endlich entschloss ich mich zu folgender höchst einfacher Modification des Controlversuches. Es sei gestattet dieselbe an einem speciellen Beispiel zu erläutern:

Am 5. März wurde einem kräftigen weissen Huhn der linke N. ischiadicus durchschnitten und genäht, die Operation verlief sehr günstig und die Nervenstümpfe waren durch die Catgutschlinge in vorzüglicher Weise adaptirt. Nach der Operation bot das Thier eine vollkommene Lähmung der betroffenen Extremität dar. Schon nach 50 Stunden schien eine geringe Wiederherstellung der Leitung sich wahrnehmbar zu machen, dieselbe war nach 72 Stunden deutlich ausgesprochen, nach 86 Stunden flectirte das Thier auf mechanische Reize den Unterschenkel der betroffenen Extremität, leistete Versuchen dieselben zu strecken energischen Widerstand, und gab auf Kneifen der Plantafläche der Zehen deutliche Schmerzäusserungen von sich. Es wurde jetzt der Ischiadicus freipreparirt, oberhalb der Nahtstelle durchschnitten, bis jenseits seiner Theilung in Tibialis und Peroneus isolirt und auf eine Glasplatte gelegt. Wurde jetzt oberhalb der genähten Stelle der isolirte Nerv (sowohl mechanisch wie electricisch) gereizt, so treten Contractionen in den vom Ischiadicus versorgten Muskeln auf, welche zweifelsohne nur letzterer allein veranlassen konnte.

Das Beweisende in diesem Falle ist die Uebertragung des mechanischen Reizes auf die Musculatur, da er im Gegensatze zur electricischen Reizung nicht etwa schon durch einen feuchten Leiter, sondern nur durch nervöse Elemente geschehen kann. Hier war keine Täuschung möglich. Hatte man unter Anwendung des angegebenen Verfahrens innerhalb der ersten 14 Tage nach der Operation Reactionen erhalten, dann konnte man mit vollem Rechte von einer reunio per primam sprechen. Es gelang mir nach 70, 80, 90 Stunden, in anderen Fällen erst am 6., 8., 11. Tage unter Anwendung der angegebenen Methode eine Wiederherstellung der Leitung nachzuweisen. Auch an decapitirten Thieren konnte ich nach Freilegen des Nerven und Enthäutung der Extremität noch eine halbe Stunde post mortem vom Nerven aus in der eben erläuterten Weise Contractionen auslösen. Wurde behufs Aufbewahrung des Nerven derselbe peripher durchschnitten, dann treten auf diesen energischen Reiz hin heftige Contractionen der Extremität auf, eine Erscheinung, welche wohl darin ihre anatomische Erklärung findet, dass die Degeneration selbst in den peripheren Stümpfen genähter Nerven eine weitaus geringere war, als andere Beobachter dies von nicht genähten Nerven berichten. Erwähnen will ich hierbei noch, dass die Reactionen in den ersten Tagen nicht mit der Präcision erfolgten, wie bei einem intacten Nerven, bei welchem jeder Reiz

eine Zuckung auslöst; es stellte sich vielmehr eine (gewisse) Verlangsamung der Leitung heraus. War gewissermaassen unter Aufbieten der gesammten Willenskraft eine Zuckung ausgelöst worden, dann trat auf Reize wieder erst nach einer relativ langen Pause eine maximale Contraction ein. Wie eben besprochen, konnte also nach 80 Stunden bereits eine Wiederherstellung der Leitung constatirt werden. Im histologischen Theile ist ausführlich erörtert worden, dass zu dieser Zeit, wie auch in den nächstfolgenden Tagen die genaueste mikroskopische Untersuchung nichts anderes nachzuweisen im Stande war, als reines Granulationsgewebe mit allen ihm zukommenden histologischen Eigenschaften. Ich kann daher nicht umhin, die Behauptung aufzustellen, dass dieses Granulationsgewebe befähigt sei, Reiz vom Centrum nach der Peripherie fortzupflanzen. Die Nervenphysiologie stellt als Hauptgrundsatz aller Erregungsleitung folgende Lehre hin:

„Es ist für die Leitung der Erregung eine unerlässliche Bedingung, dass zwischen dem erregten Punkte und dem Endorgane, in dem der Erfolg der Erregung eintreten soll, der Nerv überall vollkommen intact ist. Jede Verletzung in seinem Verlaufe, z. B. Quetschen, Abkühlen, Zerschneiden, auch wenn die Schnittenden wieder miteinander in Berührung gebracht sind, unterbricht die Leitung der Erregung vollkommen, obwohl alle diese Eigenschaften die Leitung eines electrischen Stromes nicht oder kaum beeinträchtigen.“ Die von uns angeführte Hypothese steht durchaus nicht im Widerspruch mit dieser Lehre; denn bei durch Nerven-naht ideal adaptirten Schnittenden handelt es sich z. B. nach 80 Stunden nicht um eine blossе Berührung, sondern um eine solide organische Verschmelzung der getrennten Stümpfe. Der Defect in der Nervenscheide ist vollkommen regenerirt und überbrückt von einem jungen Gewebe, dessen Elementen man vielleicht den Namen specifischer durch das Mikroskop von gewöhnlichem Granulationsgewebe nicht zu unterscheidenden Nervengranulationen beizulegen berechtigt ist. (Besonders möchte ich zur Bekräftigung dieser Ansicht an das im histologischen Theile besprochene ganglioforme Aussehen, der die Axencylinder der getrennten Fasern späterhin verbindenden grossen Spindelzellen erinnern.) Daher erscheint es a priori durchaus nicht paradox, dass dieses Gewebe zur Leitung

¹⁾ Ranke, Physiol. 1875.

der Erregung fähig sei. Auch das oben erwähnte Factum, dass sich bei derartigen verheilten Nerven eine gewisse gegen die Norm behinderte oder verlangsamte Leitung herausstellt, welche aber stetig dem normalen Typus sich nähert, je mehr die Umbildung des Granulationsgewebes zu amyelinen und markhaltigen Fasern fortschreitet, scheint mir zu Gunsten dieser Theorie zu sprechen. Jedenfalls stehen diese beiden Thatsachen fest.

a. Nach Nervennaht erzielte ich unter Anwendung der bereits besprochenen Cautelen, schon nach 70 Stunden Wiederherstellung der Leitung.

b. Das Mikroskop konnte zu dieser Zeit keine primär aneinandergeheilten Nervenfasern nachweisen.

Daraus folgt, dass dieses junge Gewebe zur Leitung der Erregung befähigt ist.

Neben dem Ischiadicus ist die Vagusdurchschneidung das typische Experiment für Nervenregeneration geworden. Die Idee, welche ich bei meinen Vagusversuchen verfolgte, basirt auf der bekannten Thatsache, dass nach einseitiger Vagusdurchschneidung nur geringe Reizerscheinungen auftreten, doppelseitige hingegen den unfehlbaren Tod zur Folge hat. Wird also z. B. einem Kaninchen der rechte Vagus durchschnitten, dann besitzt man in dem intacten linken Vagus ein untrügliches Prüfungsmittel für die wiederhergestellte resp. nicht wiederhergestellte Leitung. Bei der nach verschieden langer Zeit vorgenommenen Durchschneidung des linken Vagus sind drei Fälle denkbar.

a. Es ist keine reunio per primam eingetreten, das Thier stirbt nach höchstens 30 Stunden.

b. Es ist prima intentio eingetreten.

α) Das Thier wird erst nach 3 bis 4 Tagen zu Grunde gehen.

β) Der genährte Vagus ist auf die Dauer functionsfähig.

Es wird sich empfehlen die nähere Beschreibung einer Vagusoperation hier einzuschalten:

Am 20. Januar wurde einem kräftigen weissen Kaninchen der rechte Vagus durchschnitten und hierauf die Stümpfe sorgfältig mit Catgutfäden vereinigt. Am 1. Februar wurde der linke Vagus durchschnitten. Das Thier wird $2\frac{1}{2}$ Stunden lang beobachtet. Es zeigt keinerlei Unruhe, die Respiration ist vollkommen frei. Zur Controle wird nun unterhalb der Nahtstelle der rechte Vagus noch-

mals durchschnitten. Augenblicklich traten die charakteristischen Erscheinungen der doppelseitigen Vagusdurchschneidung (schnarrende sehr beschwerte stertoröse Respiration, beschleunigter Puls) auf. — Das Thier stirbt nach 18 Stunden.

In anderen Fällen gelang es mir, Thiere, denen ich 8 Tage, nachdem der rechte Vagus genäht war, den linken Durchschnitten, 80 ja 90 Stunden am Leben zu erhalten.

Ich glaube nicht, dass man je ein Kaninchen, dem man in einer Sitzung beide Vagi durchschnitten, länger als 30, allerhöchstens 36 Stunden am Leben erhalten hat. (Die Lehrbücher der Physiologie geben 24 Stunden als Maximalzeit an.) In der Regel treten die bekannten Erscheinungen am Respirationsapparate schon in demselben Moment auf, in welchem man den 2. Vagus durchschneidet. Ich halte mich für berechtigt, in den oben angeführten Fällen unzweifelhaft in dem ersten von einer *reunio per primam* des genähten Vagus zu sprechen. Dass es mir nie gelang, selbst bei Thieren, die ich 30 Tage und darüber leben liess, eine derartige Regeneration zu erzielen, dass der genähte Vagus auf die Dauer die *vicariirende* Function für den durchschnittenen zu übernehmen im Stande war, mag einmal in der *complicirten* Function des Nerven liegen (überhaupt kann ja ein Nerv schon längst wieder leistungsfähig sein, bevor er in dem Sinne leistungsfähig ist, um nicht nur den normal an ihm gestellten Aufforderungen zu genügen, sondern sogar noch die *vicariirende* Function für den gleichnamigen Nerven der anderen Körperhälfte zu übernehmen), besonders aber darin, dass Kaninchen, wie ich bereits oben angeführt, sehr zu käsigen Prozessen neigen. Bei den Sectionen konnte ich fast immer pneumonisch infiltrirte Partien, Stellen schiefriger Induration, so wie käsige Heerde in den Lungen nachweisen. Diese Thatsachen führen mich zu dem Schluss, dass schon die einseitige Durchschneidung des Vagus die Thiere durch chronische Prozesse im Lungengewebe herunterbringt, und dass dann die Durchschneidung des 2. Vagus diesem schleichenden Vorgang ein mehr *acutes* oder *subacutes* Ende bereitet. Ich habe selbstverständlich auch den Versuch gemacht, durch Tetanisiren des blossgelegten genähten Vagus (nach Eröffnung des Thorax und des Herzbeutels) Stillstand des Herzens zu erzielen, es gelang mir aber bei dem genähten Vagus niemals, während bei dieser Behandlung des intacten Vagus das Herz augen-

blicklich stillstand. Allerdings erreichte ich bei der eben erwähnten Behandlung des genährten Vagus, dass die Thiere lebhaftes Schlingacte vornahmen, was vielleicht berechtigt, von einer partiellen Restitution der Function zu sprechen, zumal sich dabei auch ein entschieden verlangsamender Einfluss auf die Respiration geltend machte. Leider habe ich kein Thier lange genug leben lassen, um angeben zu können, nach wie langer Zeit ein genährter Vagus dergestalt regenerirt ist, um sowohl seine normale als auch die vicariirende Function für den 2. Vagus zu übernehmen. Diese durchaus nicht günstigen Resultate am Vagus beweisen uns also, dass trotz restituirter Erregungsleitung doch noch lange Zeit nach der Operation ein Functio laesa des verheilten Nerven bestehen kann.

Recapituliren wir am Schlusse nochmals die Resultate der Nervennaht. Bei Neurectomien grösserer Stücke sahen wir die Umbildung der Zwischensubstanz zu einem derben fibrösen Nervengewebe; bei Nervennaht war dieselbe auf eine minimale Wundspalte reducirt und das hier allerdings etwas reichliche Bindegewebe von zahllosen neugebildeten Elementen durchflochten, welche in der vollkommensten Weise die getrennten Stümpfe miteinander verbunden. Je idealer die Adaption nach der Durchschneidung war, um so näher trat der Regenerationsprozess dem Begriffe der *prima intentio*, um so klarer und fasslicher erwiesen sich auch die mikroskopischen Bilder bei sorgfältiger Untersuchung. Bei Neurectomien grösserer Stücke war die Lähmung der betroffenen Extremität eine dauernde und letztere für die Function auf immer verloren; bei Nervennaht war bereits nach 80 Stunden die Leitung für electriche und mechanische Reize wieder hergestellt, die Function schon nach wenigen Wochen eine normale.

Da es für practisch-chirurgische Zwecke von Interesse sein dürfte, festzustellen, wie lange ein von seinem Centralorgane abgetrennter Nervenstamm regenerationsfähig bleibt, so habe ich bereits in einer Reihe von Fällen bei Hühnern, denen grössere Stücke aus dem *Ischiadicus* resecirt waren, die Stümpfe nach verschiedenen langen Zeiträumen angefrischt und dieselben durch organische Nähte möglichst genau vereinigt. Diese Experimente sind noch zu keinem endgültigen Resultate gediehen, wesswegen ich mir vorbehalte, weitere Mittheilungen hierüber späterhin beizubringen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XII.

- Fig. 1 a. 9 Tage nach Durchschneidung. a Centrale mit peripherischen Nervenfasern verbindende Spindelzellenreihe. b Aus einer solchen Spindelzellenreihe hervorgegangene amyeline Nervenfasern.
- Fig. 1 b. 11 Tage nach der Operation. Aehnliches Bild bei starker Vergrößerung; bei a' Differenzirung des Fortsatzes der ganglioformen Spindeln zum Axencylinder. Zwischen den einzelnen Fasern junges Bindegewebe.
- Fig. 2. Mit Ueberosmiumsäure gefärbter Längsschnitt durch die Nahtstelle eines Ischiadicus vom Huhn 21 Tage nach der Operation. Centrale und peripherische Fasern durch eine hellgrau gefärbte, schon markhaltige, jüngere Strecke verbunden. In der Wundspalte indifferente Rundzellen in grösserer Anzahl.
- Fig. 3. Isolirte Faser, 19 Tage nach der Operation, vollkommene Regeneration des Defectes; die intermediäre Strecke enthält noch wenig Mark.

XXXII.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Hernia bursae omentalis mit im Mesocolon transversum befindlicher Bruchpforte.

Von Arthur Boettcher, Prof. in Dorpat.

Anna Grohmann, 30 Jahre alt, war auf der Dorpater gynäkologischen Klinik an Peritonitis gestorben und wurde von mir am 11. September 1876 zwölf Stunden nach dem Tode obducirt.

Magere, noch ganz frische Leiche. Zwei Aortenklappen bis zur Verschmelzung der Noduli mit einander verwachsen.

In der Unterleibshöhle Gase und ausgetretener Mageninhalt, wenig Exsudat. Das grosse Netz etwas entzündlich infiltrirt, bildet einen kugligen, mit Darmschlingen gefüllten Sack, durch den das nach abwärts gedrängte Colon transversum verdeckt wird. Es verläuft das letztere mit einem bis unter die Nabellinie herabreichenden Bogen von rechts nach links. Das Coecum beweglich und nach innen verschoben. Der Uterus mit seinem Fundus nach hinten und rechts geneigt und in der Gegend des Os uteri internum geknickt.