

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig  
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

## Zur pathologischen Anatomie der Thrombangiitis obliterans bei juveniler Extremitätengrän.

### II. Mitteilung.

Von

**Dr. Ernst Jäger,**

Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1932.)

In der ersten Mitteilung wurden bei Untersuchung der zur Sektion gekommenen Fälle verschiedene anatomische Befunde herausgearbeitet, die für die Entstehung des Krankheitsbildes wesentlich erschienen. Es waren dies: alte Verschlüsse großer Arterienstrecken durch ein kanalisiertes *Füllgewebe*, ferner frische, ebenso ausgedehnte durch rote *Thrombosen*. Es ließ sich nachweisen, daß beide Veränderungen im Anschluß an polypöse, verengende *Intimawucherungen* der größeren Arterien entwickelt waren, die sich multipel, auch in nicht verschlossenen Gefäßstrecken, vorfanden. Wo der Krankheitsvorgang frisch war, zeigten die Intimapolster besonders oberflächlich eine homogen wachsartige Beschaffenheit; Sonderfärbungen bewiesen, daß hier eine eigenartige *Nekrose des Gewebes mit fibrinoider Durchtränkung* vorlag. Im Zusammenhang mit diesem Fibrinoid standen bisweilen Organisationsvorgänge mit Bildung *Langhansscher Riesenzellen*. In den peripher von Verschlüssen oder Verengungen liegenden Arterienabschnitten fand sich eine diffuse, das Lumen einengende *Intimaverdickung ohne Entzündung*. Im Gefäßendothel lagen häufig symplasmatische *Riesenzellen* mit mittelständig gehäuftten Kernen. Die kleinsten Arterien waren oft ähnlich einer frischeren oder älteren *Periarteriitis nodosa* verändert.

Da in den Beschreibungen anderer Untersucher am Amputationsmaterial ein Teil der aufgezählten Befunde nicht erwähnt, ja ihr Vorhandensein bisweilen ausdrücklich in Abrede gestellt wird, wurden die im Institut aufbewahrten Testschnitte von eingesandtem Amputationsmaterial zur Nachprüfung durchgesehen. Gleichzeitig wurde versucht, das anatomische Bild durch Gewinnung von Zwischenstufen abzurunden.

### D) Nachprüfung der Ergebnisse an 12 Absetzungsfällen.

In den letzten 5 Jahren wurden 15 Absetzungspräparate oder Gefäßstücke von 12 Fällen (ausschließlich 2 Amputate von Fall I, 1 Probeexcision von Fall II, s. I. Mitteilung) von Gliedmaßenbrand beim Jugendlichen zur Untersuchung eingesandt<sup>1</sup>.

1. ♂<sup>2</sup> Gelehrter, früher Lungentuberkulose, ausgeheilt. Wa.R. negativ. Mit 33 Jahren Exartikulation einer gangränösen Zehe rechts, mit 35 Jahren allmählich Gangrän des linken Fußes, Amputatio cruris.

J.-Nr. 799/26. Arteria tarsea lateralis: *akutes Stadium*, Arterie weit, frisch *thrombosiert*, bis auf kleinste randständige Restlumina. Thrombus in der Mitte rot, *peripher Fibrin*, in diesem *absceßartig* gehäuft stark zerfallene *Leukocyten*, an anderen Stellen wächst von der Peripherie, der ödematös-zellig verdickten Intima her ein capillarreiches *Granulationsgewebe mit Langhansschen Riesenzellen* (vgl. bei *Abmann*, Abb. 7 und 8) ein. *Elastica interna* aufgesplittert. Übrige Gefäßwand aufgelockert, von Lympho- und Leukocyten, darunter auffällig viel *Eosinophilen*, durchsetzt.

2. ♂, Arbeiter. Kein Nicotinmißbrauch. Mit 20 Jahren rechter 3. Mittelfußknochen gebrochen, vom 25.—29. Lebensjahr Kriegsdienst. Beim Dienst Eintritt Krampfadern, mit 26 Jahren Nervenschmerzen; er hatte angeblich damals die ganze Nacht bis zu den Oberschenkeln im Schneewasser gestanden. Mit 30 Jahren Rippenfellentzündung. Anschließend am linken Bein, nach einem Jahr an beiden Beinen *herdförmige Phlebitis*. Mit 33 Jahren wiederholt mehrfache phlebitische Knoten. Mit 35 Jahren dasselbe am rechten Fußrücken ohne Fieber. Nach Rückbildung Schwellung und blausüchtige Hautverfärbung des Fußes, besonders beim Gehen. Nach 9 Wochen an der Wade, Beuge- und Innenseite des Oberschenkels mehrfache phlebitische Knoten der Vena saphena, sehr wechselnd. Herz o. B. Wa.R. und Sachs-Georgi (auch später mit 37 Jahren): negativ. Bildung eines brandigen Geschwürs am linken Fußrücken, das trotz Lericheoperation fortschreitet. Amputation: in der Mitte des linken Unterschenkels Gefäße vollkommen *thrombosiert*, deshalb sofort neuer Amputationsschnitt unterhalb Tuberositas tibiae. Am Amputationspräparat große Gefäße in ganzer Ausdehnung vollkommen thrombosiert.

Eingesandt J.-Nr. 1238/25 (keine Schnitte, Untersuchungsbefund von Prof. *Herzog*): Arteria und Vena tibialis posterior durch einen *organisierten Thrombus* verschlossen, Vene in kleinem Abschnitt rekanalisiert.

In den nächsten Jahren mehrmals „epileptische Krampfanfälle“ (Beteiligung der *Hirngefäße*?). Ab und zu Phlebitis an den Beinen. Mit 37 Jahren Mumifikation der Spitze der rechten 1. Zehe (Schuhdruck!), allmählich weiterschleichend. Zunächst *Pirogoff*: *Blutversorgung nicht ausreichend* (auch nach Abnahme des Blutleereschlauches keine Blutung); deshalb Absetzung handbreit oberhalb der Malleolen, auch hier Durchblutung schlecht.

J.-Nr. 2/28 a) Arteria tibialis posterior. 2 Veränderungen nacheinander im gleichen Gefäß. 1. *Gefäßkontraktion*, starke Faltung der stellenweise aufgesplitterten *Elastica interna*, die Falten nach der alten Gefäßlichtung zu ausgeglichen durch eine hämosiderinzellhaltige Intimaverdickung. Diese nach innen abgegrenzt durch feine elastische Membran. 2. Ausfüllung der Restlichtung durch das typische kanalisierte *Füllgewebe* mit Capillaren und unregelmäßigen Restlumina.

Das auch in die Arteria peronea reichende Füllgewebe an weiter peripher gelegenen Schnitten reicher an Hämosiderinzellen und Lymphocyten. In ihm neugebildete Gefäße mit wohlausgebildeter Wand, offenbar Arterien und Venen (!).

<sup>1</sup> Im folgenden bezeichnen römische Ziffern die Sektionsfälle der I. Mitteilung, arabische die Amputationsfälle.

<sup>2</sup> Dieser Fall wurde bereits in der Zusammenstellung von *Abmann* veröffentlicht.

b) Arteria tibialis anterior. Starke Zusammenziehung (Faltung der *Elastica interna*). Ebenfalls mehrere Schübe im gleichen Querschnitt (Abb. 1): 1. *Alte* Einengung der Lichtung durch zell- und hämosiderinreiches *Füllgewebe* bis auf kleines (ein Viertel des alten Gefäßquerschnittes), von elastischen Fasern begrenztes Restlumen. 2. *Frischer* Verschuß der Restlichtung durch wachstartig glänzende, *fibrinoide Masse*, die durchsetzt wird von großen Fibroblasten mit auffällig vakuolisiertem Protoplasma und blasigem Kern. An einer Stelle im Fibrinoid ödematöses Gewebeknötchen mit Leukocyten, Kerntrümmern, *Langhansschen Riesenzellen*, die Kerntrümmer und Fibrinklumpchen (?) phagocytiert enthalten. Oft in einer Riesenzelle mehrere Kerne in *Mitose* befindlich!

In beiden Arterien *Elastica interna* sektorenweise mehrschichtig. *Media vascularis*iert, ihre elastischen Fasern fleckförmig zerstört. Gefäßwand der *Vasa*

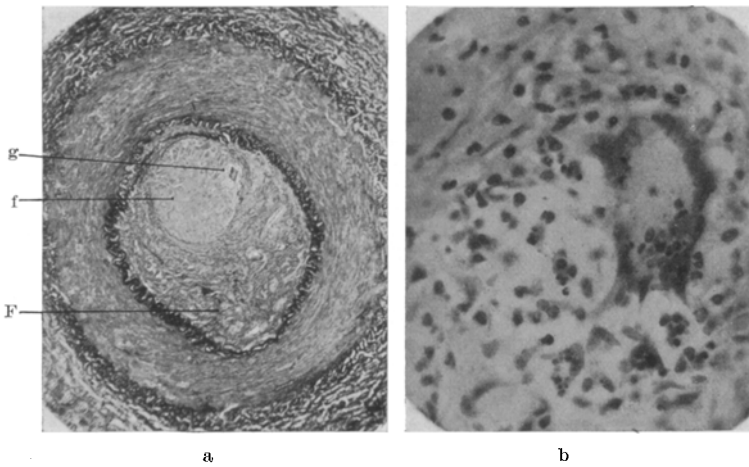


Abb. 1. Rückfall der Thrombangiitis in der Arteria tibialis anterior. a) (35fach) alte Einengung durch Füllgewebe F, in der Restlichtung frischer Fibrinthrombus in Organisation f. Tuberkelähnliches Granulom g, in Abb. b stärker vergrößert (375fach).

vasorum und der Muskelgefäße zum Teil durch perivaskuläre Rundzeleinlagerungen aufgesplittert (*Arteriolitis*), die der größeren arteriellen und venösen Gefäßäste durch *Intimaverdickung sternförmig eingeengt*. Arterie des *Nervus tibialis* sehr weit, durchgängig, die Bruchstücke ihrer zerbrochenen *Elastica interna* auseinandergezogen (*Überdehnung!*). *Begleitvenen* zum Teil durch fibröses, kanalisiertes *Füllgewebe* verschlossen (*Tibialis posterior*), zum Teil eingeengt durch Intimapolster. Im *Endothel* der offenen Venen und der Arteria nervi tibialis symplasmatische *Riesenzellen*.

*Weiterer Krankheitsverlauf.* Mit 38 Jahren zweimalig Reamputation des linken Stumpfes; bei der zweiten wird in 3 Amputationsschnitten immer höher gegangen, da Arteria femoralis stark verengert, thrombosiert, fast keine Blutung. Auch in der Mitte des Oberschenkels an der Streckseite (Arteria femoralis) nur mäßige, an der Beugeseite (*Arteria ischiadica!*) gute Blutung. Heilung. In der Folgezeit Wiederholung der epileptischen Krampfanfälle. Bei Nachuntersuchung Herz o. B., Aorta überragt den Wirbelsäulenrand nach links und rechts. Puls der Oberschenkelarterie beiderseits unterhalb des Leistenbandes zu fühlen. Blutdruck R.R. 105/70 mm Hg. Blutzucker 119 mg-%, Gesamtcholesterin 282 (!) mg-%, zur Hälfte Ester und freies Cholesterin. Urin Zucker negativ, Eiweiß negativ. Blutbefund:

Hb. 110—120%, Erythr. 6—6,3 Mill., Leukocyten 8400, darunter Eosinophile 3%.  
Wa.R.: —.

3. ♂, Arbeiter. Früher stark geraucht (kurze Pfeife). Masern, Scharlach, Diphtherie, Malaria. Mit 27 Jahren im Krieg *Erfrierung* beider Füße, damals linke 1. Zehe in der Grundphalanx abgesetzt. Mit 40 Jahren an Beugeseite der rechten 1. Zehe blaue Stelle, schließlich sehr schmerzhaftes Geschwür. Alle Zehen gerötet, kalt. Puls der Arteria dorsalis pedis nicht fühlbar. Wa.R. negativ. Nach Exartikulation der Großzehe Gangrän der Wundränder. *Pirogoff: Gangrän des Fersenlappens*. Absetzung des Oberschenkels.

J.-Nr. 1548/28. a) Arteria femoralis. Wucherung der subintimalen Schicht mit radiärer Struktur. *Elastica interna* in 2—3 Lagen gespalten, dazwischen intermediäre Schicht (vgl. *Bunge*) aus radiär gestellten Zellen. Äußere Lamelle der *Elastica interna* an einer Stelle in starre, eosinfärbbare Balken zerbrochen; nur hier an der Mediaadventitia-Grenze kleines Rundzellularinfiltrat.

b) Arteria tibialis posterior. *Älterer roter Thrombus* in Organisation, zum Teil durch einsprossendes Organisationsgewebe in *Füllgewebe* umgewandelt, dabei kaum Hämosiderinzellen. Größere Restlumina, von denen eines durch *frischen roten Thrombus* erfüllt ist. *Elastica interna* aufgesplittert, darüber ganz geringfügige Intimaverdickung. Mittlere Mediazone vascularisiert, Zelleinlagerungen.

Weiterer Verlauf: mit 42 Jahren Schmerzhaftigkeit, Kälte, Rötung der Zehen und Ferse, Schwielenbildung am erhaltenen linken Fuß. Beginnender trockener Brand der 2. und 3. Zehe links.

4. ♂, Dreher<sup>1</sup>. Früher 20—30, zuletzt 5—10 Zigaretten täglich. Mit 18 Jahren Lungenentzündung, später Bruch des linken Ellenbogens, Quetschung des 3. und 4. Fingers rechts. Mit 27 Jahren Schmerzen in der 4. und 5. linken Zehe, nach 5 Monaten trockener Brand der 5., später der 4. Zehe links, beide in 3 Amputationen entfernt. Nach 1½ Jahren (September) Geschwür am Nagelbett der 1. linken Zehe, Blausucht beider Füße (vgl. *Aßmann, Abb. 5*). Puls der Arteria radialis rechts und der dorsalis pedis und tibialis posterior beiderseits nicht fühlbar. Blutdruck linker und rechter Arm R.R. 130/65. Wa.R. und Sachs-Georgi: negativ. Blutstatus: Hb. 88—98% (*Sahli*), Erythrocyten 5,5—6 Mill., Leukocyten 9,200 bis 12 000, darunter 1,5% später 3,5% Eosinophile; capillarmikroskopisch Verengerung des zuführenden, starke Erweiterung des stark geschlungenen Zwischenstückes und des abführenden Schenkels. Auf Typhus- und Paratyphusvaccine-Injektion wird unter Schmerzen, Klopfen und Brennen *Pulsation der dorsalis pedis wieder fühlbar*, allmählich peripher fortschreitend nimmt die Haut wieder normale Färbung an. Nach Erkältung (Schnupfen, Pharyngitis, Temperatursteigerung) erneute Verschlechterung der Zirkulation im linken Fuß, Ulcus der 1. Zehe schreitet fort. Amputation des linken Unterschenkels.

J.-Nr. 670/29. Arteria tibialis posterior verschlossen durch hämosiderin- und capillarhaltiges *Füllgewebe*, kleine sternförmige Restlichtung. Arteria tibialis anterior und eine Stelle der Arteria peronea ebenfalls durch kanalisiertes, ziemlich zellreiches (Lymphzellen, *Hämosiderin*) Gewebe ausgefüllt. In dieser 2 größere Restlichtungen (Schrägschnitt eines Lumens?), *Elastica interna* hier und da aufgesplittert; Media und Adventitia vascularisiert, Rundzelleninfiltration, ganz vereinzelt Eosinophile. An anderer Stelle der Arteria peronea nur starke *Zusammenziehung*, *Elastica interna* grob gefaltet, Falten lumenwärts durch *Intimawucherung* ausgeglichen. Lumen frei. An wieder anderer Stelle Lichtung sternförmig eingengt durch gefäßarme Intimapolster.

In den Venen Ödem der Intima, Endothelzellen hochgestellt, strahlig. Ferner Intimawucherung, zum Teil jünger: ödematös vacuolär, mit zur Oberfläche radiärer,

<sup>1</sup> Ein Teil der Vorgeschichte dieses Falles wurde bereits von *Aßmann* veröffentlicht.

zum Teil älter: fibrillär, mit zur Oberfläche paralleler Struktur. An den Vasa vasorum und den kleinen Arteriolen der Umgebung Wandaufsplitterung durch starke rundzellige Entzündung. Wachsartige Entartung einzelner Muskelfasern.

*Weiterer Verlauf.* Im nächsten Jahr (30 Jahre alt) Schmerzen und Rötung in den 3 ersten Zehen des rechten Fußes. Geschwür an der Kuppe der ersten Zehe, Puls in der Arteria dorsalis pedis, ferner in der Radialis jetzt beiderseits nicht fühlbar. Auf Kallikreineinspritzungen Abgrenzung oberhalb des Grundgelenkes der 1. Zehe, Absetzung. Nach  $\frac{1}{2}$  Jahre Absetzung der 2. Zehe. Torpides Geschwür an der 3. Zehe. Kribbeln im rechten Zeigefinger. Amputation der 3. rechten Zehe.

J.-Nr. 1224/31. (An Stufenschnitten eingehend untersucht.)

Am Nagelbett und der Dorsalseite des distalen Gelenks mit blassen Granulationen bedeckte Geschwüre. Im Schnitt die Fibroplastenwucherung des Granulationsgewebes weit in die Tiefe zu verfolgen. Im übrigen mäßiges Ödem. Die plumpen Coriumpapillen enthalten *kolbig aufgetriebene Capillaren* (Folge der Nekrose? oder anatomisches Substrat des Bildes der Capillarmikroskopie?).

Arterien, weniger die Venen hochgradig eingengt durch *intimale Verdickung*, die zum Teil ödematös. Dann sind die Kerne der oft polypös vorragenden Endothelzellen hyperchromatisch. Oder zellreiche, dichte, elastische Fasern enthaltende Wucherung. *Elastica interna* bisweilen auf kurze Strecke unterbrochen. Eine kleine Arteriole nach Art der *Periarteriitis nodosa* völlig umgebaut, bis auf kleines Lumen verschlossen. In ihrer Umgebung einzelne *Eosinophile*. Sonst fehlen entzündliche Veränderungen in den Gefäßen.

*Weiterer Verlauf.* Stinkende Eiterung der Wunde. Auf Eiweißreizkörpertherapie wird die Pulsation der rechten Arteria radialis, weniger die der Arteria dorsalis pedis beiderseits, die der linken Arteria radialis am schwächsten wieder fühlbar. Heilung der Absetzungswunde bis auf kleinen Schorf.

5. ♂ Von jeher kalte Füße. Mit 35 Jahren Furunkulose am rechten Unterschenkel, nach Alkoholumschlägen schwere Gewebsschädigung, Nekrose. Mit 47 Jahren nach Stoß gegen die 2. rechte Zehe häufig Schmerzen im rechten Vorfuß, die sich später auf die 2. Zehe konzentrieren. Nach 1 Jahr sehr starke Schmerzen, besonders im Endglied. Alkoholumschläge führen zu Blaufärbung des Endgliedes und beginnender Nekrose des Nagelbettes. Absetzung.

J.-Nr. 1232/31. 2. rechte Zehe (genau untersucht). Geringfügige 3 mm breite Nekrose am Nagelwall. Sämtliche makroskopisch sichtbaren Schlagadern in derbe, zum Teil bräunliche Stränge verwandelt, mikroskopisch durch fast capillarfreies, schleimig-lockeres *Füllgewebe* verschlossen. Zwischen den geschwollenen Fibroplasten vereinzelt Riesenzellformen (kein Langhantypus), hier und da *Hämosiderinzellen*. Keine Entzündung, jedoch Durchsetzung der Media von zarten Capillaren, bindegewebig-elastische Verdickung der Adventitia. Oft im Schnitt zwischen Füllgewebe und aufgesplitteter *Elastica interna* flache, sichelförmige Lage von hyalinen, von zarten elastischen Fasern durchsetztem Bindegewebe; im Füllgewebe selbst keine elastischen Fasern. Eine Arterie am einen Ende zusammengezogen, durch Füllgewebe verschlossen, am anderen weit, erfüllt von *fibrinoiden*, durch spindelförmige Zellen aufgeteilten *Massen*. Endothelzellen der Venen geschwollen, zum Teil polypös vorragend. In einer Vene wandständige Fibrinmasse in Organisation durch Fibroplasten. In einer anderen, die von der Nekrose des Nagelwalles kommt, im Längsschnitt peripher rote Thrombose, proximal zelliger Verschuß.

6. ♂, Telegraphenaufseher. Mit 37 Jahren Bruch des linken Fußgewölbes. Nach anschließender Plattfußoperation *Eiterung* mit Sequestrierung der Sehne des Musculus tibialis anterior. Nach 2 Monaten Brand der 5. linken Zehe, Absetzung, heftigste reißende Schmerzen im Fuß. Nach 1 Jahr livide Verfärbung der linken 1. und 2. Zehe (Harn: Zucker negativ). Puls in der linken Arteria tibialis

posterior schwächer als rechts, in der anterior beiderseits nicht sicher nachweisbar. Lericheoperation der linken Arteria femoralis. Nach 2 Monaten Geschwür an Rückseite der 1. Zehe links. Mit 39 Jahren Pirogoff links. Hautnekrose der Wundränder, trotz Ausschneidung noch nach 1 Jahr bestehend. Ziehende Schmerzen im Oberschenkel. Reamputation Mitte des Unterschenkels, auf Absetzungsschnitt sehr schlechte Blutung, daher handbreit unter dem Knie abgesetzt.

J.-Nr. 257/28. Arteria tibialis anterior und posterior links.

Arterienverschlüsse durch mäßig zellreiches (vereinzelt Rundzellen, reichlich Blutpigment) *Füllgewebe*, in diesem mehrere neue Arterien mit eigener Gefäßwand ausgebildet. Um kleine Arteriolen Rundzelleninfiltrate. Lichtung der Venen sternförmig eingengt durch Intimaverdickung. Im Endothel vielkernige symplasmatische *Riesenzellen*.

Weiterer Verlauf: Nach 1½ Jahren Geschwür an der Narbe. Wegen Schmerzen weiter mehrfach Vereisung der Nerven Peroneus und Tibialis (Cave! vgl. Kollateralzirkulation durch Arteria ischiadica).

7. ♂, Fleischer. Beruflich viel auf feuchtkaltem Boden gestanden. Früher wenig geraucht (täglich bis 5 Zigaretten). In letzter Zeit nicht mehr. Mit 19 Jahren Lungenentzündung, 6 Wochen krank. Mit 25 Jahren Plattfußbeschwerden, die durch Einlagen gebessert werden. Mit 29 Jahren Verstärkung der Plattfußbeschwerden besonders beim Laufen. Nach ½ Jahr Bildung eines Bläschens an der 5. Zehe links. Bei Krankenhausaufnahme 2 Wochen später Geschwür zwischen 2. und 3. Zehe. Wa.R. negativ, Blutdruck R.R.: 115/65. An der 2. und 3. linken Zehe bildet sich Nekrose aus, ebenso am Endglied der 5. Zehe. Puls in der Arteria dorsalis pedis und tibialis posterior links schwächer als rechts. 6 Wochen nach Beginn der Nekrose Absetzung der Zehen 2 bis 5, dabei kaum Blutung.

J.-Nr. 1425/31. 2. und 3. Zehe bläulich verfärbt, ihre Endglieder in den einander zugekehrten Hälften nekrotisch. An der 5. Zehe ausgedehnte Nekrose des Endgliedes und Geschwür.

Die mikroskopische Untersuchung wird so vorgenommen, daß die jeweils der Verteilung der Gefäße eines Intermetatarsalraums entsprechenden Weichteile in Stufen geschnitten werden. Der größte Teil der Arterien durch kanalisiertes, ab und zu neugebildete Arterien enthaltendes *Füllgewebe* verschlossen. Media wenig vascularisiert, Adventitia verdickt. Abgesehen von den zu den Nekrosen ziehenden auch die meisten Gefäße der „normalen“ *Zehenhälften* (z. B. beide Seiten der gesunden Zehe 4) verschlossen. Ab und zu noch ein offenes Arterienstämmchen, aufs stärkste zusammengezogen (vgl. *Sponheimer Abb. 5*). An den verschlossenen Arterienstrecken werden bei Reihenuntersuchung Stellen gefunden, an denen die *Elastica interna* auf die Hälfte des Gefäßumfanges durch eine *bindegewebige Narbe* ersetzt ist. Im Anschluß an solche Lücken *Füllgewebe* derb, faserreich. Die ältesten Arterienverschlüsse, offenbar älter als 6 Wochen und völlig zur Ruhe gekommen, an den zu den Nekrosen ziehenden Stämmen; hier das Verschlußgewebe kollagen, oft auch elastoid durchtränkt (plumpe, graublaue Bänder). In den begleitenden *Nerven ausgleichende Erweiterung der Arterien*. An den nicht nekrotischen Zehenhälften zwischen verschlossenen auch offene Arterienstrecken mit konzentrischer Intimawucherung (Mitosen!), bisweilen feine Restlumina enthaltend. Um kleinste Arterien und Nerven chronisch entzündliche Infiltrate (Folge der Nekrose!). Venen in gleicher Weise wie die Arterien verschlossen, jedoch Lichtung der Restkanäle weiter. In der „gesunden“ 4. Zehe peripher von solchem Verschluß stark erweitertes Venenstück mit frischem *Stagnationsthrombus*, anatomisch die frischeste Gefäßveränderung am ganzen Amputationspräparat.

Die folgenden beiden Fälle sind dadurch bemerkenswert, daß die Kranken von Geburt an oder erworben syphilitisch waren.

8. ♂, Lehrer, Zigarettenraucher, täglich 10–20 Stück. Keine Infektionskrankheiten, keine Angina, keine Erfrierung. Mit 36 Jahren ständige Kopfschmerzen, wiederholt Phlebitis. *Wa.R.* ++++. (Luische Infektion vor 15 Jahren?, Frau und vor 6 Jahren geborenes Kind gesund.) *Salvarsankur*, darnach *Wa.R.* ++++. Nach  $\frac{1}{2}$  Jahr Auftreten von Brand am linken Fuß. *R.R.* 130, im Harn Zucker und Eiweiß negativ. Unterschenkelamputation.

P. 531/30. Gefäßbündel aus der Kniekehle. In verschiedenen Höhen verschiedene Veränderungen der Arterien: a) verstopfende rote *Thrombose*. In der Intima an der Grenze zum Thrombus fleckförmige Ablagerung *fibrinoide Massen*. *Elastica interna* unterbrochen, stellenweise aufgesplittert, an der Bruchstelle nach außen vorgebuchtet. Über solchen Stellen Intima in Form flacher, vascularisierter

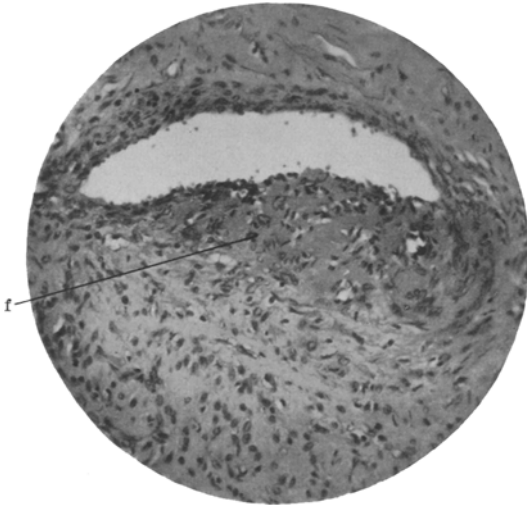


Abb. 2 (145fach). Restlichtung aus Füllgewebe (wie in I. Mitteilung, Abb. 12 rechts) der Kniekehlschlagader. Fibrinoide Nekrose (f) der Grundsubstanz in Organisation.

Polster verdickt. Innere Hälfte der *Media* durch derb hyaline kernarme *Bindegewebssnarbe* ersetzt. An der Grenze gegen die von Capillaren durchgezogene, sonst unversehrte äußere Hälfte granulationsgewebsähnliche Infiltrate mit Lymph- und leukocytoiden Zellen.

b) Am anderen Querschnitt mehrere Schübe in der gleichen Arterie: 1. *Media* im Bereich eines Sektors nach außen vorgebuchtet, ihre innere Hälfte *narbig* umgewandelt, von Capillaren durchsetzt. Diese durchbrechen die in Bruchstücken erhaltene *Elastica interna* und teilen sich in dem basalen Abschnitt einer *Intimaplatte* auf, die die Ausbuchtung der *Media* ausfüllt. Sie gleicht bis auf die starke Vascularisation einer

atherosklerotischen Intimaverdickung. 2. Lumen, im Querschnitt durch die Intimaverdickung wieder kreisförmig, von dem typischen *Füllgewebe* ausgefüllt (ziemlich jung: viel jugendliche Fibroblasten, Capillarsprossen, vereinzelte Eosinophile). 3. Im Anschluß an eines von mehreren größeren Restlumina des Füllgewebes ist die Grundsubstanz des Füllgewebes *fibrinoid* umgewandelt (Abb. 2). Dazwischen Capillaren und einzelne leukocytoide Zellen.

Intima der *Venen* in hyalinen, spärlich vascularisierten Polstern verdickt. Endothelzellen im übrigen vacuolär aufgebläht („Spinnzellen“). Im Endothel zahlreiche symplasmatische *Riesenzellen* mit gehäuften rundlichen Kernen.

Weiterer Verlauf: 2 Monate nach Absetzung noch starke Schwellung des Stumpfes, die nach zweiter Neosilbersalvarsanbehandlung zurückging. Nach einem Vierteljahr im erhaltenen Fuß Anzeichen drohenden Brandes, die ebenfalls auf mehrfache Neosilbersalvarsankuren zurückgehen.

9. ♂, Akademiker. *Angeborene Lues*, in den ersten beiden Jahren und im 4. Jahre energische antiluische Behandlung. Mit 20 Jahren *Wa.R.*: ++++, in den nächsten Jahren wechselnd. Seit dem 22. Jahr zunehmende Neuralgien im rechten Bein. Mit 24 Jahren trockener Brand der rechten 5. Zehe, von der Spitze langsam fortschreitend, Extraktion des Endglieds. Nie Fieber, keine Anzeichen von Lues,

keine Lymphknotenschwellung. Femoralpuls fehlt rechts, links nie deutlich. Beginnender Brand der rechten 4. und 5. Zehe. Amputatio femoris rechts 8 cm oberhalb Kniegelenk: Femoralarterie an Amputationsstelle und noch ein Stück höher hinauf völlig thrombosiert.

P. 256/28. (Bericht von Prof. Hueck, keine Präparate.) Unterer Ende der Arteria poplitea ausgefüllt durch braunroten Thrombus. Arteria tibialis anterior und peronea im oberen Drittel teils frisch, teils älter thrombosiert, distal von derbem pigmentierten Gewebe ausgefüllt. Arteria dorsalis pedis bildet derben grauweißen Strang. Arteria tibialis posterior und ihre Äste frei.

Mikroskopisch proximal frische, distal ältere, völlig organisierte *Thrombose*. Mittlere und innere Schichten der Gefäßwand zeigen vermehrtes Bindegewebe, stellenweise Zerstörung elastischer Fasern der Media und Adventitia. In der Adventitia zahlreiche *verödete kleinste Gefäße* mit Aufsplitterung der elastischen Strukturen.

Weiterer Verlauf: Mit 26 Jahren schwere Neuralgien im linken, erhaltenen Bein. Wiederholt Salvarsankuren, jetzt beschwerdefrei.

Der folgende Fall ist bemerkenswert durch das Geschlecht, das jugendliche Alter und die gleichzeitige Erkrankung an *Tuberkulose*.

10. ♀, 9 Jahre. Mit 5 Jahren wegen fistelnder Tuberkulose beider Fußgelenke und des rechten Ellenbogengelenkes in Heilstätte. Vor Aufnahme (Ende November) Kälteschädigung? Starke Verfärbung der Nasenspitze und der Kuppen beider Backen, lupusähnlich, aber wechselnd nach Außentemperatur: rot bei Wärme, blauschwarz bei Kälte. Finger verdickt, cyanotisch. Im Lauf von Jahren werden allmählich unter großen Schmerzen die 2.—5. Zehe links, dann die Kuppen der Zehen rechts und der Finger brandig. Tuberkulose am Ellenbogen ausgeheilt, an den Füßen ständig fistelnd. Fast sämtliche Zehen und Finger werden bis zum Grundglied abgesetzt. Fortschreiten des Brandes nur aufzuhalten durch Einpacken der Arme und Beine in Wärmekisten von 32° (Hautseitenbahnen!). Absetzung des rechten Fußes vor einem halben Jahr, damals Tuberkulose mit Knochenatrophie histologisch festgestellt. An Gefäßen abgesetzter Finger andern Orts keine Veränderungen gefunden. Zur Untersuchung liegt ein Finger, der letzte, vor.

P. 652/31: Mumifikation des Endgliedes, an der Abgrenzungslinie Geschwürsbildung. Alle Gefäße hochgradig eingeeengt durch *subintimale Wucherungen*. Große Arterien von 230  $\mu$  Durchmesser (gemessen an der ungewöhnlich geschlängelten *Elastica interna* des stark zusammengezogenen Gefäßes) durch derartige ziemlich kernarme Wucherung auf eine Lichtung von 25  $\mu$  verengt. Äußerste Lagen der Wucherung konzentrisch zum Lumen, faserreich, zum Teil elastoid imprägniert; dann lockere netzförmige Zwischenschicht; Lumenbegrenzung durch Lage hochzylindrischer, strahligestellter, basophiler Endothelzellen. Bisweilen Hämosiderin und Fetttropfen, ferner doppeltbrechende Cholesterinkristalle in den Zellen. *Elastica interna*, Media und Adventitia unversehrt. An anderen Stellen die verengende Wucherung zellreicher, von Lymphzellen und einzelnen Eosinophilen durchsetzt. In den kleinsten Gefäßen wandständige, das Lumen ausfüllende rein zellige Haufen ohne Faserbildung („Desquamation“). Keine Anzeichen für Tuberkulose, auch nicht in dem demarkierenden Granulationsgewebe.

Weiterer Verlauf: Schmerzen geringer, Allgemeinbefinden gut. Blutbild: Hämoglobin 90%; Erythrocyten 4,94 Millionen; weiße Blutzellen 7000, darunter Segmentkernig 50%, Stabkernig 6%, Eosinophile 5%, Lymphzellen 33%, Monocyten 5%.

*Anmerkung bei der Korrektur.* Nachträglich wurde der früher abgesetzte rechte Unterschenkel eingesandt (P. 236/32) und untersucht: Fistelnde tuberkulöse Osteomyelitis der distalen Tibiaepiphyse. Narbige Verstümmelung der Zehengliedern, frische Nekrose der 3. Zehe. Veränderungen der Arteriae digitales und metatarsae wie am Finger P. 652/31, nur hochgradiger: 400  $\mu$  weite Lichtungen



auf  $10\ \mu$  verengt. Beschaffenheit der konzentrisch geschichteten Intimawucherung wie oben. Bindegewebswucherung um die Gefäße. Blutadern weniger befallen. In Höhe des Sprunggelenks und 15 cm weiter herzwärts an der Absetzungsstelle nur geringe Einengung der Arterienstämme durch an elastischen Fasern reiche Intimapolster. Blutadern hier stärker verändert, einzelne fast völlig verschlossen. Überall Gefäße und deren Umgebung frei von Tuberkulose.

Die Zugehörigkeit dieses Falles zur eigentlichen Thrombangiitis wird durch das Fehlen von fibrinoiden Nekrosen, von Thromben und deren Organisationsprodukten in Frage gestellt; vgl. S. 609 unter D.

In Fall 11 und 12 wurden trotz typischer Vorgeschichte an dem eingesandten Gefäßstück keine den Brand erklärenden Veränderungen gefunden (vgl. *Handwerck* und *Dürck*).

11. ♂, Arbeiter. Nicotinmißbrauch (Zigaretten). Wa.R. negativ, immer gesund. Mit 28 Jahren rheumatoide Schmerzen, livide Verfärbung der linken 4. und 5. Zehe, trockener Brand der 5. Zehe, Exartikulation. Fortschreitender Brand bis zum Metatarsale. Nach 1 Jahr Schwellung des ganzen linken Fußes. Mit 30 Jahren Geschwür an linker 1. Zehe, Fußrücken, innerem Fußrand, sehr große Schmerzen. Amputatio cruris.

J.-Nr. 245/28. Eingesandtes Gefäßstück vom Unterschenkel. Arterien hochgradig zusammengezogen, im übrigen *keine Veränderung!*

Weiterer Verlauf: Nach  $\frac{1}{2}$  Jahr Geschwür, heftige Schmerzen am Stumpf. Amputatio femoris. Mit 32 Jahren Schmerz und livide Verfärbung des rechten Fußes (Patient raucht wieder stark). Nekrose und Entfernung der 5. rechten Zehe, Geschwür des Fußrückens, konservativ behandelt.

12. ♂, Lackierer. Mit 40 Jahren Brand am Fußrücken, im Lauf von 6 Wochen allmählich entstanden unter starken Schmerzen. Hatte früher Rheumatismus. Wa.R. mehrfach negativ. Kein Nicotin- oder Alkoholmißbrauch, kein Zucker im Urin.

J.-Nr. 803/30, Probeausschneidung der Arterie.

Fibrilläre Intimaverdickung, die das Lumen bis auf geringe Restlichtung einengt. An der Basis der Verdickung auf der *Elastica interna* geringe Vascularisation. Venen: Ödem der Intima. In Umgebung der Nekrose frische Thrombose (sekundär!).

Weiterer Verlauf: Fortschreiten des Brandes zwingt zu Absetzung im *Chopartschen*, später im *Lisfrankschen* Gelenk. Zur Zeit (nach  $1\frac{1}{2}$  Jahren) gut verheilt.

Die Untersuchung des vorliegenden Amputationsmaterials ergibt eine volle Bestätigung der durch Analyse der Sektionen gewonnenen Einzelergebnisse. Es zeigt sich aber gleichzeitig, ein wie wenig vollständiger Einblick in den Ablauf der Gefäßveränderungen aus dem einfachen, nur an einer Stelle angelegten Gefäßquerschnitt gewonnen werden kann. Am meisten fördern bei derartiger Untersuchungstechnik noch solche Fälle, an denen mehrere Krankheitsstadien im gleichen Gefäßlumen ineinandergeschachtelt sind (Fall 2, 8). Werden aber bei verschiedenen Fällen auch verschiedene von den möglichen anatomischen Veränderungen vorgefunden, so könnte der Trugschluß entstehen, daß nicht verschiedene Stadien desselben Ablaufes, sondern die verschiedensten, voneinander unabhängigen anatomischen Veränderungen den Brand verursachen. Andererseits ist denkbar, daß das gleiche anatomische Bild

Endzustand ganz verschiedener Krankheitsabläufe ist (*Gruber*). Schließlich werden bei Einsendung von Amputationspräparaten bisweilen (Fall 11 und 12, 1. Amputationspräparat von Fall I, vgl. *Handwerck* und *Dürck*, *Riedel*) zunächst überhaupt keine erheblichen Veränderungen gefunden und daher an Gangrän infolge nervöser Kreislaufstörungen (*Raynaud*) gedacht. *Dürcks* Hinweis wird also voll bestätigt, daß am Absetzungspräparat keine Klarheit über den Krankheitsablauf gewonnen werden kann.

Bei der weiteren Untersuchung, in der an Hand der Sektionsfälle versucht werden soll, das formale Geschehen wiederherzustellen, wird man daher fragen, inwieweit es berechtigt ist, von einer Krankheitseinheit „Spontangangrän beim Jugendlichen“ zu sprechen, und ob es anatomische Zustandsbilder gibt, die für diese Erkrankung kennzeichnend sind und am Ausschneidungsmaterial eine Diagnosenstellung erlauben.

Weiter geben die mitgeteilten Krankengeschichten der Absetzungsfälle ein gutes Beispiel der Verschiedenartigkeit der Schädigungen (Infekt, Kälte, Trauma, Tabak), die für Entstehung der Spontangangrän verantwortlich gemacht werden. Es wird untersucht werden, ob in den anatomischen Befunden der trotz dieser Unterschiede anscheinend weitgehend gleich ablaufenden Erkrankung Hinweise auf den gemeinsamen Angriffspunkt dieser verschiedenen Schädlichkeiten gegeben sind.

## II. Synthese und Differentialdiagnose.

### A. Bedeutung der Thrombose für die Entstehung der kanalisierten Verschlüsse.

Das in den größeren Schlagadern gefundene kanalisierte Füllgewebe glaubten manche ältere Forscher auf Grund des Vergleichs mit dem ganz ähnlichen Bild der von *Heubner* beschriebenen luischen Endarteriitis der Hirnbasisarterien als etwas für die Spontangangrän Charakteristisches hinstellen zu können (*Falta*), ja sie zogen aus der Gleichheit des morphologischen Befundes sogar Folgerungen auf eine gleiche Ursache (*Scriba, Haga*). Dem gegenüber ist schon von *Sternberg* betont worden, daß das Füllgewebe, abgesehen von der Endarteriitis luica, bei den verschiedensten anderen Krankheitsvorgängen (Carbolgangrän, Mal perforant) vorkommt.

Zum Vergleich seien folgende Befunde herangezogen:

1. 47 jähr. ♀, vor 1 Jahr Entmilzung wegen aleukämischer Lymphadenose. L.-Nr. 2170/29; Milzarterienstamm: typisches vascularisiertes Füllgewebe mit *wenig* Hämosiderin.

2. 84 jähr. ♂, Brand des linken Fußes in Demarkation. Meinicke ++. L.-Nr. 908/29; Schwere allgemeine Atherosklerose. Linke Arteria femoralis: Mediaverkalkung, hyaline Intimaverdickung, im Lumen Füllgewebe, locker-schleimig, *ohne Pigment*, um einzelne der kanalisierenden Gefäßchen neugebildete Elastica.

3. 71 jähr. ♀, vor 3 Jahren Absetzung des linken Oberschenkels wegen Brand, jetzt Brand rechts. Wa.R. negativ. L.-Nr. 467/29. Schwere allgemeine Atherosklerose. Rechte Arteria femoralis: *zentral* in Organisation befindlicher *Thrombus*, *peripher* typisches *Füllgewebe* mit kleinen und größeren Gefäßchen, *sehr wenig Hämosiderin*.

4. 69 jähr. ♂, seit Jahren Schwindelanfälle, vor 4 Jahren und jetzt erneut Schlaganfall. Wa.R. negativ. L.-Nr. 786/29. Knotige Atherosklerose, Encephalomalacie. Rechte Arteria cerebelli inferior posterior: *Füllgewebe* mit reichlich Hämosiderin. Rechte Arteria vertebralis: rote *Thrombose*.

In allen diesen Vergleichsfällen ist das capillarreiche Füllgewebe offenbar Endergebnis der *Organisation einer Thrombose*. So wird man auch für das Füllgewebe der Thrombangiitis aus dieser Ähnlichkeit den Schluß ziehen dürfen, daß es sich um alte Thrombosen handelt (*Zoege v. Manteuffel, Nögelsbach, Bunge, Perla, Ravault, Gruber, Hamdi, Krompecher*). *Sternberg* glaubte noch 1901 in der Verteilung der Gefäßchen und dem Gehalt an Schleimgewebe Unterschiede zwischen beiden Veränderungen feststellen zu können, und auch *v. Baumgarten* meint, daß die „intravasculäre entzündliche Neubildung“ *irrtümlich* als „organische Thrombose angesprochen“ wird. Daraufhin lehnt *Goecke* die Deutung des Füllgewebes als Ergebnis des Ersatzes eines Thrombus ab, ja er bestreitet ebenso wie *Dietrich* (Aussprache zu *Dürck*) überhaupt das Vorkommen von Thromben bei Endarteriitis obliterans. Sowohl der Befund der Sektionen, als auch des Amputationsmaterials und der klinischen Beobachtung bei Absetzungen beweisen jedoch ihre Bedeutung. Die von *Sternberg* und von *v. Baumgarten* betonten Unterschiede des Baues zwischen Füllgewebe und organisierter Thrombose lassen sich außerdem nicht aufrecht erhalten. Erwähnt doch *Benecke*, daß auch bei der „sinuösen Degeneration von Thrombusresten“ Schleimgewebe beobachtet wird. Und auch der Befund größerer Restlumina im Füllgewebe läßt seine Entwicklung aus Thromben nicht ausschließen, wie *v. Baumgarten* (*S. 129*) meint. Gibt er doch zu, daß „partielle Aushöhlungen des *noch frischen* Thrombus stattfinden können“ (*S. 136*) im Sinne der sinusartigen Degeneration *Rokitanskys* und *Virchows* (vgl. Fall II!) Ich stelle mir vor, daß solche Restlichtungen sich durch partielle Retraktion des kurz nach seiner Bildung schrumpfenden Thrombus von der Gefäßwand ausbilden (vgl. Fall II, ferner Abb. 25, I. Mitt., ferner die oft halbmondförmige, nach außen konvexe Gestalt der in der Peripherie liegenden Restlumina (Abb. 12, I. Mitt.; 2, II. Mitt.). Durch narbige Schrumpfung des organisierenden Gewebes kommt es dann zu Erweiterung dieser eingeschlossenen Hohlräume (*v. Baumgarten, S. 136*). Daß in solchen Räumen das Blut im allgemeinen nicht umläuft, sondern stillsteht (Befund verfetteter Zellen und freier Lipoidmassen), und auch sonst sowohl die Capillaren als auch ein Teil der neugebildeten Schlag- und Blutadern des Füllgewebes für einen Seitenbahnenkreislauf keine Bedeutung haben (vgl. das gleiche Organisationsprodukt bei fibrinöser Bronchitis) wurde

in Übereinstimmung mit den Anschauungen v. *Baumgartens* oben bereits dargelegt. Aus dem *Gehalt an Haemosiderin* kann kein Schluß gezogen werden. Denn einerseits wird im Füllgewebe bei Endarteriitis obliterans Hämosiderin gefunden, andererseits können in sicher aus ersetzten Thromben hervorgegangenen Pfröpfen sämtliche Blutabbaustoffe abgeführt sein. Neuerdings gibt nun auch *Sternberg* (Diskussionsbemerkung 1929) zu, daß im späteren Stadium der Thrombangiitis obliterans organisierte Thromben eine Rolle spielen.

Die gleiche *Art der Ausbreitung* von Füllgewebe und frischen Thromben, die im folgenden besprochen wird, gibt noch einen weiteren Anhalt dafür, daß das eine aus dem anderen entstanden ist. Versucht man über den Verlauf der Thrombangiitis obliterans sich klar zu werden, so begegnet man im Schrifttum immer wieder dem Glaubenssatz, daß das Leiden an der Peripherie beginne und langsam ununterbrochen proximal fortschreite. Gewiß kommt es im Verlauf der Krankheit vor, daß an den Verschuß peripherer Teile einer Arterie durch Füllgewebe sich herzwärts eine frische Thrombose anschließt (s. oben S. 572), nur ist dabei das Weiterschreiten kein langsames, gleichmäßiges, sondern die Thrombose schaltet mit einem Schlag erneut eine größere Gefäßstrecke von dem Blutumlauf aus. Würde dieser Verschuß wirklich von der Peripherie an ununterbrochen sein, so wäre, wie *Cserna* bemerkt, ein Seitenbahnkreislauf und damit ein längeres Erhaltenbleiben des Gliedes unmöglich. Nur ist diese Überlegung kein Beweis gegen das Vorkommen einer Seitenbahnenbildung, wie *Cserna* meint, sondern gegen die bisherige Vorstellung einer ununterbrochen von der Peripherie herzwärts fortschreitenden Erkrankung. Demgegenüber ist zu betonen, daß gerade die Unterbrechung der durch das alte Füllgewebe oder die frische Thrombose verursachten Gefäßverschlüsse typisch ist (*Ghiron, Ravault, Guillaume, Mahorner*). Es ist schon oft beobachtet worden, daß trotz Verschlusses der Arteria femoralis (*Zoege v. Manteuffel, Ravault, Telford* und *Stopford*), ja der Arteria iliaca communis (*Leriche*), die Peripherie frei war. So sind auch die Fälle zu erklären, wo nach einiger Zeit der Pulslosigkeit eine Wiederkehr der Pulsation in Fußarterien beobachtet wurde (*Weber*, Seitenbahnkreislauf, vgl. Fall 4), oder wo an den Arterien der abgesetzten Glieder auffällig geringe Veränderungen gefunden wurden (*Cserna*, vgl. Fall I, S. 535 und 11, 12): die eigentliche Verschußstelle saß offenbar höher als der Amputationsschnitt, wie bisweilen bei der sofort nachfolgenden Wiederamputation (*Riedel*) oder später bei der Sektion (*Handwerck* und *Dürck*) klar wurde.

Die Entstehung dieser Unterbrechung, dieser „*Obliteration in Etagen*“ (*Lian, Gilbert-Dreyfus* und *Puech*) wäre gedanklich leicht vorstellbar, wenn im Herzen usw. Ausgangspunkte für Embolien gegeben wären, die an verschiedenen Stellen der Arterien hängen blieben und zu fortgesetzter Thrombose führten. Doch fehlen stets solche Ausgangsherde

(abgesehen von dem Falle *Dürck-Sponheimer* und meinem Fall IV, in dem das Endokard des linken Vorhofs verschwielt war). Auch pflegen Embolien klinisch plötzlich schwere Erscheinungen zu machen, während bei Thrombangiitis obliterans die Kreislaufstörung ganz allmählich, oft überhaupt vom Kranken unbeachtet, entsteht.

Kann man die Thrombosen so nicht als Folge von Embolien deuten, so wird man erwarten, als Anlaß zu autochthoner Thrombenbildung multiple, lokale Veränderungen der Gefäßwand (*Borst, Dietrich*) oder der örtlichen Kreislaufbedingungen zu finden. Und in der Tat wurden von vielen Forschern auf ganz kurze Strecken beschränkte Verengungen oder Verschlüsse durch knopfförmige Intimapolster beobachtet, an die sich die Thrombosen meist herzwärts anschließen (*Zoege v. Manteuffel, Weiß, Bunge, Borchard, Riedel, Guillaume*). Die anatomischen Verhältnisse ließen sich an meinen Sektionsfällen (vgl. *Buerger, Fall 2*) einwandfrei klären (Abb. 29, I. Mitt.). Daß sich nun das kanalisierte Füllgewebe in ganz der gleichen Weise an solche Intimapolster anschließt wie die frische Thrombose, ist ein weiterer Beweis dafür, daß jenes aus dieser entstanden ist.

*Das Füllgewebe ist also nichts anderes als das gefäßhaltige Ersatzgewebe einer roten Thrombose.* Auf die Entstehung dieser Thrombose haben offenbar die fibrinoiden Ablagerungen in Intimapolstern einen Einfluß. Nach *Lubarsch* ist die Thrombose eine *Koagulationsnekrose des Blutes*, bei der das Kolloid aus dem Sol- in den Gel-Zustand übergeführt wird. Bei dieser Auffassung ergeben sich bedeutsame Parallelen zu den im Abschnitt C zu besprechenden fibrinoiden Nekrosen: die Thrombose wäre darnach auch kolloidchemisch die Fortsetzung desselben Geschehens *in der Gefäßlichtung*, das sich an den Intimapolstern *in der Gefäßwand* abspielt. Darauf kann aber nicht näher eingegangen werden.

Sicher wirken bei Entstehung der Thrombose auch mechanische Momente mit, so die Stärke der Blutströmung. Hier ist bedeutungsvoll, daß die Kranken meist einen auffällig niedrigen Blutdruck haben (*Goldflam, Bernheim, Eloesser, Painter, Stapf* u. a.), wodurch der periphere Blutumlauf Not leidet (vgl. Acrocyanose bei Hypotonie, *Ferrannini*). Interessant ist, daß bei Fall II, bei dem sich im Verlauf der Krankheit eine Hypertension entwickelte, trotz örtlicher Polsterbildung in der Arteria femoralis es nur zur Ablagerung von Plättchenthromben kam: in den großen Arterien genügte der erhöhte Blutdruck, um eine rote Thrombose ausbleiben zu lassen (*v. Baumgarten, S. 117*). Erst in der Peripherie war durch die mehrfachen zentral liegenden Polster der Blutdruck „abgedrosselt“, so daß es zu Stockung, Thrombose und Bildung von Füllgewebe kam.

Am Amputationspräparat wird das histologische Bild der Thrombose oder das vascularisierte Füllgewebe allein die Stellung der Diagnose Thrombangiitis obliterans nicht erlauben. Immerhin wird man bei solchen Befunden dann an diese Krankheit denken müssen, wenn klinisch alle anderen Möglichkeiten einer Thrombusentstehung auszuschließen sind.

## B. Entstehung der Intimapolster, Abgrenzung von Atherosklerose.

Aus der eben geschilderten Beziehung der vielfachen über die großen Arterien verstreuten Intimapolster zur Entstehung der Thrombose geht ihre Wichtigkeit hervor. Auch ohne daß ausgedehnte Thrombosen bestehen, können diese knotigen Wucherungen das Gefäßlumen hochgradig verengern, so daß die Kranken oft selbst eine Empfindung von „Fließen“, „Schwirren“ usw. in ihren Arterien haben (*Haga*). Die Deutung der Wucherung wird für die Auffassung des Krankheitsbildes entscheidend. Es ist naheliegend, zumal bei Berücksichtigung ihres Sitzes an den typischen Stellen, in ihnen eine „nodöse Atherosklerose“ zu sehen.

So glaubt schon *Zoege v. Manteuffel* und sein Schüler *Weiß*, das Wesen der Spontangangrän als „angiosklerotische Gangrän“, *Bunge* den Vorgang als „Arteriosclerosis obliterans“ treffend zu bezeichnen. Der gleichen Anschauung, daß nur eine Abart der Arteriosklerose vorliege, sind von neueren Forschern *Cawadias* und *Guillaume*. Nach letzterem ist der Unterschied gegen die „Artérite senile“ (d. h. also die Arteriosklerose) nur durch die Besonderheiten des Lebensalters und des dadurch bedingten Reaktionsverlaufes gegeben. Auch *Buerger*, der die Ursache der Spontangangrän in einer Gefäßentzündung mit Ausbildung riesenzellhaltiger Granulome und anschließender Thrombose sieht, stellt den regelmäßigen Befund der „nodösen Atherosklerose“ fest. Er nimmt an, daß die Kranken an einer konstitutionellen Schwäche des Gefäßsystems leiden, die sie für beide Erkrankungen anfällig sein läßt. Ob *Borchard* und *Ghiron* mit ihrer Behauptung, daß kein atherosklerotischer, sondern ein entzündlicher Vorgang vorliegt, die umschriebenen oder die unten zu besprechenden diffusen Intimaverdickungen meinen, geht aus ihren Beschreibungen nicht klar hervor.

*Ich jedenfalls möchte auf Grund meiner Befunde behaupten, daß ein von gewöhnlicher Atherosklerose scharf abzutrennender Vorgang zur Bildung der umschriebenen Intimapolster führt.*

Bevor diese Behauptung begründet wird, ist es nötig, festzulegen, was unter „Arteriosklerose“ hier verstanden werden soll. *Stapf* sagt, daß die Unterschiede der Auffassung, ob hier Arteriosklerose vorliegt oder nicht, „mehr auf dem begrifflichen Gebiete und im Graduellen, als im Tatsächlichen“ bestehen. Wenn er aber fortfährt, man solle nur die Arteriosklerose nicht zu eng fassen, dann wäre auch die Anschauung von *Zoege v. Manteuffel* und *Weiß* verständlich und genügend begründet, so kann ich dem nicht beistimmen. Führt doch eine derartige Erweiterung gar zu leicht zu einer Verwässerung der Begriffe. Vielmehr betont *Hueck*, daß ein Fortschritt in der Erkenntnis nur dann möglich ist, wenn man aus dem Sammelbegriff der Atherosklerose weitere, nach Entstehung und Ursache scharf zu umreißende Formenkreise heraushebt, so etwa, wie dies durch Abgrenzung der Mesaortitis luica geschah. Hier soll nun versucht werden, das bei Thrombangiitis obliterans an der Intima der großen Gefäße sich abspielende Geschehen abzugrenzen gegen die Atherosklerose, die als Abnutzungs Krankheit der Gefäße sich einstellt. An Endstadien wird eine derartige Trennung kaum durchführbar sein:

aus der Beschreibung des Falles III geht ohne weiteres hervor, daß nach „Ausheilung“ der Endarteriitis obliterans morphologisch die Veränderungen nicht ohne weiteres abzutrennen sind von denen der Atherosklerose, wie sie im Alter angetroffen werden. Aber ebenso deutlich wird aus den Abbildungen des Falles II, daß das Wesen des Vorganges, der zur Bildung der vorliegenden Intimapolster führt, mit einer auf „Alterung“ des Bindegewebes zurückzuführenden „progressiven Ernährungsstörung der Gefäßwand“ (*Marchand*) nicht erschöpfend gekennzeichnet ist.

Daß auch verschiedene Formen dieser „Alterungs-Arteriosklerose“ bei der Sektion beobachtet werden konnten, soll damit nicht bestritten werden. So wäre die *Verkalkung der elastischen Netze* bzw. ihrer Grundsubstanz (*Hueck*), die in der *Elastica interna* der Femoralarterien häufig mit Fragmentation in spitzwinklig gestellte Bruchstücke (Abb. 2 u. 4, I. Mitt., vgl. *M. B. Schmidt*) gefunden wurde, nach *Faber* bereits als Ausdruck der Atherosklerose zu deuten. *Paul* beobachtete sie bei Periarteriitis nodosa und will darin den ersten Ausdruck der für diese typischen Schädigungen sehen. Dagegen handelt es sich nach den Untersuchungen *K. Dietrichs* um einen physiologischen Alterungsvorgang. Am eindrucksvollsten war eine „*Cholesteatose*“ der Intima im Fall II, bei dem sie bis in die Oberschenkel Schlagadern, ja bis in die Äste der Organarterien (Niere) hinein zu verfolgen war. In Bestätigung der experimentellen Erfahrungen, daß dieses Vortreiben in kleinere Gefäße durch Kombination der Cholesterinfütterung mit Blutdruck steigernder Adrenalininjektion zu erreichen ist, hatte dieser Patient einen ausgesprochenen Hochdruck. Im allgemeinen jedoch ist gerade für das Krankheitsbild der juvenilen Spontangrän ein ungewöhnlich niedriger Blutdruck (s. o.) kennzeichnend, und so wäre nicht einzusehen, warum bei den anderen Fällen in den Gliedmaßengefäßen bei völligem Fehlen von Mediasklerose Intimawucherungen angetroffen werden, deren Ausdehnung sonst auf die Aorta und größten Gefäße beschränkt ist (vgl. dagegen *Ferrannini*). Doch ist das noch kein Grund, die Deutung als Atherosklerose abzulehnen, denn *Hueck* sah, „wie bei manchen Fällen sehr frühzeitiger juveniler Arteriosklerose (klinisch unbekannter Ätiologie) eine ganz ungewöhnlich schwere reine Atherosklerose fast das gesamte makroskopisch darstellbare Arteriengebiet ergriffen hatte, ohne daß in diesen Fällen die Mediaverkalkung irgendwie über die für diese Altersklassen ‚normalen Werte‘ hinausgegangen wäre“.

Es kann hier die ganze Frage der entzündlichen Entstehung (vgl. *Jores, Mönckeberg, Klinge*) der Atherosklerose nicht erörtert, eine Abgrenzung gegen diese Gruppen nicht versucht werden. Vielmehr sollen nur die Unterschiede der Intimaverdickungen bei „gewöhnlicher“ Altersatherosklerose und bei Thrombangiitis obliterans mit der Deutung dieser Befunde an Hand einer Übersicht dargelegt werden. Gemeinsam ist beiden Veränderungen die Art der *Lokalisation* an Gefäßabgängen usw. Dies ist offenbar Ausdruck dafür, daß so, wie bei der Atherosklerose auch bei der Endarteriitis obliterans eine Auflockerung des Gewebes und Saftstauung (*Hueck*) der Intima zugrundeliegt, die durch die lokale mechanische Beanspruchung der Gefäße an gewissen Stellen (*Ranke*) begünstigt wird. Grundsubstanz und Zellprotoplasma der Intima werden durch die Saftstauung physikalisch-chemisch beeinflusst. Die anatomisch sichtbare Folge ist bei der Atherosklerose eine „Quellung“ und „hyaline“

Entartung, bei der Thrombangiitis eine „fibrinoide“ Durchtränkung. Nicht nur die Art der Farbreaktionen, auch der Ort der Veränderung ist verschieden. Bei Atherosklerose spielt sich der Quellungsvorgang „zunächst mit Vorliebe in den tiefen Schichten der Intima ab, um dann mehr und mehr an die Oberfläche emporzusteigen“ (*Aschoff*). Demgegenüber erfolgt bei der Thrombangiitis die fragliche Reaktion offenbar sehr rasch, nachdem die oberste Zellschicht durchtränkt wurde: das Fibrinoid liegt stets in den oberflächlichsten Schichten. Aus der Verminderung der physiologischen Quellung der Grundsubstanz („Chromotropie“) unter Stellen fibrinöser Ablagerungen scheint der Schluß möglich zu sein, daß die Intima durch das Fibrinoid bis zu einem gewissen Grade gegen weitere Saftstauung abgedichtet wird. Entsprechend diesem verschiedenen Beginn ist auch der Verlauf der dadurch ausgelösten Gewebsreaktion ein verschiedener, wie aus der folgenden Gegenüberstellung klar wird.

	Atherosklerose	Thrombangiitis
Folge der Saftstauung:	Quellung der Grundsubstanz, Hyalin	(Quellung, Nekrose) Fibrinoid
Ort der Ablagerung in der Intima	Tiefe Schicht	Oberflächliche Schicht
Verhalten der Intima gegen das Reaktionsprodukt	Schichtweise Überdeckung ( <i>Aschoff</i> ) durch der Lichtung tangentielle Zellagen, wenig Capillaren	Granulationsgewebe (s. u.) oder Unterpösterung durch capillarreiche radiäre Wucherung der subendothelialen „Cambium“-schicht
Beanspruchung der Intimapöster:	Zugwirkung: Differenzierung elastischer Fasern	Kein Zug, keine elastischen Fasern
Oberfläche der Pöster:	Glatt, an den Rändern allmählich übergehend	Durch Schädigung des Endothels rau, Ränder steil, oft überhängend
Entartungsvorgänge:	In der Tiefe (Intima-Medialgrenze): Atherome	An der Oberfläche: Geschwürsbildung
Folge derselben:	Atheromaufbruch, wenig Thrombose (Cholesterin!)	a) Thrombose mit Organisation. b) Zugang der Saftströmung in die Tiefe des Pösters, damit Ermöglichung der atherosklerotischen Veränderung: Hyalinisierung. Atherome an Intima-Medialgrenze

In der Gegenüberstellung ist schon angedeutet, daß sich an den endarteriitischen Prozeß, wenn er zur Ulceration führte, Atherosklerose anschließen kann. Man wird annehmen müssen, daß auch der Schaden der fibrinoiden Entartung abheilen kann. Wird der Bau des Pösters dann noch unter der funktionellen Beanspruchung in einen tangential



gerichteten umgebaut, und kommt es damit zur Ausbildung von elastischen Fasern, so liegt ein „atherosklerotisches“ Polster vor, dem man seine besondere Art der Entstehung nicht mehr ansehen kann. Nur hier und da können noch Reste des Fibrinoids oder der oft lang erhaltenbleibende Reichtum an Capillaren die Zusammengehörigkeit mit dem Geschehen der Endarteriitis beweisen. Andererseits kann Kalkbindung an das Fibrinoid (vgl. Fall III) eine oberflächliche Kalkplattenbildung in den Intimapolstern erzeugen analog der Bildung von „Kalkfibrin“ aus thromboendokarditischen Auflagerungen (*v. Baumgarten*). Die Abgrenzung gegen andere, vielleicht ebenfalls als Entzündungsfolge zu deutende Atheroskleroseformen [nach Periarteriitis nodosa (*Paul*), nach Rheumatismus (*Klinge*)] wird in diesem Stadium unmöglich.

Wenn so durch den typischen Bau der Polster im akuten Stadium eine Abgrenzung gegen die Altersatherosklerose möglich erscheint, so muß doch gefragt werden, ob *fibrinoide Entartung* der Intima nicht auch bei *anderen* in das Gebiet der Atherosklerose gehörenden *Veränderungen* gefunden wird.

Es wurden verschiedenste Fälle zum Vergleich untersucht.

Weder bei diffuser hochgradiger Intimahyperplasie (L.-Nr. 1120/29, 15jähr. ♀, Blutdruck R.R. 215/170, chronische Nephritis, Apoplexie), noch bei schwerer geschwüriger Atherosklerose der Aorta (L.-Nr. 996/29, 83jähr. ♀) war sie nachzuweisen. Auch an Stellen, wo auf dem Boden der Atherosklerose Thromben entstanden waren, fehlte sie (z. B. L.-Nr. 1080/29, 64jähr. ♂, diabetische Gangrän des Unterschenkels, Thrombose der Arteria femoralis, Verkalkung der Media mit Frakturen; L.-Nr. 1291/29, 93jähr. ♀, Thrombose der Arteria femoralis, Intimaverdickung, schwere Mediaverkalkung mit Bildung fettmarkhaltiger Knochen-spannen; L.-Nr. 1507/30, 79jähr. ♀, 2 cm Durchmesser großes thrombosierte Aneurysma der Arteria lienalis usw.). Sehr geringfügige umschriebene Fibrinoid-einlagerung in der thrombosierte Femoralvene einer 80jährigen ♀ (L.-Nr. 1018/29, Carcinom, schwerste Atherosklerose, Thrombose der Arteria tibialis posterior), bei der sich ganz schleichend im Verlauf von 7 Monaten ein zuerst trockener, später feuchter Brand des linken Fußes entwickelt hatte. Wichtig erscheint dagegen der Befund in der thrombosierte rechten Arteria vertebralis (69jähr. ♂, L.-Nr. 786/29, nodöse Atherosklerose), von der ein durch typisches Füllgewebe verschlossener Nebenast oben bereits zum Vergleich herangezogen wurde. Hier war Fibrinoid unter dem roten Thrombus in der Intima so reichlich abgelagert, wie es sonst nur bei Endarteriitis gefunden wurde. In der Tat kann nicht ausgeschlossen werden, daß hier ein Altersrückfall einer Jugendkrankung vorlag: der Patient hatte angegeben, daß er schon sehr frühzeitig an „Arteriosklerose“ mit Schwindelanfällen zu leiden hatte, auch habe er sehr stark geraucht. Ferner war der Blutdruck, wie meist bei Thrombangiitis obliterans, niedrig (R.R. 118/75). Der Befund der Beinarterien wurde nicht geprüft. Besonders beachtenswert für die Beurteilung der Amputate 7 und 8, daß bei einer gummösen Mesoarthritis (L.-Nr. 711/25, 63jähr. ♀) die oberste Intimaschicht über der veränderten Media Fibrinoid-einlagerungen enthielt und mit Plättchenthromben bedeckt war. Geringfügige Fibrinoidablagerung fand sich ferner in der verdickten Intima der thrombosierte rechten Arteria femoralis eines 56jähr. ♂ (L.-Nr. 1167/29, Nekrose der 1. Zehe, außerdem Thrombose der Arteria mesenterica). Hier bewiesen eine rekurrende Endokarditis der Mitral- und Aortenklappen, Herzmuskelschwielen und fibröse Reste

einer Polyserositis, daß ein ausgeheilter Rheumatismus vorlag. Dieser Befund wird im nächsten Abschnitt seine Deutung finden. Schließlich sei noch ein Fall (L.-N.266/31) erwähnt, bei dem die Abhängigkeit der Fibrinoidablagerung von der Reaktionslage des Organismus deutlich wird: 40jähr. ♂, Sepsis (hämolytische Streptokokken) und Amyloidose (!); in den letzten 2 Lebensjahren im Anschluß an eine Verletzung immer rezidivierendes Erysipel und 35 große Abscesse. Kurz vor dem Tode Gangrän des linken Fußes durch Embolie der Arteria poplitea. Keine Endokarditis, dagegen multiple arteriitische Thrombosen der Aorta. Mikroskopisch sitzen die großen, von Kokkenhaufen untermischten Thromben auf der Oberfläche von hyalinen Intimaverdickungen mit Atheromen in der Tiefe. An der Grenze gegen die Thromben in den obersten Intimaschichten Fibrinoideinlagerung.

Es läßt sich also feststellen, daß die fibrinoide Entartung in der Intima großer Arterien auch bei anderen, der Arteriosklerose nahestehenden Intimawucherungen gefunden wird, besonders dann, wenn eine chronische Infektion oder Intoxikation vorliegt. Das Typische für die Thrombangiitis obliterans ist aber nicht nur die Reichlichkeit dieser Ablagerung, sondern die darauf erfolgende *Gewebsreaktion*. Hier kann erinnert werden an die weitgehende Übereinstimmung der Polsterbildung mit den Befunden *Königers* bei der Endocarditis simplex, auf die oben schon hingewiesen wurde. Die Art der „Nekrose“ des Gewebes mit fibrinoider Durchtränkung, das umgebende Ödem, die reaktive Wucherung der subendothelialen Zellschichten mit der „Aufrichtung“ der Zellen, wie *Königer* (S. 39) den strahligen Bau bezeichnet, die lebhaften Gefäßneubildungsvorgänge, die Neigung zu immer neuen Rückfällen trotz zeitweiliger Ausheilung in hyalines Bindegewebe charakterisieren hier wie dort den Krankheitsvorgang. Man wird bei der Auffälligkeit der Parallele an *Virchows* Anschauung erinnert, der in Endokarditis und „Endoarteriitis deformans“ den gleichen „Vorgang degenerativer Wucherung“ sah (vgl. auch Cellularpathologie S. 463 und 471). So geben die erhobenen Befunde eine Grundlage für die ursprüngliche, später anscheinend aufgegebene Auffassung der Thrombangiitis obliterans durch *Gruber*: aus dieser morphologischen *Beziehung zur Endocarditis verrucosa*, zur Thromboendokarditis bekommt der alte Name „Endarteriitis obliterans“, der neue „Thrombangiitis“ eine neue Berechtigung.

Die Übereinstimmung der Befunde war so überzeugend, daß daraufhin nach den *Königer* für die Endokarditis beschriebenen *Frühstadien* einer beginnenden Schädigung auch in den peripheren Gefäßen der Fälle von Spontangangrän gesucht wurde. Und in der Tat fanden sich sowohl in den Oberschenkel Schlagadern, wie in kleinsten Capillaren (vgl. Abb. 12 a, I. Mitt.) „frische Nekrosen des Endothels und frische Auflagerungen (Plättchenthromben) ohne jede Spur von Reaktion, insbesondere von Gewebswucherung“ (*Königer*, S. 38 und Fig. 2). Die „Wucherung der subendothelialen Schicht“ mit den „steil auferichteten schmalen Bindegewebszellen“ führt dann an so geschädigten Stellen zur Polsterbildung.

Ob man diese Reaktion auf einen Gewebsschaden als „Entzündung“, bezeichnen will, ist ebenso eine Frage des Übereinkommens, wie bei der Endokarditis, von der *Marchand* ausdrücklich feststellt, daß keine eigentliche Entzündung vorliegt. Jedenfalls kann hier viel eher der alte Name „Endarteriitis“ beibehalten werden, als auf Grund der im Abschnitt D zu besprechenden Veränderungen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine derart *umschriebene Polsterbildung mit der reichlichen Fibrinoideinlagerung* in den obersten Schichten bis zu einem gewissen Grade als *typisch für die Thrombangiitis obliterans* angesehen werden kann, *besonders* aber dann, wenn sie im Gefäßlängsschnitt *in Zusammenhang mit Thrombosen oder Verschuß durch Füllgewebe* angetroffen wird.

### C. Entstehung der fibrinoiden Nekrose. Abgrenzung gegen Periarteriitis nodosa und rheumatische Gefäßschäden.

Die homogene Masse, die bisher als Fibrinoid bezeichnet wurde, ist trotz offener Beziehung zum Fibrin doch von diesem abzutrennen. Versucht man, aus den Reaktionen und der Lagerungsart einen Schluß auf ihre Entstehungsweise zu ziehen, so ist auch hier die *Parallele zur hyalinen und amyloiden Entartung* zu bestätigen, die *Marchand* in seiner zusammenfassenden Darstellung der Frage der fibrinoiden Degeneration zieht. Auch das Hyalin gibt ja bisweilen Fibrinreaktion (*Fischer* unter *Hueck*). Ähnlich, wie *Hueck* es für das Hyalin bei der Atherosklerose betont, lag die Masse nicht nur auf der Oberfläche oder in Spalten, sondern sie durchtränkte die Grundsubstanz des Gewebes (vgl. *Marchand*, S. 265). Selbst wenn man die Substanz in dichten Klumpen an der Oberfläche als „kanalisiertes Fibrin“ vorfindet, sieht man sie in der Tiefe „sich in ein balkiges Netzwerk auflösen, das in die Fasern des Bindegewebes übergeht“ (*Marchand*). Der Nachweis dieser Verhältnisse gelingt leicht, wie *Klinge* für die entsprechenden rheumatischen Veränderungen zuerst zeigte, durch die Silberimprägnation.

Andererseits gibt die *Amyloidreaktion* mit Methylviolett eine starke, bisweilen deutlich metachromatische Färbung, und auch die Jod- und Jodschwefelsäure-Reaktion sind oft positiv (vgl. *Alzheimers* „kolloide Degeneration“). Nach der eben dargelegten Analogie der Intimapolster zur Endokarditis ist es von Interesse, wenn *Cohnheim* feststellt, daß „auch die thrombotischen Auflagerungen erkrankter Herzklappen ... öfters das charakteristische Verhalten gegen Jod und Methylviolett“ zeigen.

Wenn man diese Färbungseffekte, ferner den fast regelmäßigen Befund zugrundegehender Leukocyten in den Massen mit den Vorstellungen *Loeschkes* von Amyloid- und Hyalinbildung zusammenhält, erscheint es bestechend, auch bei der vorliegenden Masse an das Ergebnis einer *Reaktion zwischen Gefäßwand und Blut bzw. der in die obersten Gewebslagen eingepreßten Flüssigkeit* im Sinne einer Antigen-Antikörperbindung

zu denken. Begründet ist ferner eine Parallele zu den Versuchen zur Thrombusentstehung von *Dietrich*<sup>1</sup>. Die „homogene Masse“ an der Oberfläche der Gefäßwand, die er als „hyalin-gallertiges Fibrin“ (vgl. *Laker, Gutschy, Klemensiewicz, Ribbert*) bezeichnet, fand er nur beim vorbehandelten Tier. Doch ist diese besonders geartete Reaktion Gefäßwand-Gefäßinhalt nach ihm „nicht abgestimmt (spezifisch)“, sondern auch durch andersartige reaktionsfähige Stoffe (eiweißartige Stoffe bestimmter Beschaffenheit) auszulösen. Andererseits ist durch *Rössle* und seine Schule die Bedeutung der fibrinoiden Degeneration im Gewebe bei der anaphylaktischen Entzündung erwiesen.

Bei dem wechselnden Ausfall einzelner Farbreaktionen ist es wohl unwahrscheinlich, daß überall das gleiche Reaktionsprodukt vorliegt. Immer aber scheint die Gegenwart von „unter einer intensiven toxischen oder infektiösen Schädigung absterbenden Gewebe“ (— genügen zerfallende Leukocyten? — [Gerinnungszentrum *Kusama*]) nötig zu sein, dessen Fasern, bzw. Grundsubstanz mit der dieselben infiltrierenden eiweißhaltigen Flüssigkeit verquellen und in einen Gelzustand übergehen (*Marchand*).

Dieses Reaktionsprodukt der fibrinoiden Nekrose übt nun einen mehr oder minder starken *Reiz auf das umliegende Gewebe* aus. Dabei ist sicher der Giftgehalt der niedergeschlagenen Masse wichtig: durch viele Untersuchungen ist erwiesen, daß fibrinähnliche Stoffe geeignet sind, Toxine zu adsorbieren. Ob die oft absceßartigen Herde zerfallender Leukocyten Reaktion auf eine nicht nachweisbare Schädigung (Bakterien?) sind, wie *Buerger* will, oder erst dem Reiz der Fibrinoidbildung folgen, ist schwer zu entscheiden. Die Versuche *Ghirons*, der die gleichen Herde nach Adrenalineinspritzung in abgebundenen Arterien fand, ferner die Tatsache, daß man Fibrinoid auch ohne stärkere Leukocytenansammlung in der Umgebung antreffen kann, scheint mir für letztere Deutung zu sprechen. Auch bei der Organisation des Fibrinoids sind Einzelheiten zu beobachten, die die starke Giftigkeit dieses Stoffes besonders dort, wo er in größeren Massen abgelagert ist, beweisen: die in oft palisadenartiger Stellung einwachsenden Fibroblasten sind auffallend stark vacuolisiert; dann sind besonders die *Langhansschen Riesenzellen* merkwürdig. Wie *Buerger* und mit ihm *McGregor* und *Simson* möchte auch ich sie als abortive *Capillarsprossen* des in das Fibrinoid einwachsenden Granulationsgewebes aber (sogar in dem Fall 7, Wa.R. +++++) nicht als „spezifisch“ deuten.

Auch sonst ist das Auftreten von Riesenzellen bei Organisation von Fibrin bekannt (*Langhans*), so sah ich vereinzelt Riesenzellen im Organisationsgewebe eines fibrinreichen Thrombus der Vena femoralis (L.-Nr. 1219/29, 78 jäh. ♀).

<sup>1</sup> In seiner neuesten Arbeit erwähnt *Gruber* bei akuter Kältengangrän ähnliche Befunde „gallertiger Wandausscheidung“ und schließt sich der Auffassung *Dietrichs* an, daß bei dieser „Thrombose“ eine Reaktionsänderung der Gefäßwand vorliegt.

Ferner wird man im Zusammenhang an das oben Gesagte erinnert an die Resorptionsriesenzellen, wie sie von *Orth* bei Endocarditis lenta, ferner beim Abbau von Amyloid (z. B. *Arndt, Brocher*), bei Resorption von Antigen während allergischer Entzündung (*Roulet*) beobachtet werden. *Gruber* (vgl. auch *Krampf, Koyano*) sah „riesenzellige Endothelsprossungen der vordringenden Vasa vasis“ bei akut-traumatisch-infektiöser Gefäßentzündung. Es ist ihm daher beizustimmen, wenn er die angeblich gelungenen Übertragungsversuche *Buergers* nicht anerkennt. Immerhin ist die Häufigkeit, mit der die Riesenzenellen bei der vorliegenden Erkrankung gefunden werden, doch bemerkenswert.

Die Bildung anderer riesenzellhaltiger Granulome sind durch den Fremdkörperreiz abgestorbener Gefäßwandteile, besonders elastischer Fasern, zu erklären (vgl. *Versé*). Auch der Übergang von mit zum Teil doppeltbrechenden Lipiden gespeicherten Xanthomzellen (vgl. *Fischer, Pagel*) in Riesenzenellen war zu beobachten. Dies und der Befund der symplasmatischen Riesenzenellen im Gefäßendothel steht in Beziehung zu Tierversuchen von *Klotz*, der ebenso, wie *Seemann*, bei wiederholter Einspritzung von Cholesterinlösungen eine Endarteriitis obliterans mit Riesenzellgranulomen und megakaryocytenähnlichen endothelialen Riesenzenellen fand. Die unabhängig von Fibrinoid im Endothel der Gefäße gefundenen „symplasmatischen Riesenzenellen“ erinnern ferner an die gleichartigen Befunde von *Dietrich* und *Schröder* in Femoralvenen bei Scharlach, Endokarditis und Tuberkulose.

Andere Unterschiede in den Organisationsvorgängen der fibrinoiden Masse sind abhängig von dem Kaliber des befallenen Gefäßes. Wie es in den großen Arterien zur Bildung scharf umschriebener Polster aus „aufgerichteten“ subendothelialen Zellen, zu immer neuen Rückfällen, schließlich zu roten Thrombosen kommt, ist oben besprochen. In den kleinen Arterien ist die Ablagerung, da eine subendotheliale Schicht, deren Gewebe sie durchsetzen könnte, hier fehlt, kaum zu unterscheiden, einerseits von der Arteriosklerose (positive Fibrinfärbung, Leukocyten!), andererseits von gewöhnlicher Fibrinthrombose. Ist die Fibrinoidablagerung (vgl. Amputationsfall 5) wandständig, so kann es nach Organisation zu bloß einseitiger Einengung der Lichtung kommen (entgegen v. *Baumgarten*, S. 129). Häufiger trifft man aber eine völlige Ausfüllung des Lumens kleiner Arterien durch die fibrinähnliche Masse an (Sektion II, Amputationsfall 2, 5, vgl. *McGregor*, Fig. 413 usw.). Auch bei anderen Gefäßerkrankungen, z. B. tuberkulöser Arteriitis, ist die Veränderung in den großen Arterien polypös, in den kleineren obturierend (*Benda*). Es scheint, daß solche völlige Gefäßverschlüsse durch Fibrin nach ihrer Organisation im Gegensatz zu dem Füllgewebe der großen Arterien capillararm sind. Wo die Masse und Giftigkeit der niedergeschlagenen Substanz in den Gefäßen sehr gering ist, wird das Endothel, das anschwillt und chromatinreiche große Kerne bekommt, mit der Organisation selbst fertig (Fibrinknötchen, vgl. *Siegmund*).

Nun kann aber offenbar die Nekrose und fibrinoide Durchtränkung bei der Thrombangiitis obliterans in kleinen Arterien auch viel weitergehend sein, und, zuerst in Umgebung der Lamina elastica interna beginnend, mit der nachfolgenden Exsudatbildung fast die ganze Gefäßwand in Mitleidenschaft ziehen. So kommen die Veränderungen zustande,

die oben der *Periarteriitis nodosa* an die Seite gestellt wurden. Wie bekannt, werden solche Koagulationsnekrosen der Gefäßwand keineswegs nur bei *Periarteriitis nodosa* gefunden: sie können bei tuberkulöser Arteriitis (*Askanazy*), in den Hautroseolen des Fleckfiebers (*Fränkel, Dawydowski*), nach Grippe (*Stöerk und Epstein*), bei Rheumatismus (*v. Glahn und Pappenheim, Klinge und Vaubel*), bei Fleckmilz (*Adolphs*), bei Glomerulitis (*Fahr*), ja bei allen möglichen Infektionskrankheiten (*Wiesel*) beobachtet werden. Auf diese Übereinstimmung von Arterienbefunden mit denen der *Periarteriitis nodosa* wurde in letzter Zeit in zahlreichen Arbeiten hingewiesen (*Semsoth und Koch, Lemke, Paul, Dürck, Klinge und Vaubel*). Schon *Gruber* sagt in seiner Zusammenfassung: „Die *Periarteriitis nodosa* ist keine Krankheitseinheit, sondern ein ... histologisch bestimmt ausgeprägtes ..., symptomatisches, hyperergisch-entzündliches ... Geschehen am Arteriensystem im Verlauf allgemeiner infektiös-toxischer bzw. septischer Erkrankung“. Ihm schließen sich die meisten neueren Untersucher der *Periarteriitis nodosa* an (*Lemke, Paul u. a.*). Es handelt sich also nur um eine der möglichen Reaktionsformen des Organismus, die bei den verschiedensten Krankheiten angetroffen wird.

Man darf nicht erwarten, daß aus der Untersuchung eines veränderten Gefäßes sich jedesmal eine Diagnose stellen läßt. Ein ausgesprochener Befund, ein *Aschoffsches* Knötchen, ein periarteritisches Aneurysma, ein von „thrombangiitischen“ riesenzellhaltigen Granulationen erfülltes Gefäß wird gewiß Klarheit bringen. Aber diese pathognostischen Merkmale brauchen nicht ausgebildet zu sein. Sind doch zahlreiche erst mikroskopisch erkennbare Fälle von *Periarteriitis nodosa* in den letzten Jahren beschrieben worden, bei denen ein Aneurysma fehlte; ferner kann nach *Klinges* Untersuchungen das „rheumatische Frühinfiltrat“ ohne granulomatöses Stadium restlos zurückgebildet werden. Und wenn, wie bei meinem Fall II, infolge irgendwelcher Umstände die ausgedehnten Verschlüsse in den größeren Arterien ausbleiben, ist die Abgrenzung der Thrombangiitis obliterans gegen *Periarteriitis nodosa* und rheumatische Gefäßschäden äußerst schwer; bei diesen beiden Krankheiten können zudem noch in Arterien frische und organisierte Thrombosen gefunden werden (*Klinge, Gräff*, dieser vergleicht die Veränderung der Bauch-aorta auch mit *Endocarditis rheumatica*!), bei beiden kann es zu den diffusen Intimaverdickungen kleiner Arterien kommen, deren Genese für die Thrombangiitis obliterans im nächsten Abschnitt noch besprochen wird (vgl. *Gruber, Gloor, Paul, Klinge*). Diese Gleichheit der Befunde ist bei der grundsätzlichen Wesensgleichheit der Gefäßveränderungen, der „fibrinoiden Nekrose“, ja auch verständlich. Und doch zeigt das klinische Bild äußerst scharf umrissene Krankheitszeichen: der fieberhafte Gelenkrheumatismus, die einer schleichenden Sepsis ähnliche *Periarteriitis nodosa* und dagegen die bei sonst anscheinend bester Gesund-

heit unerwartet nur bei Anstrengungen eintretenden Beschwerden der Thrombangiitis obliterans. Will man dementsprechend auch anatomisch die *Differentialdiagnose* stellen, so kann man also nicht erwarten, an jedem veränderten Gefäß eine Unterscheidung treffen zu können. Das zusammengefaßte Bild *aller* pathologisch-anatomischen Befunde läßt aber doch (besonders unter Berücksichtigung der Untersuchungen *Klinges* für den Rheumatismus, *Grubers* für die Periarteriitis nodosa) in Verlauf und Lokalisation der Veränderungen gewisse charakteristische Merkmale finden.

	Unterschiede des fibrinoiden Gewebsschadens bei		
	Rheumatismus	Periarteriitis nodosa	Thrombangiitis obliterans
Lieblingssitz:	lockeres Bindegewebe	Media	Intima großer — kleiner Gefäße
Ablauf:	Granulom	Aneurysma	Polster Fibrinthrombus Thrombose Granulations- gewebe
Ausgang:	Narbe	keilförmige Narbe der ganzen Gefäßwand	Füllgewebe
Für klinische Diagnose wichtigste Lokalisation:	Herz, Gelenke, Tonsillen, Muskel	kleine Arterien der Nerven abd. Organe: Niere	Intima der großen Arterien der Extremitäten

Auf Grund dieser Abgrenzung hielt ich mich für berechtigt, den von *Nordmann* und *Reuys* als Periarteriitis nodosa beschriebenen Fall unter Thrombangiitis obliterans einzureihen. Wahrscheinlich sind auch die von *Harbitz* mitgeteilten Fälle (auch der Fall I von *Goldstein*?) zur Thrombangiitis zu rechnen.

Es mag noch besonders betont werden, daß bei meinem Material von Thrombangiitis obliterans stets *fehlten*:

a) *Im Gegensatz zum Rheumatismus*: von Gefäßen unabhängige fibrinoide Nekrosen oder Granulome im mesenchymalen Gewebe der Gelenke, Muskeln, Gaumenmandeln, des Herzmuskels.

b) *Im Gegensatz zur Periarteriitis nodosa*: auf die Media ausgedehnte fibrinoide Nekrosen und die Media durchziehende Narben an den mittleren und größeren Arterien, ferner Aneurysmen (dagegen wohl Medianarben der Aorta auf Grund von Arteriitis der *Vasa nutricia*, vgl. Fall II, ferner diffuse Fibrose der inneren Mediaschicht).

In diesem Abschnitt wurde die Wichtigkeit der fibrinoiden Nekrose für die Entstehung der Intimapolster und damit der ersten, die Thrombosen einleitenden Gefäßverschlüsse bei Thrombangiitis obliterans hervorgehoben. Der Sektionsfall IV war frei von ausgedehnteren frischen fibrinoiden Nekrosen. Man könnte sich vorstellen, daß der Tod an Gehirnblutung in einem Stadium der Krankheit eintrat, in dem das Gefäßleiden nicht akut war. Immerhin wird dadurch, ferner durch das Fehlen der riesenzellhaltigen Granulationen die Zugehörigkeit dieses Falles zu dem beschriebenen Krankheitsbild in Frage gestellt. Man muß in Erwägung

ziehen, ob hier die Arterienverschlüsse nicht Folge von Embolien sein könnten. Wurde doch im linken Vorhof eine Endokardschwiele gefunden, die das Residuum einer abgeheilten Parietalendokarditis sein könnte. Damit wäre dieser Fall ähnlich dem von *Dürck* bzw. *Sponheimer* mitgeteilten abzutrennen als lediglich „symptomatische“ Thrombangiitis obliterans<sup>1</sup>. Die Zahl der vorliegenden Fälle ist jedoch viel zu gering, um derartige Grenzen ziehen zu können. Die klinischen Symptome sprachen jedenfalls nicht für eine Embolie der Beinarterien; es erschien daher berechtigt, ja sogar differentialdiagnostisch von Interesse, den Fall mit aufzuführen.

Faßt man das über die fibrinoide Veränderung Gesagte zusammen, so scheint die für Thrombangiitis obliterans typische Eigenart des Ablaufs der Gefäßerkrankung wesentlich durch den anatomischen Sitz des fibrinoiden Schadens bedingt zu sein. Das Gesetz von der *Abhängigkeit der Gefäßveränderungen von der Kalibergröße*, das *Gruber* für die Periarteriitis nodosa aufgestellt hat, läßt sich nach dem Gesagten auch auf die Thrombangiitis obliterans ausdehnen: das *Besondere dieser Erkrankung* ist nur durch den *typischen Sitz des fibrinoiden Schadens in der Intima großer Arterien mit der nachfolgenden, der Endokarditis ähnlichen Reaktion* bedingt, während gleichzeitig an den kleinen Arterien Veränderungen gefunden werden können, die sich in nichts von der Periarteriitis nodosa oder den rheumatischen Gefäßschäden unterscheiden.

#### D. Entstehung der Intimawucherung in den peripheren Gefäßen, Abgrenzung gegen die Angioneurosen.

Es bleibt die diffuse Intimaverdickung der peripheren Gefäße zu besprechen, die in allen Beschreibungen der Amputate von den Verfassern wiederholt und zum Teil stark in den Vordergrund gestellt wird.

Schon in der ersten anatomischen Untersuchung, der *v. Winawarts*, werden neben altem Verschluß der großen Arterien durch das Füllgewebe in den kleinen Arterien das Lumen einengende „Wucherungsprozesse der Intima mit radiär gestellten Zellen“ gefunden. *Von Winawart* und mit ihm eine große Zahl von Forschern nehmen nun an, daß diese Wucherung der Beginn der Endarteriitis überhaupt ist und auch die Verschlüsse der großen Arterien hervorruft. Bald wird der Reichtum der Intimaverdickung an elastischen Fasern betont, *Wilsonski* nennt daher die Krankheit „Arteriitis elastica“, *Krompecher* hält den Namen „Teleangiostenose“ für treffend, indem er ebenfalls eine Wucherung der „Elastoblasten“ für das Primäre hält. Bald wird dagegen das Fehlen von elastischen Fasern, die Vollsättigung der Zellen, das Ödem der ganzen Gefäßwand als Unterscheidungsmerkmal gegen arteriosklerotische Veränderungen hervorgehoben. Aus meinen Befunden geht hervor, daß beides vorkommt: offenbar können die zuerst ödematöszelligen Intimawucherungen mit den vakuolisierten, oft radiär-polypös vorspringenden Endothelzellen später übergehen in mehr faserige, ein Restlumen konzentrisch einengende Gewebsschichten. *Dürck* grenzt diese „röhren- oder schalenförmigen Wandverdickungen“ als besondere Formen von den entzündlich granulierenden ab. Besonders *Gruber* weist dieser „produktiven Endarteriitis“ große Bedeutung zu. Auf Grund seiner Untersuchungen der Fingerschlagadern und von Vergleichsfällen mit akutem (!) Kältebrand glaubt *Gruber* in dieser „endovasitischen Schwellung und Gewebswucherung“ die ersten Gefäßveränderungen der *Buergerschen*

<sup>1</sup> Vgl. auch Fall 8–12 von *R. Virchow* in *Virchows Arch.* 1, 272 (1847).



Krankheit morphologisch zu fassen. Zwar hält auch er sie, im Gegensatz zu *Krompecher*, nicht für das Primäre, aber doch für eine Folge des durch die Schädigung (z. B. Kälte) unmittelbar gestörten örtlichen Säftestoffwechsels.

Beim Überblick der gesamten Arterienveränderungen, wie ihn die Sektion — im Gegensatz zum Amputat — gestattet, scheint eine andere Erklärung näherliegend. Die diffusen Intimaverdickungen finden sich an den *peripheren* Arterienstrecken. Nun wurde gezeigt, daß die Gefäßverschlüsse nicht ununterbrochen von der Peripherie zum Herzen fortschreiten, daß vielmehr durch die mehrfachen endarteriitischen Bildungen (B) gerade die Hauptstämme verengt oder verschlossen sind, während periphere Gefäße noch durchgängige Lichtung zeigen können. Nach den klinischen Untersuchungen von *Allen* und *Brown* darf man sich nicht vorstellen, daß die Seitenbahnen bis zum Ausgleich der verschlossenen Gefäße erweitert sind (darauf beruht ja die gute Aussicht einer Reizkörperbehandlung). Dann müssen aber alle peripher noch offenen Abschnitte des Gefäßsystems abnorm gering durchblutet sein (vgl. *Borchard*, klinisch: Acrocyanose); ja bisweilen mag durch mehrfache Verschlüsse eine Arterienstrecke völlig von der Strömung ausgeschaltet sein („flüssiger Thrombus“, v. *Baumgarten*). Daß bei derartiger Verminderung der physiologischen Blutdurchströmung eine Intimaverdickung einsetzt, ist bekannt (*Marchand*) und durch ausgedehnte Tierversuche erwiesen (*Thoma*, v. *Baumgarten*, *Jores*, *Beneke*, *Pekelharing*). Es ist dabei gleichgültig, ob man diese Intimawucherung mit *Thoma* als Folge einer Änderung in der Randstromgeschwindigkeit auffaßt, ob man mit v. *Baumgarten* darin die Antwort auf einen Entzündungsreiz sieht, ob man mit *Beneke* die Änderung des Gefäßinnendruckes verantwortlich macht, im Sinne von *Ricker* an Einwirkung einer Stase in den *Vasa vasorum* denkt, oder, wie *Gruber*, die Saftstauung im Gewebe als auslösenden Faktor betrachtet.

*Krampf*, ferner *Goecke* hatten diese Deutung der Intimawucherung schon klar herausgearbeitet und *Borchard* und *Sponheimer* hatten wenigstens den typischen Befund der hochgradigen Zusammenziehung der peripher noch offenen Gefäße auf Anpassung an die verminderte Blutzufuhr zurückgeführt. Die Ablehnung dieser Erklärung *Sponheimers* durch *Gruber* beruht wohl auf dem Mißverständnis, die ungewöhnliche Zusammenziehung sei Folge „verlegter venöser Gefäßbahnen, in welche die Arterien ihren Inhalt hinausbefördern müßten“.

Von *Baumgarten* konnte bei seiner Untersuchung des Schicksales doppelt unterbundener Arterienstrecken außer einer Wucherung des Gefäßendothels auch eine von den Unterbindungsstellen und seitlichen Gefäßwandrissen eindringende granulierende Wucherung von Bindegewebe beobachten. Er glaubt, daß diese entzündliche Neubildung innerhalb der Gefäße als spontan pathologischer Prozeß überhaupt der Endarteriitis obliterans zugrunde liege. Dies wurde bei Besprechung der Thrombose schon abgelehnt. Zu betonen ist jedoch, daß in der *Arteria tibialis posterior* häufig umschriebene gefäßhaltige Intimapolster gefunden wurden, die offenbar nicht aus Thrombose entstanden und auch nicht den Organisationsvorgängen nach fibrinoider Nekrose zu vergleichen sind. Für dieses Polster könnte die Erklärung von v. *Baumgarten* wohl zutreffen, zumal die *Arteria femoralis*

verschlossen war, die Tibialis also unter ähnlichen Kreislaufbedingungen stand, wie in *v. Baumgartens* Versuchen.

Will man den Vorgang der Intimawucherung in den peripheren Gefäßen treffend kennzeichnen, so ist zu bedenken, daß es sich bei dieser „kompensatorischen Endarteriitis“ (*Thoma*) nicht um entzündliche, sondern lediglich um *Wachstums- oder Wucherungsvorgänge der Intima* handelt (*Marchand*). Entzündliche Infiltrate fehlten so gut wie ganz; auch *Gruber* hält es für unbefriedigend, die subintimale Wandverdickung „als entzündliche Produkte zu benennen“. Nur in einem seiner Fälle ließen sich „Zellwucherung, ja gelinde entzündliche Erscheinungen“ nachweisen. In Anlehnung an die von *Hueck* gegebene Einteilung der Atheroskleroseformen möchte ich vielmehr die Veränderung in der ersten Gruppe seines Schemas als Intimahyperplasie bei „lokaler Hypotonie“ der Hypertoniesklerose gegenüberstellen.

Es ist nur folgerichtig, daß bei dieser Auffassung ihrer Entstehung in den diffusen Intimawucherungen *nichts für die Thrombangiitis obliterans Typisches* gesehen werden kann, sie vielmehr bei den verschiedensten Erkrankungen, die zu ähnlichen Blutumlaufstörungen führen, angetroffen wird. Nicht nur in Schilderungen der verwandten Periarteriitis nodosa (*Gruber, Paul*) und bei rheumatischen Gefäßschäden (*Klinge und Vaubel*) wird die gleiche Intimaverdickung abgebildet, sondern auch sonst ist ein großer Teil der als „Endarteriitis“ bezeichneten Wucherungsvorgänge nicht als entzündlich, sondern als Anpassungsvorgang an durch das Hauptleiden veränderte Kreislaufbedingungen zu deuten (*Jores*). In Beziehung auf die Spontangangrän erscheint es besonders wichtig festzustellen, daß außer den Gefäßverlegungen durch organische Veränderungen auch die durch Krämpfe bedingten in der Peripherie die gleichen Druckverhältnisse schaffen und damit Anlaß zu Intimawucherungen geben können (vgl. *Grubers* Befunde bei Vasoneurosen). Wird man also, wie häufig in den Amputationsfällen, an untersuchten Gefäßen nur diese vorfinden, so ist eine Entscheidung darüber nicht möglich, welche Art der Gefäßstörung vorliegt. Auch die durch die Untersuchungen *Grubers* in den Vordergrund gerückten ähnlichen Intimaveränderungen bei akuter Kältegangrän wird man als Folge von Spasmen größerer Arterien ansprechen können, deren Bedeutung für die Erfrierung durch *Marchand* und *Rischpler* sichergestellt ist.

In den Versuchen *Rischplers*, der Kälteschäden bis zur völligen Erfrierung fortsetzte, war nicht nur die hochgradige *Vakuolisierung* des Endothels (seine *Tafel 17, Fig. 8*), die ja auch *Gruber* bei akuter Kältegangrän am Menschen bestätigte (vgl. *Schade*), zu beobachten. Er fand nach 2–3 Tagen auch dieselben *vielkernigen Riesenzellen im Endothel* (*Tafel 17, Fig. 11, 12*), wie sie oben beschrieben wurden. Das könnte im Sinne *Grubers* zu der Deutung verleiten, daß hier wie dort eine Reaktion auf Kälteschäden vorliege. Doch wurden solche Riesenzellbildungen auch bei Fällen von Thrombangiitis obliterans gefunden, bei denen in der Vorgeschichte von einer Erfrierung nichts bekannt war. Vereinzelt sah ich sie auch in Vergleichspräparaten anderer Fälle (L.-Nr. 1018/29, 80jähr. ♀, atherosklerotische

Fußgangrän, Riesenzelle im Endothel der Vena femoralis bei Thrombose derselben und Thrombose der Arterie; J.-Nr. 1104/28, 74jähr. ♀, embolische Beinangrän, alte wandständige rekanalisierte Thrombose der Vena femoralis. Riesenzelle im Endothel des Restlumens.) Es wäre gezwungen, dies so zu deuten, daß alle diese unter Beeinträchtigung der Blutversorgung stehenden Extremitäten etwa „stenotherm“ im Sinne *Schades* reagierten, d. h., daß hier bereits Kälteschädigungen auftraten auf Temperaturreize, die normale Gliedmaßen nicht beeinträchtigen. Ich möchte vielmehr in der Vakuolisierung und in der Riesenzellbildung eine dem Endothel eigene *Reaktionsform auf irgendwelche Reize* sehen, z. B. auf die veränderte Blutversorgung. So hat sie *Ghiron* auch nach Abbindung mit Adrenalineinspritzung in die Arterien beobachten können.

### E. Entstehung der Blutaderverschlüsse.

Schon von den älteren deutschen Forschern (*v. Winiwarter*, *Sternberg* u. a.) ist die Bedeutung von Veränderungen der Blutadern hervorgehoben worden. *Buerger* hat 1910 besonders auf die „Thrombophlebitis migrans“ hingewiesen. Er hat auch histologisch in den Venen oft akute Krankheitsstadien angetroffen, und zwar fand er leukocytaire Durchsetzung ihrer Wand (unabhängig von Nekrosen!), ferner miliare Riesenzellherde, die „oft Fibrin (!) oder Massen von zerfallenen Zellen und polynucleären Leukocyten“ einschließen. Offenbar kann sich also in Venen derselbe Vorgang abspielen wie in den kleinen Arterien (vgl. S. 603); auch hier hat das „Fibrin“ eine besondere Bedeutung.

Bei meinen Fällen habe ich nie derartige Granulome in den Blutadern gefunden, wenn auch klinisch die wandernde Venenentzündung oft eine große Rolle spielte (z. B. Fall 2).

Auch ein Probeausschnitt einer Phlebitis migrans vom Unterarm eines Patienten, der oben nicht aufgeführt ist (J.-Nr. 1213/31), zeigte nur einen uncharakteristischen roten Blutpfropf in dem Gefäß, dessen Media zusammengezogen, „hypertrophisch“, und dessen Intima ödematös, verdickt ist.

Die rote Thrombose der Beinvenen (z. B. Fall III) wich von dem sonst bekannten Bild nicht ab. Auch wo sie älter war, ging die Organisation in gewohnter Weise vor sich. Will man annehmen, daß auch diese Thrombosen einem ähnlichen Vorgang ihre Entstehung verdanken wie die in den Arterien, so ist bemerkenswert, daß hier und da zwischen rotem Thrombus und Intimaoberfläche eine feine Fibrinschicht liegt. Die eigenartige Polsterbildung, wie sie dem fibrinoiden Schaden in den Arterien folgt, fehlt jedoch in den Venen. Offenbar ermöglicht die langsame Blutströmung hier viel rascher die Ausbildung einer Thrombose, bevor es zur Gewebswucherung kommt. Die die Klappentaschen ausfüllenden vascularisierten Bindegewebsmassen (Abb. 3, I. Mitt.) sind als organisierte Thromben, nicht als reaktive Intimapolster zu deuten.

Auch aus dem *Alter der Veränderungen* tiefer Beinvenen ließ sich für die klinische und von *Buerger* anatomisch belegte Erfahrung der Selbständigkeit der Blutadererkrankung keine anatomische Unterlage

gewinnen. Eher hatte man den Eindruck, daß trotz ganz alter Verschlüsse der Arterien die Venen an gleicher Stelle noch recht gut durchgängig waren (vgl. Mitt. I, Abb. 3) oder frischere Veränderungen zeigten (Abb. 2). Die Thrombosen bzw. deren Organisationsprodukte sind meist deutlich geschichtet (Abb. 2 und 8) und lassen das in den Venen langsam schubweise erfolgende Fortschreiten der Krankheit zum Unterschied von den in den Arterien größere Strecken schlagartig verschließenden Blutgerinnungen erkennen. Die kleinen Venenäste der Peripherie sind dagegen oft in gleicher Weise durch Füllgewebe verschlossen, wie die zugehörigen Arterien. Die Kanäle des Verschlußgewebes scheinen hier eine größere Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer Blutzirkulation zu haben, als in den Arterien.

Es braucht nur kurz erwähnt zu werden, daß die diffuse Intimawucherung an der Peripherie (vgl. Abschnitt D) in gleicher Weise in Venen wie Arterien angetroffen wird. Dies ist bei der Gleichartigkeit der Kreislaufstörung in Arterien und Venen der Peripherie, wie sie zentralen Arterienverschlüssen folgt, ja auch zu erwarten.

#### F. Deutung des gesamten, anatomischen Bildes.

Es wurde versucht, die „proteusartig wechselnden Erscheinungen“ (Dürck) der Thrombangiitis obliterans zu einem Geschehen zu ordnen und eine Vorstellung vom Wesen der Krankheitsvorgänge zu gewinnen. An Hand eines Schemas (Abb. 3) soll eine Übersicht der Deutungen gegeben werden, die aus den anatomischen Befunden abgeleitet werden konnten.

I. *Primärer Gefäßverschluß*. Die erste Schädigung im Krankheitsverlauf des spontanen Gliedmaßen-Spätbrandes sehe ich in einer *fibrinoiden Nekrose der Intima*, die *multipel* über das Arteriensystem verstreut ist und sich als *Rückfall* im Lauf der Erkrankung immer neu bilden kann.

In den *großen Arterien* ist sie auf einen Teil des Gefäßumfanges beschränkt (Abb. 3, A 1). Hier wird durch sie eine scharf *umschriebene* mächtige *Wucherung der subintimalen Zellschicht* hervorgerufen, die von der Adventitia her mit *Gefäßen versorgt* wird. Der Vorgang verläuft ganz *entsprechend der Endocarditis verrucosa: Endarteriitis*.

In den *kleinen Arterien* schließt sich an den fibrinoiden Schaden meist *sofort Gefäßverschluß*, oft nur durch *reine Fibrinmassen*, an (A, 2). Hier ist das reaktive Granulationsgewebe ausgezeichnet durch *absceßartige Leukocytenhaufen*, später *Langhanssche Riesenzellen* und *Fibroblasten*.

Je größer die endarteriitischen Wucherungen werden, desto mehr kommt es zur *Geschwürsbildung* ihrer Oberfläche, die zur Ablagerung *wandständiger Thromben* veranlagt. Andererseits können die Wucherungen zu völligem *Verschluß großer Arterien* führen (B, 3). Im Anschluß an beides bilden sich über größere Gefäßstrecken ausgedehnte *sekundäre*

*Thrombosen* (B, 4). Diese werden durch *Organisation* in das *kanalisierte Füllgewebe* übergeführt (B, 5). Dabei folgt der *Aufsaugung* der Abbaustoffe

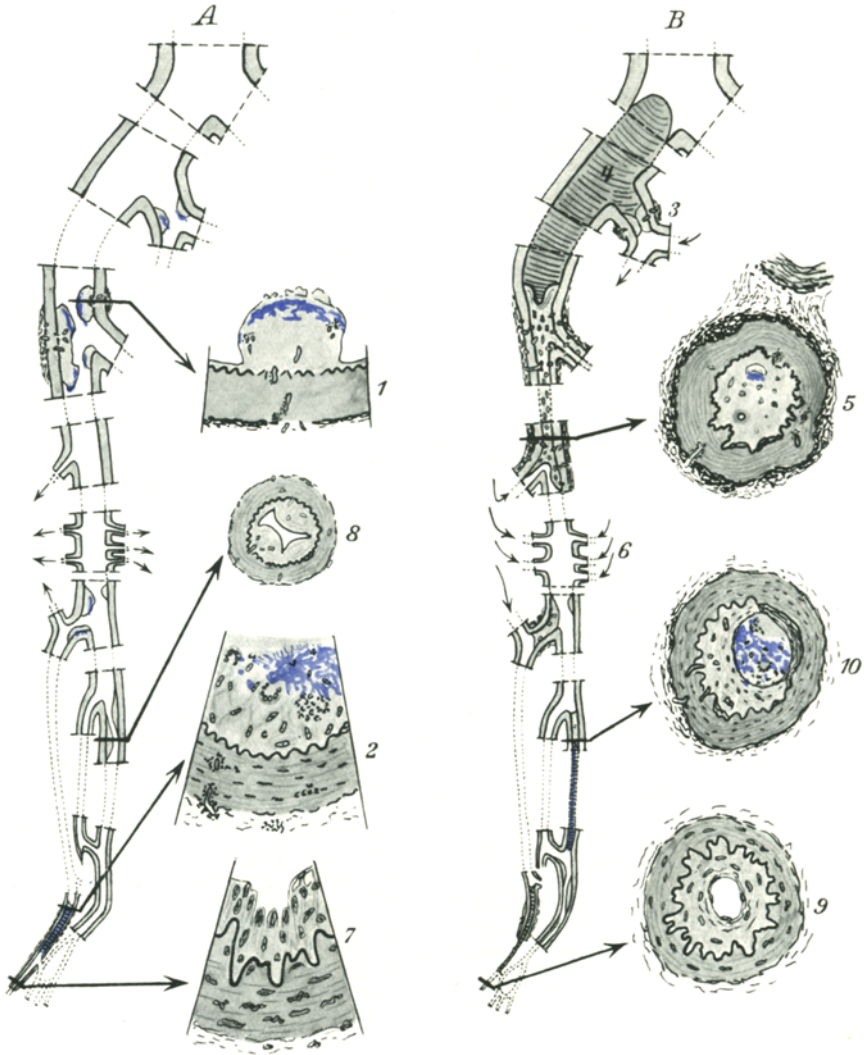


Abb. 3. Schema des Krankheitsablauf in verschiedenen Höhen der Beinschlagader.  
A Anfangsstufe, B Endstufe. Blau: Fibrin und fibrinoide Nekrose.

durch die perivaskulären Lymphbahnen eine entzündliche Reaktion und Fibrose der Adventitia. Nun ist eine Erhaltung der Gliedmaßen nur noch möglich durch *Seitenbahnkreislauf* (B, 6).

II. *Sekundäre Gefäßverengung*: Als Folge der durch Drosselwirkung

der endarteriitischen Wucherungen und der Verschlüsse durch Thromben hervorgerufenen *Beeinträchtigung des Blutkreislaufes* werden die peripheren, noch freien Gefäßstrecken aufs stärkste verengt (B). Es setzt eine *Anpassungswucherung des Endothels* ein (A, 7), die an größeren Arterienästen knotig sein kann (A, 8). Dieses Anpassungswachstum der Intima kann, wenn der zentrale Prozeß abgeschlossen ist, ebenfalls zum Stillstand kommen (B, 9).

III. *Rückfälle*: Die primäre Gefäßverlegung neigt zu immer erneutem *Fortschreiten*: *Thrombosen* setzen sich an alte und neue (B 3) Verschlüsse zentralwärts an (B 4) oder verschließen die durch das Anpassungswachstum in peripheren Strecken übriggelassenen Kanäle (B 10).

IV. *Ausbreitung des Leidens*: Von der gleichen Erkrankung können auch die *Arterien der inneren Organe* (Herz, Gehirn, Nieren, Milz, Magen usw.) befallen werden (mögliche Folge: Infarkte). Damit reiht sich die Thrombangiitis obliterans in die *Allgemeinerkrankungen des Gefäßsystems auf entzündlicher Grundlage* ein (*Tschilikin*). An den kleinsten Arterien der Gliedmaßen und Organe beobachtete Veränderungen im Sinne der Reaktion bei *Periarteriitis nodosa* beweisen weiter diese Zugehörigkeit.

V. *Ausheilung*. Die endarteriitischen Wucherungen der großen Gefäße und der Aorta können unter dem Bild der *Arteriosklerose* ausheilen. Ähnlich sind Sklerosen kleinster Arterien als Endstadien entzündlicher Veränderungen anzusehen. Auch diesen Ausgang hat die Thrombangiitis mit den verwandten Gefäßerkrankungen der *Periarteriitis nodosa* und des Rheumatismus gemeinsam.

Bei Beachtung des gesamten anatomischen Bildes ist anatomisch eine *Abgrenzung* von atherosklerotischen Gefäßverschlüssen, von rheumatischen und periarteriitischen Gefäßerkrankungen und gewöhnlichen Thrombosen möglich. Wenn erst weiteres Beobachtungsmaterial (Sektionsfälle!) vorliegt, wird voraussichtlich eine schärfere Abgrenzung von anatomisch und symptomatisch ähnlichen Krankheitsbildern möglich sein, denen keine primäre Endarteriitis (im Sinne der Endokarditis) zugrundeliegt (Embolien, primäre periphere Thrombosen).

### III. Bemerkungen zur Ätiologie.

Wenn versucht wird, aus den gewonnenen Einblicken in das pathologisch-anatomische Geschehen Rückschlüsse auf die Ursache der Spontangangrän zu ziehen, so muß zuerst betont werden, daß alle eben geschilderten Veränderungen und Verlegungen von Arterien klinisch nicht zu „Krankheit“, zur schwereren Kreislaufschwäche zu führen brauchen. Die Seitenbahnen gleichen bis zu einem gewissen Grade die Ausfälle der Hauptgefäße aus. Die Gesundheit ist jedoch nur eine scheinbare, das Gefäßsystem besitzt nicht mehr die normale Anpassungsfähigkeit an den natürlichen Wechsel der äußeren Lebensbedingungen

(„geschwächte Konstitution“ im Sinne *Aschoffs*, klinisch z. B. Erblassen der Haut beim Hochheben, livide Rötung beim Senken des Beines). Dieses erste Vorläuferstadium (*Leriche*) kann aber unvermittelt in das zweite des Brandes übergehen. Fragt man nach der „Ätiologie der Spontangangrän“, so wird man daher *trennen* müssen *zwischen den die Nekrose auslösenden*, am bereits veränderten Organismus angreifenden *Schädigungen*, und *den Ursachen der* vorher schon lange, oft Jahrzehnte, fast symptomlos bestehenden *Gefäßveränderungen*.

#### A. Die Auslösung des Brandes (zweites Krankheitsstadium).

Wie aus den klinisch im ersten Stadium gefundenen Anzeichen, z. B. der Erythromelie (*Buerger*) hervorgeht, besteht ein Mißverhältnis zwischen dem Blutbedarf und dem durch die Seitenschlagadern ermöglichten Blutzustrom. Die Anpassungsfähigkeit der physiologischen Durchblutung ist vermindert. Jede ihre engen Grenzen übersteigende Leistung kann zur Unfähigkeit, zur Einleitung der Spontangangrän führen. Diese wird also durch *jede* Kreislaufstörung ausgelöst werden können, der Schaden mag allgemein den ganzen Körper betreffen oder auf das kranke Glied beschränkt sein.

Als Beispiel für die erste, wesentlich nach hämodynamischen Gesetzen eintretende Unfähigkeit kann Fall 4 aufgefaßt werden, bei dem ein *Allgemeininfekt* den Lokalbefund derart verschlechterte, daß die Amputation nicht aufzuhalten war. Vielleicht gehören auch manche Fälle von „Spontangangrän“ im vorgerückteren Alter hierher (*Bunge*, vgl. auch *Eloesser*) und kommen dadurch zustande, daß die *verminderte Herzkraft* einen Seitenbahnkreislauf im schon Jahrzehnte vorher erkrankten Gefäßgebiet nicht mehr genügend ermöglicht. (Vgl. S. 18, L.-Nr. 786/29).

Bei atherosklerotischen Gefäßverschlüssen kommt derartiges sicher vor; so bot ein 54 jähr. ♂, der nach eingeklemmtem rechtsseitigen Leistenbruch einer Peritonitis erlag, einen Tag vor dem Tode Erscheinungen, die als Embolie der linken Arteria femoralis aufgefaßt wurden. Die Sektion (L.-Nr. 1915/31) deckte dagegen eine *alte*, völlige Verödung der schwer arteriosklerotischen Arteria femoralis und poplitea auf, an die sich herzwärts ein nur  $\frac{1}{2}$  cm langer Thrombus angesetzt hatte. Die sehr schlechte Herztätigkeit (Puls 140 bei 36,8° Temperatur) ließ das bisher symptomlose Arterienleiden offenbar werden.

In Übereinstimmung damit werden bei Thrombangiitis obliterans Erfolge berichtet von allen therapeutischen Beeinflussungen, die die Durchblutung des Körpers, besonders auch der Hautgefäße, im allgemeinen steigern, z. B. alle Arten der Eiweiß-Reizkörperbehandlung (*Allen* und *Brown* u. a.), Verminderung der Beschwerden durch kleine Alkoholgaben (*Erb*).

Häufiger und bedeutungsvoller für das Eintreten des Brandes sind *unmittelbare Einflüsse auf die Weite der Seitenbahn*. Diese können wieder allgemeiner Natur sein: so könnte die schädigende Wirkung des *Tabakmißbrauchs* (*Erb*, *Goldflam*, *Meyer*, *Silbert*, *Aßmann* u. a., Fälle I, III, 3, 8, 11) ihre Erklärung in dem durch Adrenalin ausschüttung (*Stoormann*) bedingten peripheren Krämpfen, die also auch die Seitenbahnen einengen,

finden. Macht man sich an den Injektionspräparaten von *Horton*, *Lewis* und *Neill* klar, daß diese Bahnen wesentlich das Rete arteriale cutaneum benutzen (Erfolg der örtlichen Wärmebehandlung in Fall 10!), so wird verständlich, daß die auf *Kältereize* allgemein einsetzende Zusammenziehung der Hautgefäße häufig im kranken Gebiet den Gewebstod auslöst (Beginn der Gangrän meist im Herbst, bei naßkalter Witterung [vgl. *Grasmann* u. a.] Fall 3; bei Fall 4 Zehennekrose auf Alkoholumschläge am Unterschenkel, aber auch gleiche Wirkung durch intensive Sonnenbestrahlung: *Handwerck*). Zusammenziehung der Seitenbahnen kann auch *lokal* ausgelöst werden als Reflex auf *geringfügige Traumen*, (Stoß, Fall 5), ferner besonders auf *Entzündungsreize*. *Erb* denkt daran, „daß die Erkrankung der Gefäßwand an sich schon eine größere Reizbarkeit ihrer Wandbestandteile, eine gesteigerte Erregbarkeit ihrer in der Wand liegenden Nerven und Ganglienapparate bedingt“ (zit. nach *Stapf*). *Leriche* hat darauf hingewiesen, daß die thrombotisch verschlossenen und organisierten Gefäßstrecken nicht mehr als „Arterien“, sondern als „Nervenplexus in dauerndem Reizzustand“ (Einmauerung in der veränderten Adventitia) anzusehen sind und daß von diesen Stellen dauernd *reflektorische Krämpfe* der Seitenbahnen angeregt werden.

Es ist ein Beweis seiner Anschauungen, daß er (vgl. auch *Stricker* und *Orban*, ferner *Kappis*) nach Excision der erkrankten Arterienstrecken (Arteria femoralis, Arteria brachialis!) nicht nur thermometrisch und oszillometrisch eine Besserung der Hautdurchblutung nachweisen konnte, sondern daß außer der Beseitigung von Schmerzen auch der drohende Brand jahrelang aufgehalten wurde. Auch die gelegentlich beobachtete Heilwirkung anderer, am Nervensystem vorgenommener Operationen (Sympathektomie nach *Leriche*, die dieser selbst für Endarteriitis obliterans ablehnt, Exstirpation des 2.—4. Lumbalganglions nach *Adson*, *Bauer* und *Winkelbauer*, Wurzeldurchschneidungen) liegt möglicherweise in einer Unterbrechung des Reflexbogens ähnlich ausgelöster Spasmen.

Daß auch für die Lokalisation des eigentlichen Brandes *Spasmen an der Peripherie* die Erklärung abgeben müßten, wie *Kazda* meint, scheint mir *nicht* zwingend nötig. Der Einwand, daß eine Zehengangrän wegen der Blutversorgung *einer* Zehe durch *vier* verschiedene Metatarsalarterien nicht auf mechanischem Gefäßverschluß beruhen könnte, klärt sich leicht: an amputierten Zehen zeigen die Hauptarterien fast stets derartig ausgedehnte *alte* Einengungen und Verschlüsse, daß sie für die Durchblutung meist schon längere Zeit überhaupt nicht mehr wesentlich waren, die Versorgung vielmehr durch das subcutane Arteriennetz erfolgte. Die Nekrose beginnt nun, wenn, oft weit proximal von der Zehe entfernt, die Blutzufuhr der Peripherie erneut gestört wird, und zwar setzt sie an der am schlechtesten versorgten Zehe ein (Fall 7), ferner dort, wo das Verhältnis vom Rete arteriosum zur zu versorgenden Oberfläche am ungünstigsten ist: am Nagelwall, wie der klinischen Erfahrung entspricht. Andererseits können auch Nekrosen an einander zugekehrten Seiten *zweier* Zehen beobachtet werden (Fall 7), wie bei frischem Verschluß der entsprechenden Arteria metatarsae zu erwarten ist.

Es wurde bisher in diesem Abschnitt in den Vordergrund gerückt, daß der Brand im zweiten Krankheitsstadium sich erklären läßt, auch wenn das erste Stadium bis zu einem gewissen Grade stationär geworden



ist, lediglich aus den Änderungen der Blutumlaufbedingungen. In diesem Sinne ist das Auftreten des Brandes nicht eigentlich der *Krankheit* Thrombangiitis obliterans zugehörig, sondern ein *Syndrom* (*Guillaume*), das auch auf andere, zu ähnlichen Gefäßverschlüssen führende Krankheitszustände folgen kann. So wie der klinische Symptomenkomplex des intermittierenden Hinkens bei den verschiedensten Unterbrechungen der Blutzufuhr (traumatisch, embolisch, arteriosklerotisch) bestehen kann, so wird bei irgendwie bedingter Verlegung des Hauptgefäßes auch auf die oben genannten Schädigungen (Kälte, Infekte, Tabak) hin Spontangangrän einsetzen können. Aus der Einheit der die Nekrose auslösenden Faktoren allein wird man also nicht auf die Einheit einer „Krankheit“ schließen dürfen.

Nun kann aber auch der *Krankheitsprozeß der Thrombangiitis obliterans selbst als Rezidiv* fortschreiten und durch Ausschaltung wichtiger, bisher noch durchgängiger Arterienstrecken die Gangrän einleiten. Man wird annehmen müssen, daß auch dieses Aufflackern der Endarteriitis obliterans ähnlich wie der Rückfall einer Endokarditis durch die verschiedensten Überlastungen, so durch Umständen, wie sie oben genannt wurden, ausgelöst wird (Dienstbeschädigungs- und Unfallbegutachtung!).

### B. Die Ursache der Thrombangiitis obliterans (erstes Stadium).

Das Vorläuferstadium des Brandes macht so geringe, unbestimmte Beschwerden, daß es den Kranken nicht zum Arzt führt. Die ursächliche Forschung muß sich wesentlich auf die *Vorgeschichte* stützen.

Bei dem Fehlen objektiver Grundlagen ist so oft das gegenseitige Verhältnis von Ursache und Wirkung nicht zu übersehen, z. B. bei der Frage, ob eine „Erfrierung“ (Fall 3) zu deuten ist als erste Schädigung eines vorher unversehrten Organismus, oder als erstes Insuffizienzsymptom eines bereits geschädigten Gefäßsystems („thermoeretische Reaktion“ nach *Schade*). Nur große Sammelstatistiken, wie die amerikanischen von *Buerger*, *Brown* und *Allen*, können hier weiterhelfen. Und auch diese führen zu Trugschlüssen, wie z. B. dem, daß die Krankheit ausschließlich auf Juden beschränkt sei. Bei der geringen Zahl meiner Fälle soll nur kurz auf die im Schrifttum angeschuldigten Faktoren eingegangen werden, zumal bei einem Teil der untersuchten Amputate zweifelhaft bleiben mußte, ob sie zur Krankheitsgruppe der Thrombangiitis obliterans gehören (vgl. *Grubers* Diskussionsbemerkung zu *Dürk*).

Bis auf das Kind (Fall 10) waren alle Kranke Männer, unter den 16 Fällen kein Jude. Tabakmißbrauch war fünfmal vermerkt, davon nur einmal hochgradig (Fall I). Hier ist zu bedenken, ob das Nicotin die Gefäßveränderungen hervorrief, oder ob die Neigung zum Rauchen Folge der Schmerzen und Schlaflosigkeit (*Allen*) bzw. dem Gefäßleiden gleichgeordneter Ausdruck einer besonderen „nervösen Konstitution“ ist. Auf die Bedeutung von Infekten (bei II, IV, 5, 6; 8 und 9 Lues, 10 Tuberkulose) weisen *Brown* und *Allen* hin. Kälteschäden (2, 3 und 7) spielten nur in einem Teil meiner Fälle eine Rolle. Nach dem im vorigen Abschnitt Gesagten scheint auch hier große Vorsicht in der Beurteilung am Platze zu sein. *Stapf* macht darauf aufmerksam, daß die Kranken oft schon vor dem angeschuldigten Kältrauma Zeichen von Kreislaufstörungen aufwiesen. Von Bedeutung sind hier

die Beobachtungen von *Aminjew*, die fast ein Experiment darstellen: von 61 Arbeiterinnen (!), die 3—30 Jahre im Winter bei Temperaturen bis  $-18^{\circ}$  bzw.  $-21^{\circ}$  arbeiteten, zeigten zwar 36% angiospastische Erscheinungen an den ungeschützt der Kälte ausgesetzten Händen, es wurden aber nur 2 Spontangränfälle beobachtet. Meist liegt zwischen der angeschuldigten Kälteeinwirkung und der Spätangrän eine längere Latenzzeit (vgl. *Schade*). Dies muß davor warnen, die Parallele zum akuten Kältebrand zu eng zu ziehen, wie *Gruber* das möchte. Ein mechanisches Trauma war in Fall 2 und 6 in der Vorgeschichte verzeichnet.

Versucht man aus dem *Krankheitsverlauf* Schlüsse zu ziehen, so ist zu beobachten, daß zwar oft das Leiden an dem Gliede beginnt, das von der ursächlich angeschuldigten Schädlichkeit (Infekt, Kälte, Trauma, Nervenverletzungen usw.) betroffen wurde. Doch schreitet im weiteren Verlauf die Erkrankung auf andere Gliedmaßen, ja auf die inneren Organe fort. Es scheint also, daß *örtliche Schädigungen* zwar die *Erkrankung einleiten*, daß aber *ein den ganzen Organismus betreffender Faktor das Krankwerden erst ermöglicht*.

*Buerger* denkt an eine spezifische Infektion. Bei meinen Fällen waren alle Bakterienfärbungen und Kulturversuche negativ. Die Befunde von *Rabinowitz* (kulturell: bewegliche Stäbchen) und die These von *Eloesser* (Wunddiphtherie) bedürfen sehr der Nachprüfung. Immerhin muß die Möglichkeit einer Infektion durch besondere, bisher nicht nachgewiesene Erreger offengelassen werden.

Geht man von den *Ergebnissen der anatomischen Untersuchung* aus, so ist zu fragen, wie die oft weit herzwärts liegenden Intimapolster der Arterien Folge der angeschuldigten Schädigung der Peripherie sein können. *Goecke* nimmt an, daß schon auf geringe Reize hin bei konstitutioneller Schwäche des Gefäßnervensystems in den Vasa vasorum zentraler Gefäßbezirke ein peristatischer Zustand (*Ricker*) ausgelöst werden kann. Die damit verbundene Flüssigkeitsdurchtränkung der Gefäßwand reize die Intima zur Wucherung. In der Tat wird diese Saftstauung, ähnlich wie bei der Atherosklerose, für die Lokalisation des Prozesses (Gefäßgabeln!) verantwortlich sein. Nun haben aber meine Untersuchungen gezeigt, daß sich als Wucherungsreiz ein anatomisches Substrat aufweisen läßt: die *fibrinoide Nekrose*. Nach *Marchand* darf man annehmen, daß derartige fibrinoide Entartungen des Gewebes Ausdruck einer *starken toxischen oder infektiösen Schädigung* sind. Die Lokalisation des Fibrinoids nahe der Intimaoberfläche zeigt, daß das vorbeiströmende Blut an der Bildung des Gewebsschadens teil hat. Die *fibrinoid entarteten Stellen* sind also *nur Reaktionsorte in einem den ganzen Organismus betreffenden Geschehen*. Der Krankheitsprozeß tritt zwar an der Extremität zuerst in Erscheinung, deren Gefäßnervenapparat durch vorausgegangene Schädigungen anderer Art gelitten hat. Dann können aber alle möglichen anderen Gefäßprovinzen erkranken, wie bei einer allgemein toxischen Schädigung zu erwarten ist. Man braucht sich *nicht* vorzustellen, daß ein *bestimmtes Gift* in diesem Sinn Ursache der Thrombangiitis obliterans ist. Vielmehr läßt die große Ähnlichkeit der anatomischen Befunde bei Thrombangiitis obliterans mit denen bei

Periarteriitis nodosa und den Gefäßveränderungen des Rheumatismus daran denken, daß auch diese Krankheit Ausdruck einer *besonderen Reaktionslage gegen irgendwelche Schädlichkeiten* ist, so wie Gruber es für Periarteriitis nodosa, Klinge für den Rheumatismus annehmen.

Aßmann und Weigelt glauben auf Grund klinischer Symptome (Eosinophilie, Ödeme), an Beziehungen zur Anaphylaxie. Auch anatomisch könnte die Bedeutung des fibrinoiden Gewebsschadens, des Ödems, der Eosinophilie bei Thrombangiitis obliterans einerseits, bei der hyperergischen Entzündung (Rössle) andererseits daran denken lassen. Doch sind alle Fragen über Reaktionen des allergischen Organismus gegen unspezifische Reize — als solche muß man doch Kälte, Trauma usw. ansehen — so ungeklärt (vgl. Tannenbergs und Fischer-Wasels), daß es verfrüht wäre, Theorien darauf aufzubauen. Erwähnenswert erscheinen jedoch in diesem Zusammenhang die Versuche von Dietrich und Schröder, die am sensibilisierten Tier durch Einspritzung *unspezifischer* Eiweißkörper Thrombosen auf dem Boden ähnlicher fibrinoider Abscheidungen an der Gefäßwand erzeugten, wie sie oben beschrieben wurden.

Wenn von der Schule Oppels ein großer Wert auf eine Störung der inneren Sekretion mit Hypercholesterinämie (vgl. meine Fälle II und 2), Hyperglykämie, Adrenalinämie gelegt wird, so ist dem mit Lian zu erwidern, daß die gleichen Veränderungen der Blutzusammensetzung sich bei anderen Arterienleiden auch finden. Anatomisch wurde nichts beobachtet, was für eine primäre Störung der inneren Sekretion spräche. Auch die Bedeutung des Cholesterins im anatomischen Geschehen in den Arterien scheint von sekundärer Bedeutung (Circulus vitiosus), nicht, wie Cavadias meint, primär.

Abschließend soll noch einmal auf die Analogie zur Endocarditis verrucosa hingewiesen werden: auch diese Krankheit wird anatomisch als Reaktionsform auf die verschiedensten Schädlichkeiten gefunden.

### Zusammenfassung.

Ein Teil der Fälle von Spontangangrän beim Jugendlichen beruht anatomisch (vgl. Zusammenfassung S. 611) auf einer *besonderen Reaktionsform der Gefäßintima* auf die verschiedensten Schädlichkeiten. Diese Reaktion verläuft in den größeren Arterien ganz *entsprechend der rekurrierenden Thromboendokarditis*, in den mittleren besteht sie in Fibrinthrombosen mit Bildung riesenzellhaltigen Organisationsgewebes, in den kleinsten gleicht sie der Periarteriitis nodosa. Im weiteren Verlauf schließen sich an diese Veränderungen über große Gefäßstrecken ausgedehnte rote Thrombosen an, die durch Granulationsgewebe ersetzt werden. In den Venen, die auch unabhängig von den Arterien erkranken können, kommt es offenbar sehr rasch zur Thrombose.

Die erste *Lokalisation* der Veränderungen im Gefäßsystem ist *unregelmäßig* unter Bevorzugung der Gefäßteilungsstellen. Sie wird durch äußere Schädigungen, Funktion des Organs usw. beeinflusst, jedoch kann sich der Prozeß unabhängig davon entwickeln und ausgedehnt die *inneren Organe* befallen. Es handelt sich also um eine *Allgemeinerkrankung des Gefäßsystems*. Diese ist verwandt den rheumatischen Gefäßschäden und

der Periarteriitis nodosa. Da im weiteren Verlauf ausgedehnte Thrombosen eine bedeutsame Rolle spielen, erscheint, zumal bei dem der Thromboendokarditis ähnlichen Beginn; der von *Buerger* geprägte Name der „*Thrombangiitis obliterans*“ zutreffend.

Das Leiden führt zu Verschlüssen der Hauptschlagaderstämme, die klinisch in intermittierendem Hinken (auch an inneren Organen) in Erscheinung treten. Alle über die geringe Anpassungsfähigkeit der Seitenbahnen hinausgehenden Beanspruchungen können zum *Rückfall* des Leidens führen und die „Spontangrän“ auslösen.

### Schrifttum.

- Allen, E. and G. Brown:* Erroneous diagnosis of *Raynauds* disease in obliterative vascular disease (Thromboangiitis obliterans). *Amer. J. med. Sci.* **174**, 319, 329 (1927). — *Aminjew, A.:* Veranlagung und Beruf als Ursache für die Entstehung von „spontaner Gangrän“. *Arch. klin. Chir.* **166**, 320 (1931). — *Aschoff, L.:* Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — *Askaniazy, M.:* Die Gefäßveränderungen bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **99**, 333 (1910). — *Äßmann, H.:* Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter. *Klin. Wschr.* **8**, 1342 (1929). — *Bauer, J. u. A. Winkelbauer:* Exstirpation der lumbalen Sympathicusganglien bei einem Fall von Endarteriitis obliterans. *Wien. klin. Wschr.* **43**, 1423 (1930); *Klin. Wschr.* **10**, 235 (1931). — *Baumgarten, P. v.:* Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. München 1925. — *Beneke, R.:* Thrombose in *Marchand-Krehl*. Handbuch für allgemeine Pathologie, Bd. 2, 2. Abt. — *Bier, A.:* *Klin. Wschr.* **9**, 326 (1930); *Zbl. Chir.* **57**, 152 (1930). — *Borchard:* Beiträge zur primären Endarteriitis obliterans. *Dtsch. Z. Chir.* **44**, 131 (1897). — *Borchardt, H.:* Endarterielle Gefäßneubildung. *Virchows Arch.* **259**, 373 (1926). — *Brown, G. and E. Allen:* Thromboangiitis obliterans. Philadelphia 1928. — *Buerger, L.:* Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen bei Thrombangiitis obliterans. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **21**, 353 (1910). The circulatory disturbances of the extremities. Philadelphia and London 1924. — *Bunge:* Zur Pathogenese und Therapie der verschiedenen Formen der Gangrän an den unteren Extremitäten. *Arch. klin. Chir.* **62**, 179 (1900). Zur Pathologie und Therapie der durch Gefäßverschluß bedingten Formen der Extremitätengrän. *Arch. klin. Chir.* **63**, 467 (1901). — *Cavadias, A.:* Les syndromes polyartéritiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **76**, 1055 (1922). Endarteriitis obliterans of the extremities. *Brit. med. J.* **1930 I**, 234. — *Ceelen, W. u. E. v. Redwitz:* Beitrag zur Spontangrän der Extremitäten. *Dtsch. Z. Chir.* **234**, 613 (1931). — *Chlumsky, V.:* Über Phlebitis chronica migrans. *Z. Chir.* **54**, 75 (1927). — *Christeller, E.:* Über die Lokalisation der Periarteriitis nodosa, besonders in den Bauchorganen. *Arch. Verdgsrkh.* **37**, 249 (1926). — *Constam, G.:* Primary involvement of the upper extremities in Thrombangiitis obliterans. *Amer. J. med. Sci.* **174**, 530 (1927). — *Cserna, St.:* Thrombangiitis obliterans. *Verh. 42. Kongr. inn. Med.* **1930**, 344. — *Damblé, K.:* Beitrag zur Pathologie der Periarteriitis nodosa. *Beitr. path. Anat.* **85**, 619 (1930). — *Dawydowskie, J.:* Die pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers. *Erg. Path.* **20**, 2, 1, 723 (1923). — *Dietrich, A.:* Thrombopathie mit parietaler Herzthrombose. *Virchows Arch.* **254**, 830 (1925). Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie. *Klin. Wschr.* **10**, 54 (1931). — *Dietrich, K.:* Beiträge zur Pathologie der Arterien des Menschen. *Virchows Arch.* **274**, 452 (1929). —

*Dietrich, A. u. K. Schröder*: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virchows Arch.* **274**, 425 (1930). — *Dimitrijew*: Zur Frage der Bedeutung der Nebennieren in der Pathogenese der Gangraena spontanea. *Zbl. Chir.* **52**, 1081 (1925). — *Doppler, K.*: Zur Pathogenese und Therapie der angiospastischen Diathese der Extremitätengefäße. *Med. Klin.* **26**, 158 (1930). — *Dürck, H.*: Die sog. „Thrombangiitis obliterans“ im Rahmen der infektiös-toxischen Gefäßentzündungen. *Verh. dtsh. path. Ges.* **25**, 272 (1930). Die Periarteriitis nodosa im Rahmen der Allgemeininfektion. *Münch. med. Wschr.* **78**, 173 (1931). Über pathologisch-anatomische Grundlagen plötzlicher Todesfälle. *Münch. med. Wschr.* **78**, 627 (1931). — *Eloesser, L.*: Einige Bemerkungen über den arteriosklerotischen und über den thromboarteriitischen Brand. *Dtsch. Z. Chir.* **189**, 95 (1925). — *Erb, W.*: Über das intermittierende Hinken und andere nervöse Störungen infolge von Gefäßerkrankungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **13**, 1 (1898). Klinische Beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. *Münch. med. Wschr.* **57**, 1105, 1184 (1910); **58**, 2487 (1911). — *Ewald, W.*: Zur Morphologie der Immunitätsreaktionen mit besonderer Berücksichtigung des Gefäßendothels. *Beitr. path. Anat.* **83**, 681 (1929). — *Ferrannini, A.*: Konstitutionelle Angiohypotonie und chronische idiopathische arterielle Hypotension. *Z. Kreislaufforschg* **23**, 547 (1931). — *Fischer-Wasels, B. u. R. Jaffé*: Arteriosklerose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Teil, S. 1088. Berlin 1927. — *Friedmann*: Ein Fall von obliterierender Endarteriitis. *Klin. Wschr.* **10**, 382 (1931). — *Ghiron, V.*: La tromboangioite oblitérante. *Arch. ital. Chir.* **23**, 227 (1929). — *Gloor, H.*: Kurze neue Beiträge und Bemerkungen zur Periarteriitis nodosa. *Zbl. Path.* **37**, 337 (1926). — *Goecke, H.*: Zur Entstehung der Endarteriitis obliterans. *Virchows Arch.* **266**, 609 (1927). — *Goldflam*: Zur Frage des intermittierenden Hinkens. *Neur. Zbl.* **29**, 2 (1910). — *Goldstein, J.*: Zur Klinik und Diagnostik der Periarteriitis nodosa. *Wien. Arch. inn. Med.* **21**, 255 (1931). — *Gräff, S.*: Pathologische Anatomie und Histologie des Rheumatismus infectiosus. Rheumaprobleme. Leipzig 1929. — *Grasmann, M.*: Über die Spontangangrän der Extremitäten Jugendlicher. *Münch. med. Wschr.* **75**, 1679 (1928). — *Gruber, G. B.*: Kasuistik und Kritik der Periarteriitis nodosa. *Zbl. Herzkrkh.* **18**, 145 (1926). Zur *Buergerschen* Thrombangiitis obliterans. *Verh. dtsh. path. Ges.* **24**, 290 (1929). Endarteriitis obliterans und Kältebrand. *Beitr. path. Anat.* **84**, 155 (1930). Vorweisungen zur speziellen Pathologie der Gefäße bei Vasoneurosen. *Zbl. Path.* **50**, 390 (1931). Über den Brand der Gliedmaßen und seine Genese. *Dtsch. med. Wschr.* **57**, 85 (1931). Gefäßstörung und Gangrän. *Z. Kreislaufforschg* **23**, 537 (1931). — *Guillaume, A. C.*: Les lésions artério-phlébitiques des artérites oblitérantes juvéniles des membres et la soi-disant maladie de *Buerger*. *Ann. d'Anat. path.* **4**, 550 (1927). La maladie de *Buerger* et l'artérite juvénile ne semblent être qu'une seule et même affection. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **51**, 329 (1927); *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **51**, 611 (1927). A propos de la prétendue maladie de *Buerger*, thromboangéite oblitérante ou artérite juvénile? *Ann. d'Anat. path.* **8**, 277, 616 (1931). — *Haga*: Über spontane Gangrän. *Virchows Arch.* **152**, 26 (1898). — *Haller*: Ungeklärte Formen von Spontangangrän an der unteren Extremität. *Münch. med. Wschr.* **76**, 100 (1929). — *Handwerck, C.*: Extremitätengangrän Jugendlicher. *Münch. med. Wschr.* **75**, 1960 (1928). — *Handwerck, C. u. H. Dürck*: Extremitätengangrän jugendlicher Individuen und deren anatomische Grundlagen. *Münch. med. Wschr.* **75**, 200 (1928). — *Harbitz, F.*: Über Arteriitiden unbekannter Art, namentlich im Hinblick auf ihre Verwandtschaft mit derluetischen Arteriitis und Periarteriitis nodosa. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **1921**, Nr 9. *Ref. Zbl. Herzkrkh.* **14**, 59 (1922). — *Herzberg, B.*: Das praktische Resultat der Nebennierenexstirpation bei der sog. Spontangangrän nach den Angaben von 110 Fällen russischer Chirurgen. *Arch. klin. Chir.* **143**, 125 (1926). — *Hortón*: Zit. nach *Brown u. Allen*. — *Hueck, W.*: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med.*

Wschr. 67, 535, 573 606 (1920). — *Huguenen, R., G. Albot et S. Moldovan*: A propos de deux cas de thrombo-angéite oblitérante chez des sujets non israélites. Ann. d'Anat. path. 8, 176 (1931). — *Kahler, H.*: Über Endarteriitis und Periarteriitis. Wien. klin. Wschr. 43, 1588 (1930); 44, 99, 139 (1930). — *Kappis, M.*: Über Ergebnisse konservativer Behandlung bei Gliedbrand im jugendlichen und mittleren Alter. Chirurg. 3, 684 (1931). — *Kazda, F.*: Über Spontangangrän an den unteren Extremitäten. Dtsch. Z. Chir. 187, 86 (1924). — *Klinge, F. u. E. Vaubel*: Die Gefäße beim Rheumatismus, insbesondere die „Aortitis rheumatica“ mit Betrachtungen zur Ätiologie des fieberhaften Rheumatismus vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Virchows Arch. 281, 701 (1931). — *Königer*: Histologische Untersuchungen über Endokarditis. Arb. path. Inst. Leipzig 1, 2 (1903). — *Koyano, K.*: A clinical study of one hundred and twenty cases of Thrombangiitis obliterans among the Japanese. Acta Scholae med. Kioto 4, 498 (1922); 5, 353 (1923). — *Krampf, Fr.*: Beiträge zur spontanen Extremitätennekrose und zur Frage der Endarteriitis obliterans. Dtsch. Z. Chir. 173, 387 (1922). — *Krompecher, St.*: Teleangiostenose, die morphologische Grundlage der „juvenilen“ oder „spontanen“ Gangränen, Arteriosclerosis renum und Scleroderma. Beitr. path. Anat. 85, 647 (1930). — *Le Fillière, G. et Mercier-Vinard*: Maladie de Buerger, Amputation et examen histologique. Ann. d'Anat. path. 5, 819 (1928). — *Leriche, R.*: Mécanisme des troubles consécutifs aux oblitérations artérielles spontanées, d'origine artérielle en dehors de l'athérome. Lyon chir. 22, 69, 521 (1925). — *Leriche, R. and P. Stricker*: Observations on juvenile obliterating arteriitis: Results of treatment by arteriectomy and epinephrectomy. Brit. J. Surg. 16, 500 (1929). — *Lewis, D.*: Spontaneous gangrene of the extremities. Arch. Surg. 15, 613 (1927). — *Lewis, D. and F. Reichert*: The collateral circulation in Thrombangiitis obliterans. J. amer. med. Assoc. 87, 302 (1926). — *Lian, C., Gilbert-Dreyfus et P. Puech*: Du spasme et de l'oblitération en étages dans les nécroses par artérite incomplètement oblitérante. Bull. Soc. méd. Hop. Paris III, 51, 269 (1927). — *Lian, C., P. Puech et O. Viau*: De l'étiologie des artérites oblitérantes des membres inférieures se traduisant par la claudication intermittente. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III 51, 534 (1927). — *Löwenstein, K.*: Über Thromboarteriitis pulmonalis. Frankf. Z. Path. 27, 226 (1922). — *McGregor, A. Lee and F. Simson*: Thrombangiitis obliterans. Brit. J. Surg. 16, 539 (1929). — *Marchand, F.*: Arterien in Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., Bd. 1, S. 768. Das fibrinöse Exsudat in *Krehl-Marchand*. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, 1. Abt. Leipzig 1924. — *Marcus, H.*: Studie über die symmetrische Gangrän. Acta med. scand. (Stockh.) 51, 19 u. 54, 413 (1921). — *Meyer, W.*: Intermittent claudication (Thrombangiitis obliterans) involving the intestinal tract. J. amer. med. Assoc. 83, 1414 (1924). — *Nägelsbach, E.*: Die Entstehung der Kältegangrän. Dtsch. Z. Chir. 160, 205 (1920). — *Neill, T.*: Ligation of the femoral artery below the origin of the profunda femoris in the treatment of Endoarteriitis obliterans of the leg. Ann. Surg. 86, 425 (1927). — *Neubürger, K.*: Zur Anatomie der peripheren Gefäßstörungen. Klin. Wschr. 10, 577, (1931). — *Neumann*: Thrombangiitis obliterans. Arch. klin. Chir. 159, 352 (1930). — *Niemeyer, R.*: Über primäre Endarteriitis obliterans der Extremitäten. Zbl. Herzkrkh. 13, 273 (1921). — *Nordmann, M. u. H. Reuys*: Thrombose der Extremitätenarterien mit Gangrän der Beine. Z. Kreislaufforsch. 21, 103 (1929). — *Nordmeyer, N.*: Über die Regeln, welche die Ablagerungen der Infiltrate in den einzelnen arteriellen Gefäßprovinzen bei der Atherosklerose beherrschen. Beitr. path. Anat. 86, 149 (1931). — *Oppel*: Die Raynaudsche Krankheit als Hyperadrenalinämia. Arch. klin. Chir. 149, 301, (1928). — *Pagel, W.*: Über ausgedehnte Xanthomzellablagerungen in organisierten Pfröpfen der Lungenschlagadern. Virchows Arch. 258, 414 (1925). — *Painter, C.*: Thrombangiitis obliterans. New England J. med. 199, 13 (1928). — *Paul, F.*: Zur Histogenese der „Periarteriitis nodosa“ und ihre Stellung im System der Gefäß-erkrankungen. Krkh.forsch. 5, 192 (1927). — *Perla*: An analysis of forty one

cases of Thrombangiitis obliterans with a report of a case involving the coronaries and the aorta. Surg. etc. **41**, 21 (1925). — *Pickert-Menke, H.*: Über einen Fall von Periarteriitis nodosa. Frankf. Z. Path. **23**, 313 (1920). — *Rabinowitz, H.*: Experiments on the infectious origin of Thrombangiitis obliterans and the isolation of a specific organism from the blood stream. Surg. etc. **37**, 353 (1923). — *Ravault, P.*: Les thromboses oblitérantes primitives des artères des membres. Arch. franco-belg. Chir. **1926**, 473. — *Rechtmann, A.*: Thrombangiitis obliterans. Med. J. anat. rec. **129**, 367 (1929). — *Rischpler, A.*: Über die histologischen Veränderungen nach Erfrierung. Beitr. path. Anat. **28**, 541 (1900). — *Schade, H.*: Wärme. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, 392 (1926). — *Schlesinger, H.*: Die Prognose der Thrombangiitis obliterans. Klin. Wschr. **9**, 2112 (1930). — *Schultz, A.*: Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung. Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — *Schum:* Beitrag zur Kenntnis des Jugendbrandes. Chirurg. **1**, 1062 (1929). Diskussion. Zbl. Chir. **57**, 151 (1930). — *Sebert, F.*: Über intermittierendes Hinken mit Gangränfolge bei Jugendlichen. Münch. med. Wschr. **75**, 1551 (1928). — *Seemann, G.*: Über das Schicksal des ins Blut eingeführten Cholesterin. Beitr. path. Anat. **83**, 705 (1930). — *Semsroth, K. u. R. Koch:* Über Gefäßläsionen bei Allgemeininfektionen. Krkh.forsch. **8**, 191 (1930). — *Siegmund, H.*: Über einige Reaktionen der Gefäßwand und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. dtsh. path. Ges. **20**, 260 (1925). — *Sponheimer, K.*: Zur Frage der anatomischen Grundlagen der Spontangangrän. Beitr. path. Anat. **82**, 122 (1929). — *Stapf, A.*: Spontane Extremitätengangrän in jüngerem Lebensalter. Arch. klin. Chir. **158**, 297 (1930). — *Sternberg, K.*: Endarteriitis und Endophlebitis obliterans und ihr Verhältnis zur Spontangangrän. Virchows Arch. **161**, 199 (1900). — *Stricker, P. et F. Orban:* Recherches expérimentals sur la thrombose artérielle, les artérites, la gangrène et sur la valeur comparée des ligatures artérielles et des artériectomies. J. de Chir. **36**, 697 (1930). — *Tannenberg, J. u. B. Fischer-Wasels:* Die lokalen Kreislaufstörungen. Handbuch normaler und pathologischer Physiologie, Bd. 7, H. 2. Berlin 1927. — *Telford, E. and J. Stopford:* Thrombangiitis obliterans. Brit. med. J. **2**, 1035 (1924). — *Todyo, T.*: Beitrag zur Pathogenese der sog. spontanen Gangrän. Arch. klin. Chir. **97**, 640 (1912). — *Tschilikin, W.*: Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der kardiovaskulären Form von chronischer Sepsis. Krkh.forsch. **8**, 443 (1930). — *Versé, M.*: Periarteriitis nodosa und Arteriitis syphilitica cerebialis. Beitr. path. Anat. **40**, 409 (1907). — *Weber, F.*: Return of pulsation in the Thrombangiitis obliterans. Brit. med. J. **1924**, 2. Tl., 52. — *Weber, F., H. Rast and O. Lutterotti:* Thrombangiitis obliterans in non-hebrew subjects. Brit. med. J. **1930**, 2. Tl., 279. — *Weiß, E.*: Untersuchungen über die Spontangangrän der Extremitäten und ihre Abhängigkeit von Gefäßerkrankungen. Dtsch. Z. Chir. **40**, 1 (1895). — *Winuarter, F. v.*: Über eine eigentümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fußes. Arch. klin. Chir. **23**, 202 (1878). — *Winterstein, O.*: Über Gefäßverletzungen mit Beiträgen zum traumatischen Arterienspasmus und zur „traumatischen“ Thrombose der Vena subclavia. Schweiz. med. Wschr. **6**, 360 (1925). — *Zinslerling, W.*: Über die Verfettung der Thromben des Herzens und der Aorta. Virchows Arch. **258**, 165 (1925). — *Zoege-Manteuffel, W. v.*: Über angiosklerotische Gangrän. Arch. klin. Chir. **42**, 569 (1891). Über Arteriosklerose und Rheumatismus an den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. **45**, 221 (1893). Über die Wirkung der Kälte auf einige Körpergewebe. Zbl. Chir. **29**, 65 (1902).