

(Aus dem pathologisch-histologischen Laboratorium der Klinik für Nervenkrankheiten der mil.-med. Akademie in Leningrad [Leiter: Prof. Dr. B. Doinikow].)

Histologische Veränderungen der peripheren Nerven bei Spontangrän.

Von

D. I. Pančenko.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. November 1940.)

Charakteristisch für die moderne Art des Studiums der Spontangrän ist der allmähliche Übergang von der morphologischen zur klinisch-morphologischen Richtung. Im Lauf der letzten Jahrzehnte waren die zahlreichen Arbeiten der Morphologen hauptsächlich dem Studium der Gefäßveränderungen in den Extremitäten gewidmet. Erklären läßt sich dies damit, daß das Amputationsmaterial, an welchem die Beobachtungen meist vorgenommen wurden, zu den weit vorgeschrittenen Fällen gehört, bei denen bereits makroskopisch Gefäßveränderungen in die Augen fallen. Dies ist offenbar auch die Ursache, daß jahrzehntelang der Zustand der peripheren Nerven von den Untersuchern nicht genügend eingeschätzt wurde. Seit den Zeiten von *Winiwarter* hält sich im Schrifttum die Vorstellung von einer Folge der pathologischen Vorgänge bei der Spontangrän, die sich in folgendes Schema zusammenfassen lassen: Erkrankung der Gefäße — Ischämie — Spontangrän; was die Widersprüche anbetrifft, so handelt es sich da hauptsächlich um die Frage über die Art der Veränderungen der Gefäßwand und ihrer Rolle in der Pathogenese der Spontangrän (*Winiwarter*, *Manteuffel*, *Gubarjow*, *Oppel*, *Bürger*). Die Schlußfolgerungen, zu denen solche Beobachtungen führten, können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Die Ursache der Spontangrän ist in einer Erkrankung der Gefäße zu suchen.
2. Die zuweilen vorkommenden Veränderungen in den peripheren Nerven gehören zu den sekundären Erscheinungen.

Das Hauptverdienst dieser Untersucher liegt darin, daß sie auf das genaueste das Bild der histopathologischen Veränderungen der Blutgefäße in den amputierten Extremitäten geschildert haben.

Ist aber das der vorgangränösen Periode eigentümliche klinische Bild bloß durch die Ischämie zu erklären? Es gibt eine Reihe klinischer Befunde, die es gestatten, diese Frage mit einem Nein zu beantworten. Hier erinnern wir vor allem an die Symptome von seiten der peripheren Nerven (symptomatische Ischialgie, beständige Schmerzen und Schmerzhaftigkeit

bei Druck entlang den Nervenstämmen), deren Auftreten oft den objektiven Störungen in den entsprechenden Arterien vorangehen. Wie bereits erwähnt, lassen solche vorgangränöse Formen keinerlei Zweifel bestehen, daß es sich in diesen Fällen um eine Beteiligung der peripheren Nerven handelt und daß hier die initialen klinischen Erscheinungen in Form von symptomatischer Ischias das Krankheitsbild eröffnen. Es steht zudem fest, daß solche akute Symptome einer Erkrankung der peripheren Nerven allmählich erlöschen und von Gefäßsymptomen abgelöst werden. Beim Eintritt des typischen intermittierenden Hinkens flauen die Symptome der Neuritis ab. Es handelt sich also in diesen Fällen um solche Formen der obliterierenden Endarteriitis, in denen klinisch die Symptome von seiten des peripheren Nervensystems vorangehen.

Die Voraussetzung eines ischämischen Ursprungs der Schmerzen, die als Erklärung für die Schmerzempfindungen beim intermittierenden Hinken dient, genügt also nicht, um die Schmerzen bei der symptomatischen Ischias zu erklären. Wir erinnern hier noch an ein anderes, diesem verwandtes Symptom, das in einer großen Mehrzahl der Fälle in der vorgangränösen Periode zu finden ist: der Druck auf das Gefäßnervenbündel in der Wade der betreffenden Extremität ruft heftige Schmerzen hervor, während ein Zusammenpressen der Waden viel weniger schmerzhaft erscheint.

Der an der Peripherie der Extremität entstehende Schmerz kann reflektorisch ergänzend eine spastische Verengung der Gefäße des betreffenden Gebiets, darunter auch der neugebildeten kollateralen Bahnen hervorrufen. Auch kann er einen Gefäßspasmus an der kontralateralen Seite hervorbringen.

Es gibt einen allmählichen Übergang von den Störungen der Gefäßinnervation zu den morphologischen Veränderungen der Gefäßwände. Sowohl die anwachsenden morphologischen, als auch die funktionellen Störungen können Veränderungen und Steigerung der Schmerzen herbeiführen.

Bereits früher hatten wir eine Einwirkung des Prozesses an einer Extremität auf die Entstehung von Schmerzen an der anderen festgestellt. Wir hatten die Vermutung ausgesprochen, daß es sich hier um eine primäre Affektion der peripheren Nervenapparate handle, welche im akuten Anfangsstadium heftige Schmerzen und funktionelle Störungen der Gefäßinnervation hervorrufen. Auf solche mehr oder weniger andauernde Funktionsstörungen reagiert das Gefäßsystem, *bei Vorliegen einer unnormalen Reaktivität und Empfindlichkeit*, in Form von Strukturveränderungen, welche fernerhin, selbständig geworden, sich unabhängig vom primären Vorgang weiterentwickeln. Unsere Beobachtungen gestatten uns, das Vorhandensein im Gefäßsystem eines allmählichen Übergangs von funktionellen zu morphologischen Störungen anzunehmen. Mehr noch — die infolge der Funktionsstörung in den Gefäßen zustande

gekommenen morphologischen Veränderungen können selbständige Bedeutung gewinnen und sich unabhängig von den sie bedingenden Ursachen weiterentwickeln. Freilich kann eine selbständig gewordene Erkrankung der Gefäßwand wiederum sekundäre Störungen im Nerven vom Typus einer ischämischen Neuritis hervorrufen. Wir kommen also zu dem Schluß, daß das bekannte Schema (Gefäßstörung-Ischämie-Spontangangrän) nicht immer genügt, um die Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der beobachteten klinischen Erscheinungen zu erklären. Die Dynamik des Krankheitsprozesses erfordert eine Erweiterung der Grenzen solcher eng-anatomischen Vorstellungen. Es hat sich erwiesen, daß eine ganze Reihe früher festgewurzelter Ansichten auf die Spontangangrän einer Revidierung, Korrektur und Ergänzung bedürfen. Zu solchen festgewurzelten schematischen Sätzen gehört unter anderem die Vorstellung, als seien die histopathologischen Störungen in den peripheren Nerven unter allen Umständen als sekundär zu betrachten, d. h. als hinge eine Erkrankung der Nerven vom primären Prozeß in den Gefäßen der Extremität ab. Wenn man von der Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes in der vorgangränösen Periode absieht, so kann man sich mit dieser Vorstellung vielleicht einverstanden erklären. Tatsächlich ergeben sowohl die klinischen, als auch die anatomischen Befunde abgeschlossener Formen ein ziemlich gleichmäßiges Bild, in dem die Gefäßveränderungen in den Vordergrund treten; indessen darf dieser Umstand nicht als genügende Grundlage gelten, um den Zustand der peripheren Nerven in den Schatten zu stellen.

Weiterhin entsteht die Frage, welche Schlüsse auf Grund eines Vergleiches des morphologischen Materials abgeschlossener Formen mit den klinischen Angaben vorgangränöser Zustände gezogen werden können. Bevor wir diese Frage beantworten, möchten wir eine Darlegung unserer eigenen histopathologischen Untersuchungen vorausschicken, sowie einige Schrifttumsangaben.

Für unsere histopathologischen Untersuchungen wurde uns das Material wegen Spontangangrän amputierter Extremitäten liebenswürdig zur Verfügung gestellt von der chirurgischen Abteilung des Metschnikoff-Hospitals (Prof. *W. M. Nasarow*), der chirurgischen Klinik des staatlichen Instituts für ärztliche Fortbildung (Prof. *N. N. Samarin*), dem Institut für Neurochirurgie (Prof. *A. G. Molotkow*) und dem Prothesierungsinstitut (Prof. *E. Osten-Sacken*). Fast alle Fälle waren vor der Amputation von uns klinisch beobachtet worden. Unser Material betrug 15 Fälle.

Die Präparierung der Extremitäten wurde möglichst unmittelbar nach der Amputation vorgenommen. Wir untersuchten 1: alle Hauptgefäßnervenbündel der Extremität; 2. Muskel- und Hautnervenästchen; 3. einzelne Muskeln. Die Nerven- und Gefäßbündel wurden an verschiedenen Niveaus entnommen, so daß die wichtigsten Gefäßäste und die

Nervenstämme zumindest an drei Niveaus ihres Verlaufs untersucht wurden.

Fall 1. Pat. S., 38 Jahre alt, Bauer, aufgenommen 24. 1. 36.

Aufnahmediagnose: Spontangängrän. Klagen über heftige Schmerzen im rechten Fuß. Den Beginn der Krankheit datiert Pat. auf das Jahr 1921 zurück, als die Schmerzen in den Waden und den Füßen ihren Anfang nahmen. Alle 100—150 Schritte mußte der Kranke stehen bleiben und war erst nach 1—5 Min. wieder imstande zu gehen. 1927 zeigte sich an der linken unteren Extremität ein kleines Geschwür, das heftig schmerzte. Im gleichen Jahr wurde ihm die linke untere Extremität nach *Grilli* wegen Spontangängrän abgenommen. Im Jahr 1927 trat auch an der rechten unteren Extremität ein Geschwürchen auf, welches einer physiotherapeutischen Behandlung bald wich. 1935 trat eine heftige Steigerung der Schmerzen in der rechten unteren Extremität ein, bald zeigte sich ein kleines Geschwür von der Größe eines 10-Pfennigstückes an der Basis der großen Zehe. Dem Pat. wurden intravenöse Injektionen einer 5%-igen Kochsalzlösung verordnet. Wegen der starken Schmerzen und Nichtverheilens des Geschwürs wurde die V. femoralis unterbunden, worauf eine starke Verschlimmerung eintrat.

Unter den nächsten Anverwandten keine Geistes- oder Nervenkrankte. Pat. ist verheiratet, hat zwei gesunde Kinder. Während des Krieges 1914—18 an der Front. Um diese Zeit war er starken Abkühlungen ausgesetzt. In polnischer Gefangenschaft verbrachte er einen Winter in einer ungeheizten Holzbaracke und hungerte: er hatte dabei schwere Arbeit zu verrichten. Lues negiert er, raucht wenig.

Objektiv: Von seiten der inneren Organe entspricht alles, bis auf eine geringe Dämpfung der Herztöne, der Norm. Die Sehnenreflexe an den oberen Extremitäten von mittlerer Höhe, gleichmäßig. An der rechten unteren Extremität sind die Sehnenreflexe lebhaft. Starker Schmerz bei Druck auf die Nervenstämme dieser Extremität. Puls bloß an der A. femoralis tastbar. Der Fuß ist, besonders an der großen Zehe, etwas ödematös. Am Innenrand des rechten Fußes an der Basis der großen Zehe — oben erwähntes Geschwür. Der Grund und die Wände des Geschwürs sind eitrig-grau, die Haut um diese rotbraun.

Am 8. 3. 38 Amputation nach *Grilli*, um 13 Uhr 20 Min. Das Material wurde um 16 Uhr 15 Min. entnommen.

Unterschenkel und Fuß der amputierten Extremität ödematös. Die Hautdecken dieser Teile, mit Ausnahme der großen Zehe, blaß. Die Zehe ist blau-rot gefärbt. Die Mm. gastrocnemii sind sehr schlaff, haben die Farbe von gekochtem Fleisch und reißen leicht. Die A. tibialis post. ist thrombosiert, ihre Gefäße und Nerven in einen gemeinsamen Strang verbacken; infolgedessen ist die Herauspräparierung des Nerven oder der Arterie nur mit dem Skalpell, und da sogar nur mit Mühe, möglich.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden folgende Gefäße und Nerven entnommen: N. tibialis und A. tibialis post., N. cutan. surae med. und V. saphena parva, N. suralis, N. saphenus, N. peroneus comm., N. peroneus prof., N. cutan. dors. ped. lat., N. cutan. dors. ped. med., N. cutan. dors. intermed. ped., N. plant. lat., A. tibialis ant., A. plant. lat., A. plant. med.

Es wird hier zunächst das allgemeine Bild der pathohistologischen Veränderungen in bezug auf Charakter und topographische Verteilung längs den Nervenstämmen und ihrer Äste gebracht. Bei der Untersuchung der Nerventeile auf verschiedenen Niveaus ihres Verlaufs, die nach *Weigert* und *Marchi* zur Feststellung des Zustandes der Markfasern bearbeitet worden waren, dann nach *Nissl* und *van Gieson* — zur Feststellung der Veränderungen des Stromas — der *Schwannschen* Elemente und des gefäßbindegewebigen Apparates, bemerken wir bereits bei geringen Vergrößerungen folgendes: 1. eine bedeutende Verödung der Nervenstämme an

Markfasern; 2. das Vorliegen von reaktiven Veränderungen entzündlichen Charakters in sämtlichen drei bindegewebigen Hüllen der Nervenstämme, hauptsächlich aber in den äußeren Hüllen, und 3. eine starke Hyperplasie des Bindegewebes, ebenfalls vornehmlich im Gebiet der genannten Hüllen. Dabei ist — ohne vorläufig auf Einzelheiten einzugehen — zu vermerken, daß die erwähnten Veränderungen sich in distaler Richtung im Verlauf der Nervenstämme und ihrer Äste steigern.

Weigert-Präparate (Abb. 1.) zeigen, daß die Markfasern nicht nur gelichtet sind, sondern auch das Kaliber der Mehrzahl der vorhandenen Fasern geringer ist, als normalerweise: die Zahl der dicken Fasern ist bedeutend verringert, die erhalten gebliebenen haben ungleichmäßige Umrisse und enthalten oft Markschollen.

Dabei verteilen sich derartige Veränderungen ungleichmäßig sowohl in den einzelnen Bündeln der Nervenstämme, als auch im Verlauf der einzelnen Nerven. Wie bereits gesagt, steigern sich die Veränderungen in distaler Richtung und erreichen ihren Höhepunkt in den Fußnerven. Hier sieht man gleichzeitig mit einer starken Lichtung und Verdünnung der Markfasern



Abb. 1. Bedeutende Verödung an Markfasern der Bündel des Nervenstamms (N. tibialis). Färbung nach *Weigert*.

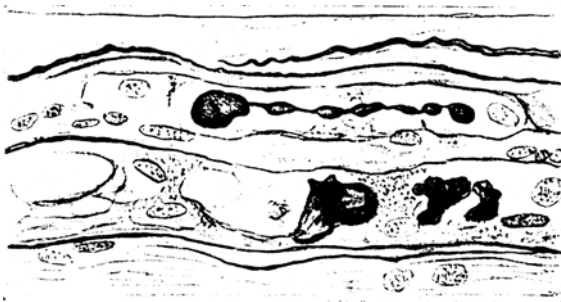


Abb. 2. Markfasern im Zustand der *Waller*schen Degeneration (Imprägnierung nach *Cajal*).

eine bedeutende Menge dieser Fasern in den verschiedenen Phasen der *Waller*schen Degeneration (Abb. 2). In den distalen Abschnitten finden sich nekrotische Veränderungen der Nerven.

An *Marchi*-Präparaten zeigt sich eine bedeutende Anzahl schwarzgefärbter Schollen von verschiedener Größe in den erhalten gebliebenen Markfasern; der Größe nach gehören die meisten zu den *Elzholz*schen Körperchen; daneben erscheinen

auch Fasern in den verschiedensten Stadien der *Waller'schen Degeneration*, bis zu den frühesten; dies weist darauf hin, daß die schweren degenerativen Veränderungen bis zum Zeitpunkt der Amputation im Fortschreiten begriffen waren. Es ist hervorzuheben, daß auch diese frischen Veränderungen weitaus nicht gleichmäßig im Nervenquerschnitt verteilt sind (Abb. 3): während in einigen Nervenbündeln die Zahl der schwarzgefärbten Markschollen gering ist, erscheint in anderen der Querschnitt von diesen ganz übersät. An den distalen Abschnitten der Extremität ist ein Anwachsen der erwähnten Veränderungen in allen untersuchten Nervenstämmen zu verzeichnen.

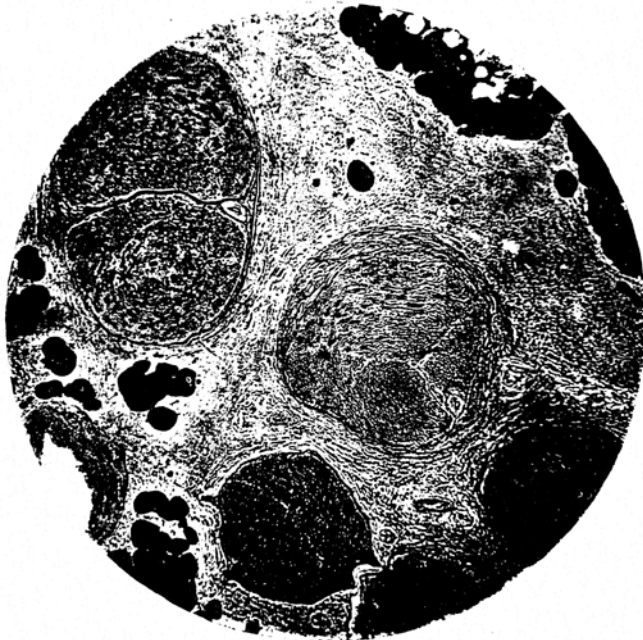


Abb. 3. Allgemeine bedeutende Verödung an Markfasern der Nervenbündel, ungleichmäßig verteilt dem Querdurchmesser des Nervenstammes nach (*N. saphenus*). Färbung nach *Marchi*.

In den schwer veränderten Nervenbündeln ist eine Menge von Körnchenzellen zu finden, die sowohl innerhalb der degenerierenden Markfasern liegen, als auch zwischen diesen im endoneuralen Gewebe. Die wuchernden Fibroblasten sind mit kleinen, gleichmäßigen, schwarzgefärbten Fetttropfchen angefüllt. Die fixen Zellen des Perineuriums enthalten ebenfalls eine große Menge Lipoidtropfchen. Dies weist hin sowohl auf die Intensität des degenerativen Prozesses in den Markfasern, als auch auf dessen Alter. Die Fettzellen des Epineuriums in den Nervenstämmen auf dem Niveau des oberen und mittleren Drittels des Unterschenkels zeigen an *Marchi*-Präparaten das übliche Bild — schwarzgefärbte große runde Tropfen. An Nervenabschnitten mit besonders stark ausgeprägten entzündlichen Erscheinungen im epineuralen Gewebe — was vornehmlich an den distaleren Teilen der Nervenstämmen beobachtet wird — wird die Zahl der Fettzellen des Epineuriums bedeutend geringer. andererseits ändert sich auch ihr Bau: die großen Fetttropfen sind in kleine Tröpfchen zersprengt, wie dies bei Entzündungen des Fettgewebes zu beobachten ist (*Maximow*).

Außer dem allgemeinen Anwachsen der Intensität des Prozesses in distaler Richtung ist noch zu erwähnen, daß in den einzelnen Nervenbündeln, der Länge des Nerven nach an kurzen Abschnitten die pathologischen Veränderungen nicht gleichmäßig ausgeprägt sind: Teile mit starken Veränderungen wechseln ab mit solchen, die schwächere Veränderungen aufweisen. Vorgreifend erwähnen wir noch, daß die Entzündungserscheinungen ebenfalls nicht selten ungleichmäßig herdförmig ausgeprägt sind.

Beim Vergleich der *Weigert*- und *Marchi*-Bilder mit Silberimprägnationspräparaten nach *Cajal-Faworsky* ist zu verzeichnen, daß die Zahl der imprägnierten Axone diejenige der Markfasern stark übersteigt, d. h. daß der veränderte Nerv eine große Menge markloser Fasern enthält. In bezug auf das Kaliber der Axone ist die gleiche Erscheinung zu verzeichnen: die Zahl der dicken Axone ist verringert, es herrschen

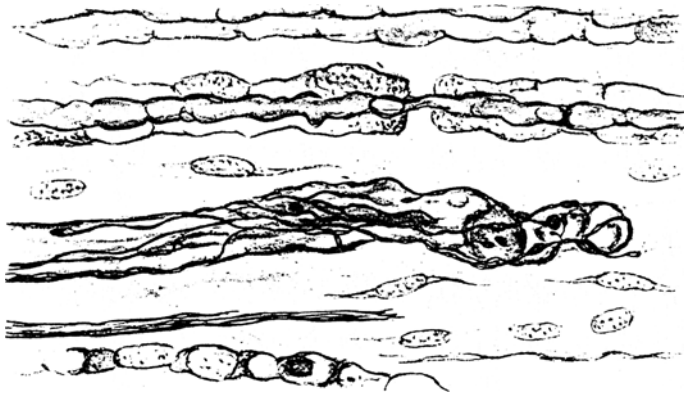


Abb. 4. Innerhalb der *Schwannschen* Scheiden sind Bündel regenerierter Fasern zu sehen (N. peroneus comm.). Imprägnierung nach *Cajal*.

die dünnen vor; dabei sind sie zum Teil so fein, daß sie bloß bei Immersionsvergrößerung aufzufinden sind.

Einzelne Bündel bestehen aus feinen, intensiv imprägnierten Axonen. Schließlich sind in verschiedenen Mengen, je nach Bündel und Niveau, Axone im Zustand der Fragmentierung anzutreffen, welche auf *Wallerische* Degeneration der entsprechenden Nervenfasern hinweisen: solche Fragmente der Axone sind stark imprägniert, gewunden und von unregelmäßiger Form. Im allgemeinen weisen sie das typische Bild der *Wallerischen* Degeneration auf. Da solche fragmentierte Axone bekanntlich recht rasch resorbiert werden, so ist ihr Vorhandensein ein Beweis für frühe Stadien der *Wallerischen* Degeneration (die ersten 2 Wochen). In den der *Wallerischen* Degeneration verfallenen Axonen finden sich Erscheinungen von Regeneration: in solchen Fasern sehen wir ganze Bündel feiner, gut imprägnierter, gewundener Axone, die innerhalb der entsprechenden Fasern verlaufen (Abb. 4). Ein Teil dieser Axone ist längs ihrem Lauf mit Varikositäten versehen; sie enden mit Endknöpfen oder Ringen. Einige Axone wechseln vielfach ihre Richtung innerhalb der Grenzen des Bündels und bilden die wunderlichsten Gänge (Abb. 5), indem ein Teil von ihnen über die Grenzen des Bündels und ins Perineurium und Epineurium hinaustritt. Nicht selten kehren einige Axone nach einer bestimmten Strecke im Peri- und Epineurium in den Bestand des Bündels zurück oder enden zuweilen in den Hüllen, indem sie vielfach sich teilende baumartige Verzweigungen bilden, die mit Endringen oder -knöpfen versehen sind. Ein Teil dieser neugebil-

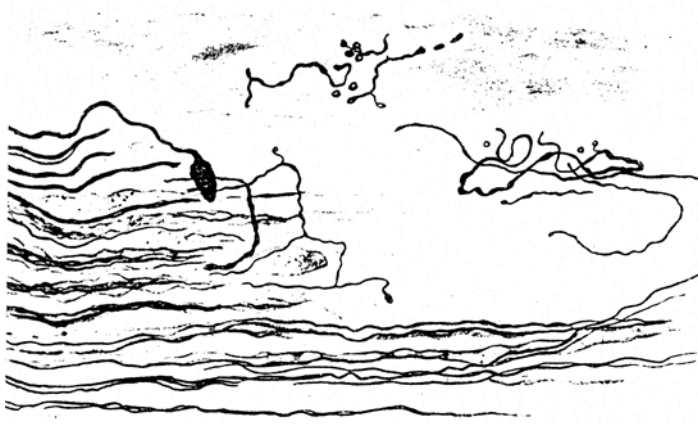


Abb. 5. Neugebildete Fasern, welche über die Grenzen des Bündels in das Bindegewebe des Perineuriums hinausgetreten sind und hier bizarre Verflechtungen bilden. Imprägnierung nach *Cajal*.



Abb. 6. Stark verdickte, das Nervenbündel umrandende perineurale Scheide. Färbung nach *Nissl*.

deten Fasern befindet sich gleichfalls im Zustand der Fragmentierung. Viele Axone der Markfasern bilden in ihrem Verlauf polypöse Auswüchse und Anschwellungen, welche bedeutende Ausmaße erreichen können.

An *Nissl*-Präparaten ist bereits makroskopisch die intensivere Färbung im Vergleich zu den normalen Kontrollpräparaten zu sehen. Die mikroskopische Untersuchung (N. tibialis, oberes Drittel) zeigt, daß die Intensität der Färbung vor allem durch die übergroße Menge von Zellelementen (Fibroblasten, Polyblasten, Leukozyten) bestimmt wird. Besonders ausgeprägt ist die intensive Proliferation der Fibroblasten in allen drei Nervenscheiden, doch hauptsächlich im Peri- und Epineurium. Die Fibroblasten treten hier mit ihren intensiv gefärbten Zelleibern und flügel förmigen Fortsätzen scharf hervor. Im unteren Drittel weist dieser Nerv eine noch intensivere fibroblastische Reaktion auf, zumal im Perineurium (Abb. 6). Weiterhin ist auffallend das Vorhandensein von Infiltraten, welche sowohl diffus zerstreut

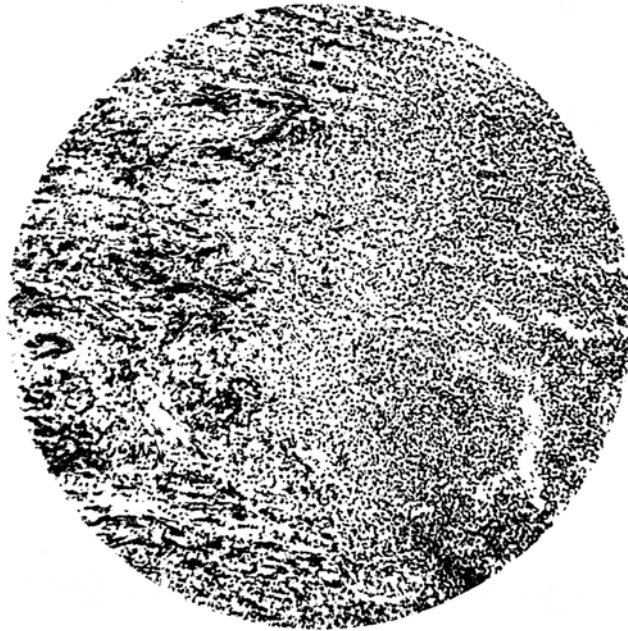


Abb. 7. Demarkationslinie im Nerv (N. cutan. dors. ped. med.) auf dem Niveau der Nekrose. Färbung nach *Nissl*.

im ganzen Verlauf gelegen sind, als auch herdartig in den bindegewebigen Scheiden des Nerven, hauptsächlich im epineuralen Gewebe. Weniger ausgesprochen sind die entzündlichen reaktiven Erscheinungen im endoneuralen Gewebe, doch sind auch hier Infiltrate anzutreffen, die entweder herdförmig zwischen den Nervenfasern auftreten, oder muffartig längs den Gefäßen hinziehen. Auch hier ist eine ungleichmäßige Verteilung des Prozesses zu verzeichnen: in einigen Bündeln sind die Entzündungserscheinungen schwächer ausgeprägt, als in anderen. Im Verlauf aller von uns untersuchten Nervenstämme wachsen sowohl die infiltrativen, als auch die proliferativen Erscheinungen in distaler Richtung an und erreichen ihre größte Intensität an denjenigen Abschnitten der Nervenstämme, welche an die der Nekrose verfallenen grenzen (N. cutan. dors. ped. med., N. plant. med.). Hier ist in den Nervenstämmen die Demarkationslinie deutlich zu sehen (Abb. 7.)

Die große Menge der Zellelemente hängt auch zum Teil ab von der Vermehrung der Zahl *Schwann*scher Zellen infolge der *Waller*schen Degeneration zahlreicher markhaltiger Nervenfasern. Wie bereits eben gesagt, ist sogar bei schwacher

Vergrößerung die stäbchenartige Form der Kerne der *Schwannschen* Zellen zu sehen, was im Zusammenhang steht mit der Verminderung des Kalibers der Nervenfasern, unter welchen viele marklose zu finden sind. Die Gefäßwände der Arterienstämme der amputierten Extremität (A. tibialis post., tibialis ant., plantaris med.), ebenso wie die Wände der kleinen Gefäße der Nervenstämme sind an *Nissl*-Präparaten ebenfalls intensiv gefärbt. Die Zellen der Intima sind gequollen, die Wände der einzelnen Gefäße stark verdickt, ihre Lumina bedeutend verengert. In den Gefäßwänden finden sich polyblastische Infiltrate, nicht nur im Gebiet der Adventitia, sondern auch in der Muskelschicht (Arteriitis). In den distalen Abschnitten sind

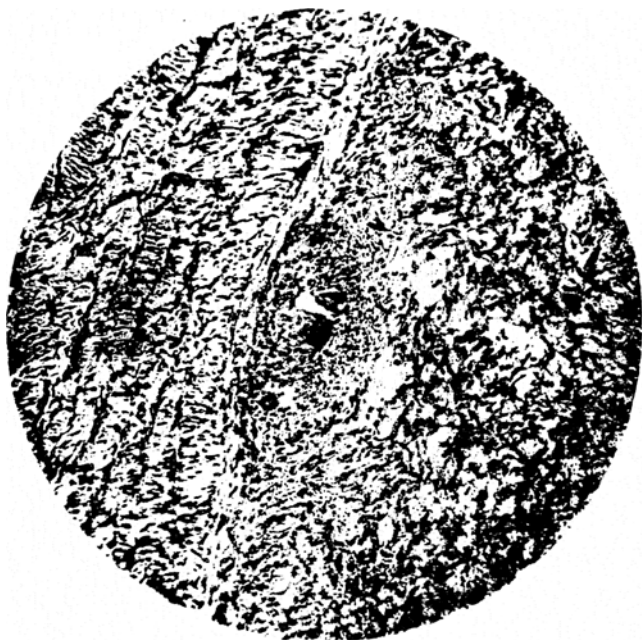


Abb. 8. Riesenzellen in den Herden des Granulationsgewebes inmitten der Anhäufungen von Fibroblasten. Färbung nach *Nissl*.

die Veränderungen von seiten des gefäßbindegewebigen Apparates noch stärker ausgeprägt. Hier finden sich Riesenzellen (Abb. 8) in den Herden des Granulationsgewebes inmitten der Anhäufungen von Fibroblasten. An einzelnen Stellen ist die Muskelschicht der Arterien mit Fibroblasten durchsetzt. Die Adventitia der Gefäße ist stark verdickt infolge einer starken Proliferation der Fibroblasten. In einigen, meist mittelkalibrigen Gefäßen finden sich Thromben. Die A. tibialis post. ist thrombosiert. An *Nissl*-Präparaten ist an den distalsten Abschnitten der Nervenstämme (N. cutaneus dors. ped. lat., N. plant. later., N. plant. med.) im endoneuralen Gewebe ein diffuses Fibrinnetz sichtbar, was auf ein Exsudat hinweist. An allen Niveaus der Nervenstämme finden sich Gruppen von Mastzellen, welche meist im Epineurium in der Umgebung der Gefäße gelegen sind.

An *van Gieson*-Präparaten sieht man eine beträchtliche Vermehrung der Zahl kollagener Fasern in allen Nervenscheiden, doch hauptsächlich in den beiden äußeren; infolgedessen erscheinen sie etwas verdickt.

An den übrigen Nerven und Gefäßen sind die Erscheinungen im großen und ganzen ähnlich, sowohl in betreff der Art des Prozesses, als auch der Intensität nach. Im speziellen sind im N. saphenus und im N. cutan. surae med. die histopathologischen Veränderungen die gleichen.

Die quergestreiften Muskeln des Unterschenkels, hauptsächlich aber des Fußes, sind mit Polyblasten infiltriert. Die Infiltration steigert sich um die Gefäße und Nerven. Stellenweise findet sich eine Verwischung der quergestreiften Strichelung.

Fall 2. Pat. M., 38 Jahre alt, Bauer, aufgenommen ins Metschnikoff-Hospital 26. 2. 36 mit der Diagnose Spontangangrän.

Klagen über starke Schmerzen in der linken großen Zehe. Den Beginn der Krankheit datiert er zurück auf das Jahr 1930, als ihm auf die linke große Zehe ein schwerer Eisenhammer gefallen war. Die damals an der dorsalen Seite der großen Zehe zustande gekommene kleine Wunde heilte während 5 Monaten nicht. Sehr starke Schmerzen. Vom Jahre 1931 bis 1932 war das Befinden zufriedenstellend, jedoch war eine erhöhte Empfindlichkeit des linken Fußes für Kälte zu beobachten. Von Ende 1932 an traten Schmerzen in den Waden beim Gehen auf, stärker rechts. Bald darauf kamen starke Schmerzen in der rechten großen Zehe hinzu. Im Oktober 1933 wurde die rechte große Zehe dunkel, woraufhin Pat. fünf Operationen überstand, darunter Excision der Nebenniere und doppelseitige lumbale Sympathektomie. Eine Besserung war nach den Operationen nicht zu verzeichnen. Die Schmerzen waren fast ebenso intensiv, wie früher. Nach Amputation eines Teils des rechten Fußes wurden die Schmerzen an diesem etwas geringer und die Amputationswunde heilte. Jedoch bald nach Verlassen des Krankenhauses wurde der Fuß geschwürig und die Schmerzen traten von Neuem, besonders rechts auf. Dies führte schließlich zur Amputation des Unterschenkels nach *Gritti*. Das Interessante dieses Falles ist, daß von Januar 1935 an eine allmähliche Steigerung der Erscheinungen an der linken unteren Extremität beginnt. Bereits im Januar 1935 verspürte Pat. heftige Schmerzen und stellte eine beginnende Cyanose der linken großen Zehe fest. Die Schmerzen steigerten sich beim Gehen, ebenso wie bei Abkühlung des Beines. Bereits ein geringer Temperaturabfall — um 2 bis 3° — führte nach den Angaben des Pat. zu einer Steigerung der Schmerzen.

Unter den nächsten Anverwandten keine Geistes- oder Nervenkrankheiten. Venerische Erkrankung wird abgeleugnet; Pat. trinkt selten. Wie bereits gesagt, ist 1930 eine Verletzung der linken großen Zehe zu verzeichnen.

Objektiv: Pat. ist mittelgroß, genügend ernährt. Von seiten der inneren Organe — N. Hirnnerven o. B. Sehnenreflexe an den oberen Extremitäten von mittlerer Höhe, gleichmäßig. Bauchdeckenreflexe schlaff, schwer auslösbar, gleichmäßig. Knie- und Achillessehnenreflexe an der linken Extremität von mittlerer Höhe. Keine pathologischen Reflexe. Der Druck auf die Nervenstämmе, vom N. ischiadicus an bis zum N. plantaris ruft heftige Schmerzen hervor, während der Druck auf den N. suralis weniger schmerzhaft ist. Die Goldflamprobe positiv. Der Puls an der A. dorsalis pedis und der A. tibialis post. nicht tastbar. Die große Zehe am linken Fuß ist etwas angeschwollen, deren Spitze blau-rot gefärbt. Unter dem Nagel serös-eitrige Flüssigkeit.

Am 3. 3. 36 Exartikulation der linken großen Zehe.

Untersucht wurden alle größere Gefäß- und Nervenäste der Zehe (die lateralen Zehennerven, die Nn. plant. comm., plantaris proprius) sowie die Hautnervenäste.

Mikroskopischer Befund: Die *Weigert*-Präparate (Abb. 9) zeigen schwere Veränderungen: die Zahl der Markfasern ist sehr gering, in den Schnitten sind sie leicht zu zählen. Bei genauerer Untersuchung unter starker Vergrößerung erweist sich, daß die Myelinfasern nicht nur gelichtet sind, sondern auch ihr Kaliber geringer ist, als normalerweise: die Zahl der dicken Fasern ist stark verringert, wobei die noch

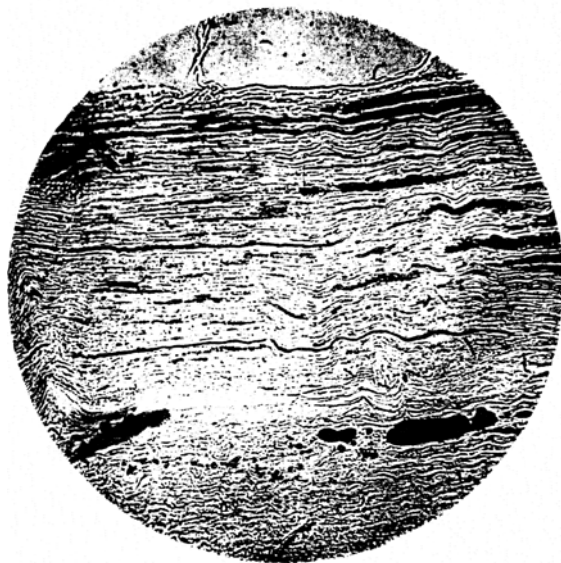


Abb. 9. Starke Verödung der Nervenbündel; die Zahl der Markfasern gering. Sie sind leicht zu zählen (N. saphenus). Färbung nach *Weigert*.



Abb. 10. Traumatisches Neurom im Gebiet des dorsalen Teils der großen Zehe. Imprägnierung nach *Cajal*.

vorhandenen nicht selten in den Umrissen verändert sind und nicht selten Schollen veränderten Myelins enthalten. Dabei sind solche Veränderungen ungleichmäßig

verteilt, sowohl in den einzelnen Nervenbündeln, als auch längs den einzelnen Nerven. Es finden sich auch viel Zerfallsprodukte des Myelins und seiner Derivate.

An *Marchi*-Präparaten tritt an den *Schwann*schen Zellen eine Vermehrung der Zahl *Elzholz*scher Körperchen und großer Schollen von Lipoiden in den Markfasern zutage. Der Umstand, daß sie sich nicht mit Sudan färben lassen, weist darauf hin, daß es sich noch um komplizierte Lipoide handelt.

An *Cajal*-Präparaten wurde unsere Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein ungeordnet in verschiedenen Richtungen verlaufender Nervenfasern und ganzer Bündel gelenkt, die filzähnliche Verflechtungen bilden. In zentraler Richtung nähern sich diese Fasern und Bündel einander allmählich (Abb. 10) und gehen



Abb. 11. Wand der kräftigen bindegewebigen, das Neurom von allen Seiten umgebenden Kapsel. Färbung nach *van Gieson*.

über in den Nervenstamm. Diese Bündel und Fasern stellen ein typisches traumatisches Neurom dar. In distaler Richtung reicht das Neurom bis zur Narbe, welche das Neurom von allen Seiten mit einer bindegewebigen Kapsel umfaßt (Abb. 11). Die erwähnte Kapsel hat dicke derbe Wände, welche sich auf dem Mikrotom schwer schneiden lassen. Während, wie bereits gesagt, an *Weigert*-Präparaten bloß vereinzelt Markfasern vorhanden sind, sieht man an Silberpräparaten eine große Anzahl Axone, deren bedeutender Teil zu den kleinkalibrigen gehört, einige aber nur unter Immersion zu entdecken sind. Nicht selten treten solche neugebildete Fasern über die Grenzen des Bündels hinaus und verlaufen im Bindegewebe des Perineuriums und Epineuriums auf einer bedeutenden Strecke, um wieder in den Bestand des Bündels zurückzukehren oder hier ihr Ende zu nehmen, indem sie sich vorher verästeln und Gänge bizarrer Art bilden (Abb. 12). Charakteristisch für solche Fasern ist das Vorhandensein zahlreicher Seitenästchen mit Endknöpfchen, Ringen und Kugeln. Nicht selten sind Spiralen von *Perroncito* anzutreffen. Gleichzeitig mit den oben beschriebenen regenerativen Erscheinungen

sind in einigen Nervenfasern degenerative Erscheinungen anzutreffen in Form von Fragmentierung oder körnigem Zerfall; nicht selten aber zeigen auch einige neugebildete Axone mit ihren peripheren Endigungen ihrerseits regressive Erscheinungen in Form von Fragmentierung. Somit verlaufen hier nebeneinander und gleichzeitig zwei Prozesse — Degeneration und Regeneration.

An Nissl-Präparaten ist eine allgemeine bedeutende Proliferation von Fibroblasten festzustellen. Auffallend ist die ungewöhnliche Hypertrophie der Fibroblasten: ihre Zelleiber sind intensiv gefärbt und mit flügel förmigen Fortsätzen

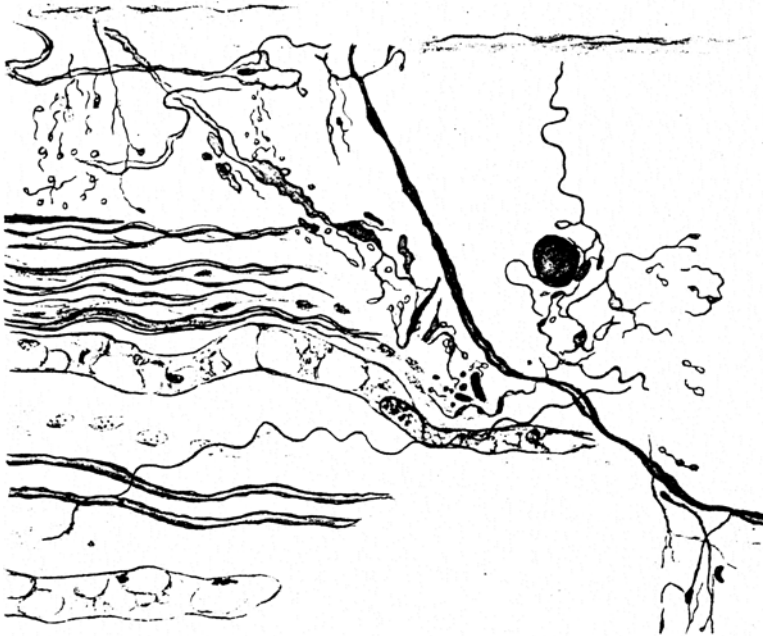


Abb. 12. Regeneration der Nervenfasern im Bindegewebe des Perineuriums.
Imprägnierung nach Cajal.

versehen. Eine besonders starke Ansammlung von Fibroblasten wird um die Gefäße im Perineurium und in den Muskeln beobachtet (Abb. 13). Das Perineurium tritt daher durch seine intensive Färbung hervor, indem es die einzelnen Bündel umrandet. Die Mastzellen, im Gesichtsfeld einzeln sichtbar, liegen hauptsächlich in der Nähe der Gefäße. Vorhanden ist eine mäßige diffuse Infiltration aller Gefäße mit Polyblasten. Das Gefäßendothel ist gequollen. An *van Gieson*-Präparaten findet sich eine bedeutende Vermehrung von kollagenen Fasern sowohl in den Nerven, als auch in den Gefäßen. Es ist zu vermerken, daß eine derartige Proliferation von Fibroblasten etwas ganz außergewöhnliches ist und sie in solchen Mengen weder bei toxischen Neuritiden noch bei Infektionen anzutreffen sind. Die verschiedenen Bündel im Bereich des gleichen Nerven sind ungleichmäßig gefärbt, infolge verschiedenen Gehalts an zelligen Elementen.

Die Analyse dieses Falles zeigt, daß das Auftreten des Neuroms und des dieses umgebenden Narbengewebes zweifellos in unmittelbarem

Zusammenhang steht mit dem dem Kranken im Jahre 1930 zuge-
stoßenen Trauma der linken großen Zehe.

Fall 3. Pat. J., 64 Jahre alt, Arbeiter, eingetreten in die chirurgische
Abteilung des Institut für ärztliche Fortbildung am 8. 3. 36 mit der
Diagnose „senile Gangrän des rechten Fußes“. Klagen über intermit-
tierendes Hinken, leichte Ermüdbarkeit der rechten unteren Extremität
und unerträgliche Schmerzen in den Zehen und im rechten Fuß.



Abb. 13. Hypertrophie und Hyperplasie der Fibroblasten im Muskelgewebe.
Imprägnierung nach *Ca al*.

Im Laufe des verflossenen Jahres rasche Ermüdbarkeit im rechten Bein.
Schmerzen in den Wadenmuskeln beim Gehen und Kältegefühl in den Zehen. Im
Laufe von 10 Tagen unmittelbar vor der Aufnahme ins Krankenhaus heftige
Schmerzen in den Zehen und im rechten Fuß, was Schlaflosigkeit zur Folge hatte.

Unter den nächsten Anverwandten keine Geistes- oder Nervenkrankheiten.
Pat. hat Pocken überstanden; raucht und trinkt mäßig.

Objektiv: Unterernährt; die sichtbaren Schleimhäute und die Hautdecken von
normaler Farbe; gedämpfte Herztöne; Puls 68—76 in der Minute, arhythmisch.

Hirnnerven o. B., Sehnenreflexe an den oberen Extremitäten schwer aus-
lösbar, rechts etwas lebhafter als links. An den unteren Extremitäten sind die Re-
flexe lebhafter, gleichmäßig. Keine pathologischen Reflexe. Sensibilität ohne
Abweichungen von der Norm. Beim Druck auf die Nervenstämmе der rechten
unteren Extremität heftiger Schmerz. Goldflamprobe positiv. An der rechten
unteren Extremität ist der Puls nur an der A. femoralis kaum tastbar.

Links fehlt der Puls an der A. dors. ped. Am linken Unterschenkel breite pig-
mentierte Narbe. Der rechte Fuß ödematös, cyanotisch. Die Haut an der Zehe ist
dunkel gefärbt, die Zehe kühl.

13. 3. 36 Amputation des rechten Oberschenkels im unteren Drittel. Schwache Blutung. Die Hauptgefäßstämme thrombosiert. Präparierung der amputierten Extremität und Entnahme des Materials 2 Stunden nach der Operation. Die Präparierung der Nervenstämme und der Gefäße war mit großen Schwierigkeiten verbunden, da sie, mit dem umgebenden Gewebe verwachsen, einen festen Strang bildeten.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden folgende Gefäße und Nerven entnommen: N. cutan. surae med., V. saphena parva, N. tibialis, N. suralis, N. saphenus, N. peron. comm., N. peron. prof., N. peron. superf., N. cutan. dors. ped. lat., N.

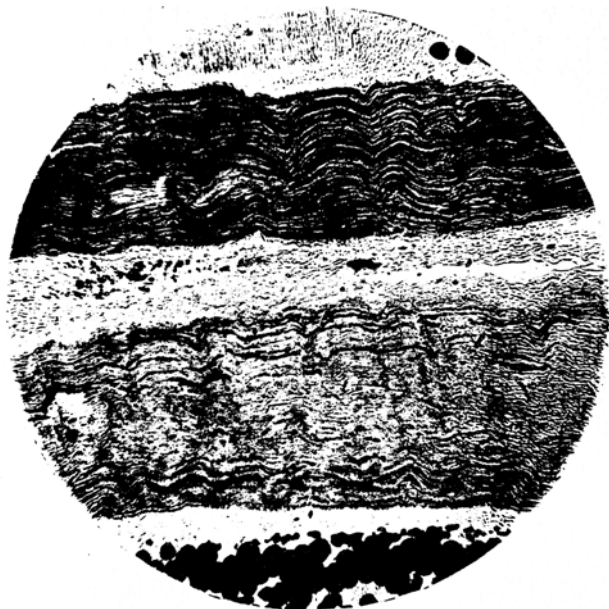


Abb. 14. Ungleichmäßige Affektion zweier Bündel des gleichen Nerven.
Färbung nach Marchi.

cutan. dors. ped. med., N. cutan. dors. intermed. ped., N. plant. lat., N. plant. med., A. tibialis post., A. tibialis ant., A. plant. lat., A. plant. med.

Das histopathologische Gesamtbild der Nervenstämme der amputierten Extremität stellt sich folgendermaßen dar: es zeigt sich eine starke Lichtung im Markfaserbild (*Weigert*) und eine intensive Reaktion von seiten der Elemente des Mesenchyms (*Nissl*, *van Gieson*, *Mallory III* u. a.). Diese Erscheinungen wachsen ebenso wie in allen früheren Fällen in distaler Richtung an. Gleichzeitig mit einer bedeutenden Verödung der Nervenstämme an Markfasern ist eine Verdünnung der erhalten gebliebenen Markfasern und die Unregelmäßigkeit ihrer Umrisse zu verzeichnen. Viele Fasern befinden sich in verschiedenen Stadien der *Waller*schen Degeneration. Im allgemeinen weist die Demyelinisation der Markfasern hin auf das Vorliegen periaxiler degenerativer Veränderungen in den Markscheiden. An *Marchi*-Präparaten sind bereits bei schwacher Vergrößerung in den erhalten gebliebenen Markfasern schwarze Schollen verschiedener Größe zu sehen, deren Mehrzahl zu den *Elzholz*schen Körperchen gehört. Die *Elzholz*schen Körperchen sind ungleichmäßig in den verschiedenen Bündeln und den einzelnen Markfasern zerstreut.

Das Vorhandensein größerer Tropfen veränderten Myelins innerhalb der Markfasern ist das Anzeichen schwerer und akuter degenerativer Veränderungen der Markscheiden. An *Marchi*-Präparaten sind mit großer Deutlichkeit Markfasern in verschiedenen Stadien der *Wallerschen* Degeneration zu sehen, deren Anzahl in den einzelnen Nervenbündeln desselben Nervenstammes sehr verschieden ist. Es kommen nebeneinander zwei Bündel vor, in denen bei dem einen die Markfasern fast gänzlich zerstört sind, während das andere sich in relativ gutem Zustand befindet (Abb. 14). In den stärker befallenen Nervenbündeln ist eine bedeutende Menge Körnchenzellen zu sehen. In diesem Fall, ebenso wie bei den früher beschriebenen, fällt an Silberimprägnationspräparaten das Vorhandensein einer großen Anzahl intensiv imprägnierter markloser Fasern auf. Im allgemeinen zeigt sich an

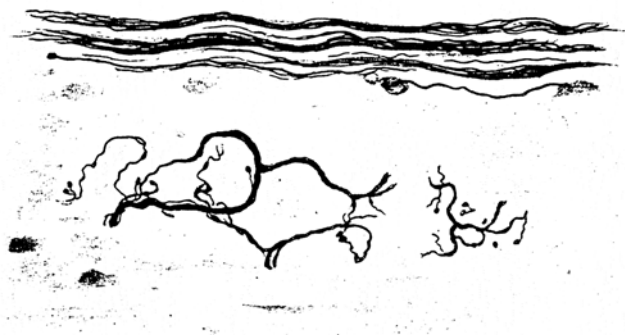


Abb. 15. Regeneration der Nervenfasern im Gebiet des Perineuriums. Imprägnierung nach *Cajal*.

Cajal-Präparaten eine starke Verringerung der Zahl dicker Axone. Ein Teil der Fasern befindet sich im Zustand der *Wallerschen* Degeneration, was bestätigt wird durch die große Anzahl von Axonen im Zustand der Fragmentierung. Neben degenerativen Veränderungen der Nervenfasern sind auch vielfach an ihnen Vorgänge regenerativer Art zu sehen. Feine marklose Fasern bilden nicht selten bizarre Gänge in den Nervenbündeln und stören die regelmäßige Anordnung der Nervenfasern des Bündels; dabei treten viele Fasern über die Grenzen des Nervenbündels ins Peri- und Epineurium hinaus und bilden hier im derben Bindegewebe nicht selten sehr komplizierte Gänge (Abb. 15). Man sieht auch, wie solche Fasern sich im Perineurium verästeln und komplizierte baumartige Endformationen bilden (Abb. 16) die mit Endringen, -knöpfchen und -kugeln versehen sind. Oft findet man auch Spiralen von Perroncito (Abb. 17). Man kann auch sehen, daß die endoneuralen Gefäße begleitet sind von intensiv imprägnierten feinen Nervenfasern, welche längs den Gefäßen T-förmige Teilungen und Varikositäten bilden. Die Nervenstämmchen der Muskeln weisen ebenfalls sehr deutliche Degenerations- und Regenerationserscheinungen auf. Ein Teil dieser Stämmchen befindet sich im Zustand der Fragmentation.

Die *Nissl*-Präparate sind infolge der außerordentlichen Menge der Zellelemente sehr intensiv gefärbt. Neben der Hyperplasie und Hypertrophie der Fibroblasten in den Nervenscheiden, besonders im Peri- und Epineurium, tritt die Infiltration der Scheiden mit Polyblasten und Leukocyten hervor. Die infiltrativen Erscheinungen in den untersuchten Nerven sind bald diffus in den Nervenscheiden und den Gefäßwänden verteilt, bald in Form von Herden daselbst, oder ziehen muffartig längs den Gefäßen. Die *Schwannschen* Zellen zeigen deutliche Wucherungs-

erscheinungen. Besonders ist zu vermerken, daß die Kerne der *Schwannschen* Zellen eine besondere längliche stäbchenartige Form aufweisen, was im Zusammenhang steht mit dem dünnen Kaliber der Markfasern. An den distalen Abschnitten der Extremität in der Zone der Gangrän und den anliegenden Gebieten zeigen die



Abb. 16. Neugebildete Faser, im Perineurium baumartig verzweigt, mit vielen Endapparaten versehen (N. tibialis). Imprägnierung nach *Cajal*.



Abb. 17. Regeneration einer zugrunde gegangenen Faser mit Bildung einer Spirale von *Perroncito*. Imprägnierung nach *Cajal*.

Nervenstämme ebenfalls Nekroseerscheinungen: ein Teil der Zellen ist diffus blaß gefärbt, die Kernstruktur ist verwischt, die Zellen und ihre Kerne erscheinen schmutzig-violett. In einem Teil der Zellen finden sich Erscheinungen von Pyknose und Karyorrhexis. überall sieht man Bruchstücke von Kernen. Die Grenzen der endoneuralen Gefäße sind verstrichen, ihre Gänge und Lage sind schwer zu erkennen. In solchen nekrotischen Bündeln sind verstreute polymorphkernige Leukocyten mit Erscheinungen tiefer degenerativer Veränderungen anzutreffen; ihre Kerne sind häufig im Zustand der Karyorrhexis.

Unter einigen Einzelheiten möchte ich folgende kurz erwähnen: 1. Längs den Gefäßen des Epineuriums sieht man gruppenweise Mastzellen; 2. viele kleine Gefäße sind thrombosiert. Sowohl in den Thromben als auch in den Gefäßwänden finden sich diffuse und herdförmige polyblastische Infiltrate. In einigen Thromben verlaufen neugebildete Gefäße (Rekanalisation). An *van Gieson*-Präparaten ist zu sehen, daß ein bedeutender Teil der Thromben aus organisiertem Bindegewebe besteht; 3. an Bestpräparaten sind in den Muskelfasern mäßige Ablagerungen von Glykogenschollen zu sehen.

Zum Schluß ist darauf hinzuweisen, daß alle aufgezählten Erscheinungen in distaler Richtung zunehmen, und zwar ohne bedeutenden Unterschied in den einzelnen Nervenstämmen, darunter auch in den Hautnerven.

Was die anderen Fälle anbetrifft, möchte ich, um Wiederholungen zu vermeiden, bloß darauf hinweisen, daß, trotz gewisser Besonderheiten jedes einzelnen Falles, sie doch alle den obenbeschriebenen ähnlich sind.

Bei der Zusammenfassung des hier gebrachten Materials möchte ich vor allem diejenigen charakteristischen Merkmale erwähnen, die allen Fällen eigen sind.

Das Studium des histopathologischen Materials zeigt uns, daß in allen Fällen Veränderungen in den peripheren Nerven vorliegen, die als Neuritis zu bezeichnen sind. Die Nervenfasern zeigen segmentäre periaxile degenerative Veränderungen der Markscheide; zum Teil befinden sie sich im Zustand der *Wallerischen Degeneration*. Die periaxilen Veränderungen sind nicht gleichmäßig ausgeprägt: es finden sich alle Übergangsformen, angefangen von einer geringen Vermehrung der Zahl *Elzholz*scher Körperchen bis zum völligen Zerfall der Markscheide. Die an den *Marchi*-Präparaten anzutreffenden größeren Tropfen entstellten Myelins, bei Erhaltung der Axone sind das Anzeichen für tiefergehende und zugleich akuter entstehende degenerative Veränderungen der Markscheiden, wie dies durch die experimentellen histologischen Arbeiten von *Doinikow* nachgewiesen ist. Die erwähnten periaxilen degenerativen Vorgänge in den Markscheiden führen zu deren Verdünnung, zuweilen kommt es sogar zum völligen Verschwinden der Markscheide im Verlauf eines oder mehrerer Segmente. Unser Material weist darauf hin, daß zugleich mit diesen Veränderungen auch solche Fasern anzutreffen sind, in denen, besonders in den stärker affizierten Abschnitten der Nerven, eine Durchtrennung der Achsenzylinder stattgefunden hat, und der ganze distale Abschnitt dieser Fasern der *Wallerischen Degeneration* verfallen ist.

Was den Zeitpunkt der Entstehung der eben beschriebenen degenerativen Veränderungen anbetrifft, so ist das Vorhandensein von frühen Phasen der *Wallerischen Degeneration* ein Beweis dafür, daß schwere Degenerationserscheinungen auch unmittelbar vor der Amputation vorlagen; die Verödung der Bündel an Markfasern dagegen, sowie die Aufspeicherung von Lipoiden in den Zellen des Perineuriums weisen hin auf ein gewisses Alter des Vorgangs. Daß die genannten Erscheinungen in verschiedenen Fällen sowohl an Intensität, als auch in ihrer Verbreitung auf verschiedenen Strecken der Nerven verschieden sind, ist das Anzeichen

einer verschiedenen Intensität des Prozesses unter der Einwirkung der ihn hervorrufenden Ursachen. Es ist bemerkenswert, daß im Falle des Eintretens der *Wallerschen* Degeneration, die das Endstadium ist des periaxilen Prozesses, sogar die am stärksten betroffenen distalen Nervenabschnitte die Fähigkeit zur Regeneration beibehalten, trotz der äußerst ungünstigen Blutzirkulationsverhältnisse; ferner, daß an *Cajal*-Präparaten die Zahl der imprägnierten Axone sehr beträchtlich ist, während an entsprechenden *Weigert*- und *Marchi*-Präparaten nur vereinzelte Markfasern sich vorfinden. Dies läßt sich damit erklären, daß die feinkalibrigen Nervenfasern in den Nervenbündeln zurückzuführen sind auf: 1. neugebildete, auf dem Wege der Regeneration entstandene marklose Fasern, 2. atrophische Nervenfasern, entstanden als Folge eines lange verlaufenden periaxilen Prozesses, 3. erhalten gebliebene postganglionäre vegetative (*Remaksche*) Fasern. Dabei verlaufen die destruktiven und regenerativen Prozesse nebeneinander und gleichzeitig. So z. B. sind an *Cajal*-Präparaten neugebildete junge Nervenfasern im Zustand der Fragmentation zu sehen. Dies weist hin auf eine fortgesetzte Einwirkung der Noxe.

Wie bereits oben gesagt, kann der degenerative periaxile Prozeß in den Markfasern zu einer Unterbrechung der schließlich auch betroffenen Achsenzyylinder führen und, als Folge, zur *Wallerschen* Degeneration des ganzen distalen Abschnitts der entsprechenden Nervenfasern. Es ist längst bekannt, daß bei verschiedenen experimentellen Einwirkungen, welche in den peripheren Nerven das pathohistologische Bild der Neuritis erzeugen, gleichzeitig mit degenerativen Veränderungen der Nervenfasern, die schließlich die *Wallersche* Degeneration der am schwersten affizierten Fasern zur Folge haben, sich nicht selten Regenerationserscheinungen im Gebiet des zentralen Stumpfes der unterbrochenen Axone entwickeln (*Doinikow*). In solchen Fällen sind innerhalb der *Schwannschen* Scheiden der zugrunde gegangenen Nervenfasern ganze Bündel regenerierter Fasern zu sehen und die Zahl der marklosen Fasern erscheint daher erhöht. *Villaverde* (1927) hat später nachgewiesen, daß bei langdauernder und sehr intensiver Intoxikation (z. B. durch lösliche Bleisalze) die Nervenfasern nach ihrer Unterbrechung ihre Regenerationsfähigkeit fast gänzlich einbüßen. *Chodos*, welcher durch Unterbindung der *A. iliaca* comm. schwere ischämische Neuritis der Nerven der hinteren Extremität bei Kaninchen erzeugte, beobachtete in den Nervenstämmen des Unterschenkels Regenerationsbilder in den der *Wallerschen* Degeneration verfallenen Nervenfasern. Doch unterscheiden sich die Versuche von *Chodos* wesentlich von den hier beschriebenen Krankheitsfällen dadurch, daß es sich dort um Unterbindung der magistralen Arterie der hinteren Extremität eines bis dahin gesunden Tieres handelte, bei welchem der kollaterale Blutkreislauf rasch wieder hergestellt wurde, während bei unserem Material die Rede ist von einer langdauernden und progressierenden Erkrankung des Gefäßsystems beim Menschen und dabei von einer

vornehmlichen Affektion des gesamten Netzes der kleinen und mittelgroßen Arterien der Extremität. Besonders zu vermerken ist dabei, daß in unseren Fällen trotz der tiefgehenden Kreislaufstörungen, die zu den schwersten Schädlichkeiten für das Nervengewebe gehört (*Spielmeyer, Bodechtel, Doinikow* u. a.) und trotz der Einwirkung toxisch-infektiöser Momente, zugleich mit der *Waller'schen* Degeneration der Nervenfasern sich doch intensive Regenerationserscheinungen entwickeln. Dabei neurotisieren die regenerierten Fasern die *Schwann'schen* Zellbänder, zuweilen treten sie aus ihren Verbänden, ja manchmal über die Grenzen der Nervenfaserbündel hinaus und bilden nach einem gewundenen Verlauf vielgestaltige Endapparate in den Nervenhüllen. Die Spiralen von *Perroncito* sind hier ebenfalls Begleiter und Anzeichen der Regeneration bei Vorhandensein von Hindernissen für die wachsenden Axone. Vielleicht können die intensiven, der Spontangangrän eigentümlichen Schmerzen zum Teil in Zusammenhang gebracht werden mit diesen Regenerationserscheinungen, zumal mit dem Vorhandensein einer großen Menge von Nervenendbildungen in Form von Knöpfen, Ringlein, Kugeln usw. im derben Bindegewebe des Perineuriums. Jedenfalls kann eine solche Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden. Nicht selten ist auch zu sehen, wie die neugebildeten Fasern ihrerseits der *Waller'schen* Degeneration verfallen. Somit kommen wir zu dem Schluß, daß die Degenerations- und Regenerationsvorgänge sich nebeneinander und gleichzeitig entwickeln. Hier möchte ich daran erinnern, daß an den unmittelbar den nekrotischen Teilen der Extremitäten anliegenden Nervenabschnitten Nekroseerscheinungen zu finden sind, zuweilen mit einer deutlichen Demarkationslinie; zuweilen jedoch zeigt es sich, daß zwischen dem nekrotischen Bindegewebe einzelne erhalten gebliebene Nervenbündel verlaufen.

An *Nissl*-Präparaten fällt in allen Fällen das Vorhandensein einer intensiven Reaktion von seiten des gefäßbindegewebigen Apparates auf. Somit setzen sich die bereits unter geringer Vergrößerung auffallenden Veränderungen in den peripheren Nerven zusammen aus degenerativen Erscheinungen im Nervenparenchym und aus der Entzündungsreaktion des gefäßbindegewebigen Apparates.

Bei Untersuchung der Nerven an verschiedenen Niveaus ist ein allmähliches Anwachsen der Intensität der erwähnten Veränderungen in distaler Richtung im Verlauf der Nervenstämme und ihrer Äste zu sehen. Diese, von Vielen in bezug auf die Gefäße beobachtete Tatsache ist gleicherweise auch auf die peripheren Nerven anwendbar. Zugleich möchte ich hier aufmerksam machen auf eine charakteristische Eigentümlichkeit der pathohistologischen Veränderungen der peripheren Nerven bei Spontangangrän; außer der anwachsenden Intensität in distaler Richtung, liegen noch herdförmige Veränderungen vor, die im ganzen Verlauf der Nerven verstreut sind. An *Nissl*-Präparaten fällt die ungleiche Intensität der entzündlichen Erscheinungen in den einzelnen Bündeln

auf, wodurch die ungleichmäßige Färbung der Nerven bedingt wird. Dabei ist vor allem hinzuweisen auf die starke Hyperplasie und Hypertrophie der Fibroblasten. Im Peri- und Endoneurium treten die Fibroblasten mit ihren flügelartigen Fortsätzen stark hervor. Eine ebensolche intensive Proliferation der Fibroblasten wird in den quergestreiften Muskeln und im Fettzellgewebe beobachtet, welches das Gefäßnervenbündel umgibt.

Das allgemeine patho-morphologische Bild, das sich uns am Amputationsmaterial bietet, weist darauf hin, daß zugleich mit den Veränderungen in den peripheren Nerven auch tiefgreifende Veränderungen in den Gefäßwänden vorliegen. Es erübrigt sich eine ausführliche Beschreibung dieser Veränderungen, da die Ergebnisse unserer Untersuchungen der Gefäße zusammentreffen mit denjenigen anderer Beobachter. Die Gefäße in den Nervenstämmen weisen sehr intensive Entzündungserscheinungen auf: die Endothelzellen sind gequollen und intensiv gefärbt; sie treten in das Gefäßlumen hervor. Die Arterienwände sind stark verdickt, ihr Lumen ist verengt und weist ungleichmäßige Formen auf. Es findet sich eine bedeutende Verdickung der inneren elastischen Hülle. Die subendotheliale Schicht ist verdickt, und zwar ungleichmäßig, sie bildet an Querschnitten Höcker verschiedener Größe. Hier finden sich Wucherungen der Elastica in Form von feinfaserigem Netz. Die elastischen Fasern finden sich auch in bedeutender Menge in der Media. Die Muskelschicht ist in vielen Fällen stark verdickt. Dazu gesellt sich in höherem Alter eine Spaltung der Elastica, Ablagerung von Lipoiden und Verkalkungsherde. Die sowohl im Stroma, als auch auf das Nervenparenchym sich ausbreitende polyblastische Infiltration steigert sich gewöhnlich in der Nähe der Gefäße. Die Gefäßwände weisen auch polyblastische Infiltration auf; dies betrifft nicht nur die Elemente der Adventitia, sondern auch die Muskelschicht. Die aus Polyblasten bestehenden Infiltrate bilden nicht selten Muffe um die Gefäße des Peri- und Epineuriums. In verschiedenen Mengen sind die Polyblasten im endoneuralen Gewebe verstreut, zwischen den Nervenfasern, jedoch hier weniger, als im Peri- und Epineurium. In Abschnitten der Nervenbündel, welche tiefgehende Veränderungen zeigen, sind an *Sudan*-Präparaten in den Polyblasten und Fibroblasten feine Fetttröpfchen zu sehen. Sogar an *Marchi*-Präparaten sieht man deutlich die Umrisse der Zelleiber der Fibroblasten, an den feinpunktigen, mit Osmium schwarz gefärbten Lipoidtropfen. Diese feinsten gleichmäßigen Fetttröpfchen, welche das Produkt des Abbaus von Myelin darstellen, werden mittels Fettinfiltration in den fixen Elementen des Endo- und Perineuriums aufgespeichert. In 3 Fällen von 15 fanden sich in den Gefäßwänden Riesenzellen, die meist in den Herden des Granulationsgewebes in den Ansammlungen von Polyblasten und Fibroblasten gelegen waren. In vielen Fällen ist der Schwund des Fettzellgewebes des Epineuriums als Folge des Entzündungsprozesses zu verzeichnen. Außer dem Gesamtbild der histopathologischen Veränderungen bei Spontangangrän verdienen erwähnt

zu werden gewisse Einzelheiten: 1. Die *Vater-Pacinischen* Körperchen sind zuweilen mit Polyblasten infiltriert. 2. Einige Autoren (*Bürger, Neumann*) weisen hin auf das Vorhandensein von Riesenzellen in den Gefäßwänden und dem sie umgebenden Gewebe. Unsere Untersuchungen haben nachgewiesen, daß die Entzündungsherde mit Riesenzellen auch in den Nervenscheiden anzutreffen sind. 3. In 3 Fällen verschiedenen Alters fanden sich an *Cajal*-Präparaten innerhalb der Axone Gebilde, welche von *W. V. Semjonowa-Tjan-Schanskaja* in senilen Nerven nachgewiesen sind und als Amyloidkörperchen festgestellt wurden. Sie sind innerhalb der Axone im Axoplasma gelegen. 4. In den distalen Abschnitten der Extremität weisen die Muskeln sehr starke Veränderungen auf: die quergestreifte Strichehung vieler Muskelfasern ist bedeutend verstrichen, die Muskelfasern auseinandergeschoben. Die zwischen den Muskelfasern verlaufenden Nervenstämmchen sind im Zustand einer starken Degeneration. Die Intensität der Veränderungen in den Muskeln steigert sich in distaler Richtung. 5. Die nach *Best* hergestellten Präparate zeigen in den Muskelfasern eine mäßige Ablagerung von Glykogenschollen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die in den peripheren Nerven bei Spontangangrän oben geschilderten Veränderungen gewissermaßen dem pathologisch-histologischen Bild der ischämischen Neuritis ähnlich sind. Selbstverständlich ist auch eine große Rolle beim Zustandekommen der pathologischen Vorgänge in den peripheren Nerven den toxiko-infektiösen Einflüssen der nekrotischen Herde zu zuschreiben. Doch bezieht sich diese Wirkung hauptsächlich auf die dem Gebiet der Nekrose unmittelbar anliegenden Nervenstrecken.

Wenn wir auf das Vorherrschen von Erscheinungen der ischämischen Neuritis im histopathologischen Gesamtbild der peripheren Nerven bei der Spontangangrän hinweisen, so ist doch vor allem die Behauptung zurückzuweisen, als wären diese Störungen ganz unbedeutend und als würden sie den Charakter eines Zufalls haben (*Studensky, Nikolsky* und *Lavrowsky, Lifschütz, Laveran* u. a.).

Die obengeschilderten histopathologischen Veränderungen sind nicht der Art, um außer acht gelassen zu werden. Bei weitem nicht unerheblich wirkt sich bei der Pathogenese der Spontangangrän eine derartige tiefgreifende Störung der anatomisch-physiologischen Struktur des peripheren Nervensystems aus, welches doch ein enges Zusammenwirken aller übrigen Systeme und Gewebe der Extremität bestimmt. Eine Störung dieser Wechselbeziehungen setzt die Widerstandsfähigkeit der Gewebe der Extremitäten herab und macht sie viel empfänglicher für verschiedene Schädlichkeiten.

Auf Grund des Gesagten kommen wir zu dem Schluß, daß das mannigfaltige Bild der Störungen in den peripheren Nerven bei Spontangangrän sich nicht auf die Erscheinungen von ischämischer Neuritis beschränkt. In dieser Hinsicht ist von besonderem Interesse die Krankengeschichte Nr. 2, und zwar deshalb, weil der Fall gleichsam eine Brücke

schlägt zwischen klinischen und morphologischen Beobachtungen, wodurch die bekannte, aus rein klinischen Beobachtungen entstandene Behauptung bestätigt wird von der Rolle des Traumas in der Ätiologie der Spontangangrän und uns damit ein tieferer Einblick in die Beziehungen zwischen strukturellen und dynamischen Störungen in den Gefäßen der Extremität eröffnet wird.

Die Analyse dieses Falles deckt das Vorhandensein eines unmittelbaren Zusammenhangs zwischen dem Auftreten des traumatischen Neuroms und der nachfolgenden Entstehung einer Erkrankung der Gefäße der unteren Extremitäten auf, die mit Spontangangrän endet. Der lokale Prozeß, in diesem Fall das traumatische Neurom, ließ sich nicht durch die Erscheinungen der ischämischen Neuritis vertuschen und war daher einer mikroskopischen Feststellung zugänglich. Hätten die lokalen Veränderungen gefehlt, so wäre das histopathologische Bild durch dasjenige der ischämischen Neuritis verwischt gewesen, wie so viele andere, und der Fall wäre ein ganz gewöhnlicher, von den übrigen nicht zu unterscheidender gewesen. Dies läßt voraussetzen, daß die primären morphologischen Störungen von seiten des Nervensystems aus der vorgangränösen Periode — wenn solche vorlagen — verwischt werden durch das morphologische Bild der abgeschlossenen Formen, ebenso wie sich die klinischen Symptome von seiten der peripheren Nerven verwischen beim Auftreten der schwereren Erscheinungen der Spontangangrän. Überdies hat der spezifische Charakter der Einwirkung vieler Noxen (Kälte, Intoxikationen u. a.), zum Unterschied vom Trauma, keine lokalen morphologischen Veränderungen der peripheren Nerven zur Folge. Die Beurteilung der Befunde wird noch dadurch erschwert, daß zu diesem Zeitpunkt die schweren Veränderungen stark ausgeprägt sind nicht nur im peripheren Nervensystem, sondern auch in den Arterien und Venen.

Selbstverständlich ist unser Beispiel mit dem Trauma nicht mechanisch auf alle Fälle von Spontangangrän anzuwenden, um so mehr, als man bei einer gewissen Einstellung in allen Fällen ein Trauma finden würde. Man muß im Auge behalten, daß die Spontangangrän ein Begriff ist, der eine Gruppe von Krankheiten verschiedener Ätiologie umfaßt. Es wäre auch durchaus verfehlt, die Entstehung der Spontangangrän auf diese oder jene rein exogene Ursache zurückzuführen. Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, daß der Krankheitsprozeß nur in jenen seltenen Fällen zum Vorschein kommt, wo die exogene Noxe mit einer endogenen Prädisposition zusammentrifft. Die Isolierung einer Seite der Frage führt immer zu einer falschen Deutung des Wesens der Krankheit und daher auch zu verfehlten Schlüssen. Die verschiedenen Beziehungen der exogenen zu den endogenen Momenten bedingen das Polymorphe der klinischen Erscheinungen bei der obliterierenden Endarteriitis, in deren Gesamtbild entweder Symptome seitens des Gefäßsystems vorherrschen, oder seitens des Nervensystems. Eine solche Voraussetzung ist völlig

angebracht hinsichtlich der vorgangränösen Periode, tatsächlich aber hat der Neurohistologe mit dem Amputationsmaterial abgeschlossener Formen zu tun, wo Gefäßstörungen in den Vordergrund treten. Gewiß wäre es sehr wünschenswert, die Untersuchung der peripheren Nerven und Gefäße in der Initialperiode der Erkrankung (intermittierendes Hinken) vornehmen zu können.

Beim Vergleich der Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung mit den klinischen Befunden der vorgangränösen Periode müssen wir gestehen, daß die Synthese dieser Befunde uns befreit hat von der eng-morphologischen statischen Vorstellung vom Krankheitsprozeß bei der obliterierenden Endarteriitis und uns damit näher gebracht hat dem Verständnis für Pathogenese und Ätiologie der Spontangrän.

Schlußfolgerungen.

1. Das am Amputationsmaterial beobachtete Gesamtbild der Pathomorphologie der Extremität bei Spontangrän weist darauf hin, daß gleichzeitig mit bedeutenden Veränderungen in den Gefäßen der Extremität, auch schwere Veränderungen in den peripheren Nerven vorliegen, die in gewissem Maße ähnlich sind dem morphologischen Bild der ischämischen Neuritis. Jedoch ist damit, wie aus den Untersuchungen zu ersehen ist, die ganze Mannigfaltigkeit der Veränderungen in den peripheren Nerven nicht erschöpft. In dieser Beziehung ist hier vor allem an das Vorhandensein intensiver regenerativer Erscheinungen in den Nervenfasern zu erinnern, die wir trotz der tiefgehenden Störungen im Blutkreislauf und trotz der gleichzeitigen Einwirkung toxisch-infektiöser Schädlichkeiten von seiten der nekrotischen Teile vorfinden.

2. Die Ergebnisse der pathohistologischen Untersuchungen und ihr Vergleich mit den klinischen Symptomen und dem Krankheitsverlauf gestattet die Behauptung, daß zugleich mit solchen Fällen, wo die Hauptrolle bei der Entwicklung des Prozesses den Gefäßen zuzuschreiben ist, es auch solche gibt, wo die Erkrankung der Gefäße in unmittelbarem Zusammenhang gebracht werden kann mit den Veränderungen im peripheren Nervensystem (Fall mit dem traumatischen Neurom an der dorsalen Seite des Fußes). Daß die primären Veränderungen in den Nerven nicht immer abzapfen sind und daß nicht selten die Gefäßveränderungen in den Vordergrund treten, erklärt sich vor allem damit, daß die histopathologische Untersuchung an Amputationsmaterial vorgenommen wird, d. h. bei abgeschlossenen Erkrankungsformen, wo die primären Veränderungen von seiten des Nervensystems verdeckt werden können durch das sekundäre Bild der ischämischen Neuritis. In solchen Fällen werden diese Veränderungen ausgeglichen durch das morphologische Bild der abgeschlossenen Krankheitsformen, ähnlich wie die klinischen Symptome von seiten der peripheren Nerven verwischt werden beim Auftreten der drohenden Erscheinungen der Spontangrän.
