

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)

Die Regeneration des vegetativen Nervensystems im Granulationsgewebe

Von

OTTO HAFERKAMP

Mit 17 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Juli 1955)

Das Leben im Gewebe spielt sich in Abhängigkeit von Gefäßen und Nerven ab, die in das Mesenchym eingebettet sind. Dieses mesenchymale Bindegewebe stellt ein netzförmiges Syncytium dar (HUECK), an dem sich neben den Gefäßen auch das vegetative Endnetz beteiligt.

Bei der Granulationsgewebsbildung, dieser uns täglich immer wieder imponierenden Regenerationsleistung des Bindegewebes, scheint nach den bisher vorliegenden Ergebnissen dieser gewohnte Aufbau aufgehoben zu sein, insofern als diese Gewebsneubildung bloß aus Zellen (Fibroblasten bzw. Fibrocyten, Histiocyten, Plasmazellen, Mastzellen und einer Reihe nicht näher bezeichneter Zellen), aus der Bindegewebsfasermasse und den neugebildeten Gefäßen bestehen soll, während die vegetativen Nervenfasern und -netze zu fehlen scheinen oder zumindest vorher nie berücksichtigt wurden.

Die vorliegende Arbeit ist ausgegangen von der Fragestellung, ob sich im Granulationsgewebe nicht doch auch die vegetative nervöse Peripherie an der Gewebsneubildung beteiligt. Dabei sollte versucht werden, wenn möglich auch Einblicke in das Regenerationsgeschehen des autonomen Nervensystems im Endgebiet zu erlangen, insbesondere in die Rolle, die dem Bindegewebe dabei zukommt.

Schrifttum

1. Die vegetative nervöse Peripherie im ruhenden Bindegewebe

Die Endigung des peripheren vegetativen Nervensystems, welche FEYRTER als vegetative nervöse Peripherie bezeichnet, hat im allgemeinen die Form eines Netzes, das grobmaschig und kernhaltig als Grundplexus (BOEKE) oder präterminales Netzwerk (REISER) und feinmaschig oder kernlos als Terminalreticulum (STÖHR) bezeichnet wird. STÖHR rechnet auch den Grundplexus zum Terminalreticulum, da seines Erachtens eine klare Trennung nicht immer gegeben ist. Die Maschen des vegetativen Endnetzes stellen ein nervöses plasmatisches Syncytium dar, in welchem die Neurofibrillen verlaufen und in dem beim Grundplexus (BOEKE) die SCHWANNschen Kerne liegen.

An den Kreuzungspunkten der in der Größenanordnung dem Grundplexus zuzurechnenden Netzformationen liegen große runde bis ovale, chromatinarme

Kerne in einer Verdickung des Leitplasmas. Diese Kerne mit dem umgebenden reichlichen Plasma, das von den hier sich kreuzenden Neurofibrillen durchzogen wird, haben im Laufe der Erforschung verschiedenerlei Namen erhalten: interstitielle Zellen [STÖHR, BOEKE, LAWRENTJEW, AKKERINGA, DOGIEL, CAJAL (?)], Lemnoblasten (HELD), Nervenetze (SCHULTZE), Netze (BETHE), Zellennetze (LEONTOVITSCH), sympathische Zellen (E. MÜLLER). Ich werde im Verlauf der Arbeit diese Kreuzungspunkte wie STÖHR, der bei ihnen ganglienzellähnliche Funktionen vermutet, als interstitielle Zellen bezeichnen.

Die eigentliche Klarstellung der feineren Innervation des weichen Bindegewebes, d. h. den Zusammenhang zwischen nervösem Endnetz und den Bindegewebszellen verdanken wir BOEKE (Iris), AKKERINGA (Sinushaare), FEYRTER (Submucosa des Darmes) und STÖHR (Submucosa des Darmes). BOEKE zeigt an Hand zahlreicher Abbildungen feine Nervenfasern in der Iris des Affen, deren „Umhüllung“ (AKKERINGA) unzweideutig mit den Bindegewebelementen in syncytialer Verbindung steht. Die Neurofibrillen gehen dabei aus dem SCHWANNschen Leitplasmodium in das Plasma der Bindegewebszellen über, um dort weiter zu verlaufen. BOEKE hält diese neurofibrillenträgenden Bindegewebszellen, die plasmatisch verbunden, seitlich am nervösen Endnetz hängen und Neurofibrillen tragen, für interstitielle Zellen im Sinne von RAMON Y CAJAL und LAWRENTJEW und bezeichnet sie als interstitielle Zellen von mesenchymatösem Typus; sie sollen amphoter an der einen Seite mit dem Endnervenplexus, auf der anderen Seite mit dem Erfolgs gewebe (Muskulatur, Drüsen, Bindegewebszellen usw.) zusammenhängen und somit die synaptische Vermittlung übernehmen. Daneben gibt es aber nach BOEKE ebenfalls Bindegewebszellen, die seitlich am Endnetz hängen und die *keine* Neurofibrillen aufweisen.

FEYRTER bezeichnet diese seitlich vom nervösen Endnetz in Richtung zum Erfolgsorgan liegenden, von BOEKE als interstitielle Zellen von mesenchymatösem Typus benannten Zellelemente als interkaläre Zellen, um eine Verwechslung mit den interstitiellen Zellen STÖHRs zu vermeiden.

FEYRTER unterscheidet an Hand seiner Nativfärbung mit EHRLICHschem Hämatoxylin sogar 2 Formen solcher interkalärer Zellen: 1. Verästelte, ansehnliche Zellen mit etwas mehr Plasma und einem verhältnismäßig großen, rundlich bis eiförmigen Kern mit wenig Chromatin und einem Kernkörperchen; das Plasma ist im Nativpräparat mit EHRLICHschem Hämatoxylin hellblau, der Kern lichtbraun. 2. Ebenfalls verästelte, aber unansehnliche Zellen mit kleinerem, rundlich eckigem Kern, dessen Chromatin dicht ist. In der Nativfärbung erscheint das Plasma bläulich-grünlich, die Kerne sind dunkelbraun bis blauschwarz.

2. Regeneration der nervösen Peripherie

BOEKE stellt schon in seiner großen, allgemeinen Darstellung über die Nervenregeneration im Jahre 1921 die Bedeutung der engen Beziehung des Bindegewebes zur Ausbildung des motorischen Nervenregenerates in den Vordergrund. Seine Untersuchungen über die Nervenregeneration nahm BOEKE an der Muskelspindel der Igelzunge vor und konnte bei Durchschneidung der zuführenden Nervenfasern nach anfänglicher Degeneration der peripheren nervösen Elemente eine Verdichtung des interstitiellen Bindegewebes in der Spindel feststellen, d. h., die in der Spindel befindlichen, wie BOEKE sagt, anscheinend bindegewebigen Zellen vermehren und vergrößern sich, bilden dabei neue Ausläufer, treten durch diese Ausläufer untereinander und mit der Spindelkapsel in innige Beziehung und bilden so ein dichtes Netzwerk. Diese gewucherten, bindegewebigen Elemente sind das Leitgewebe für die von zentral kommenden, regenerierenden Nervenfasern in der Spindel und nur in diesen verzweigten Zellen lassen sich später die Neuro-

fibrillen nachweisen. Die Neurofibrillen verlaufen nach BOEKE niemals nackt ohne plasmatische Hülle. Neben den bindegewebigen Zellen beteiligen sich nach BOEKE an der Ausbildung der nervösen Leitbahn auch die schon vorhandenen SCHWANNschen Zellen, die sich an die verästelten bindegewebigen Elemente plasmatisch anschließen. Diese Beobachtungen von BOEKE entsprechen dem Prinzip der „leitenden Wegstrecke“ von HELD oder der „Hodogenese“ von DUSTIN; das besagt: eine Nervenregeneration findet nur statt, wenn durch die Zellen der Umgebung (SCHWANNsche Zellen, Bindegewebszellen usw.) ein leicht zu folgender Weg für die auswachsenden Neurofibrillen, also ein richtiges Leitgewebe geschaffen wird. BOEKE kommt in seinem Kapitel über die letzte Wegstrecke der regenerierenden motorischen Nervenfasern zu dem allgemeinen Schluß, die regenerative Neubildung der Nervenfasern sei nicht die Tätigkeit der Neurofibrillen, sondern die Gemeinschaftsleistung aller Gewebeelemente, nämlich der Nervenfasern und ihrer Scheiden, des Bindegewebes und des Erfolgsorganes, d.h. in seinem Falle der Muskulatur. Bei STÖHR finden wir ähnliche Gedankengänge hinsichtlich der Regeneration des vegetativen Nervensystems; nur betont STÖHR auch die bedeutsame Mitbeteiligung des Gefäßsystems.

Die BOEKESchen Ergebnisse unterscheiden sich stark von denjenigen von RAMON Y CAJAL und TELLO, welche bei der Regeneration der peripheren motorischen Nerven ein passives Verhalten der SCHWANNschen Röhren, welche lediglich im Sinne des Neurotropismus chemotaktisch wirkende, den Nerven anziehende Substanzen absondern sollen, und ein „nacktes“ Vorwachsen der Neurofibrillen annehmen. Jedoch sind in RAMON Y CAJALS Arbeiten Beobachtungen zu finden, die sehr wohl auf die Bedeutung des Bindegewebes bei der Nervenregeneration hinweisen könnten. RAMON Y CAJAL denkt sich beim Auswachsen der Nervenfasern aus dem zentralen Stumpf die begleitenden „Randkerne“ (RAMON Y CAJAL) um die vordringenden Fasern nicht durch Teilung der präexistenten nervösen Begleitzellen, sondern aus Bindegewebszellen entstanden.

Dagegen spricht sich DE CASTRO bei der Reinnervation eines sympathischen Ganglions nach Durchschneidung der präganglionären Nerven für die stets intracytoplasmatische Lagerung der auswachsenden Neurofibrillen aus, wobei als Scheidenplasmodium die Gliocyten (RIO HORTEGA) [= Hüllplasmodium (STÖHR)] zu gelten hätten.

Ebenso wie BOEKE die Mitbeteiligung des Bindegewebes bei der Regeneration der motorischen Nerven hervorhebt, so betont STÖHR (1955) seine Bedeutung bei der Regeneration der peripheren vegetativen Nervenfasern. Seiner Meinung nach scheint das Mesenchym unter bestimmten Bedingungen sogar die Potenz zu besitzen, Neuroblasten und Neurofibrillen zu entwickeln, wofür auch die Gewebekulturuntersuchungen von KEUNING und DE HAAN sprechen könnten, die an einem Oesophagus-Magen-Trachealkomplex von einem 4 Tage alten Hühnchenembryo, der keine Beziehung mit dem Grenzstrang und den Vagusganglien hatte, die Entwicklung eines primitiven Nervengeflechtes aus dem Mesenchym wahrscheinlich machten.

3. Vegetative nervöse Peripherie im Granulationsgewebe

STÖHR hat 1934 im Rahmen seiner Arbeit über das Verhalten des Nervenapparates beim *Ulcus chronicum ventriculi* über Neubildung von Nervenfasern im Granulationsgewebe berichtet und dabei im Cytoplasma der neugebildeten Fibrocyten Neurofibrillen nachgewiesen. Dabei fand er erhebliche degenerative Veränderungen an den neugebildeten nervösen Fasern; so vermutet er, sie seien von vornherein dem Untergang geweiht.

Nach FEYRTER soll im Anfangsstadium jeder chronischen proliferativen Entzündung eine Hyperplasie des vegetativen nervösen Endnetzes vorhanden sein,

die sich später bei fibröser Umwandlung wieder zurückbildet; es beständen also hier analoge Verhältnisse, wie sie seit langem vom Gefäßsystem bekannt sind; er stützt sich dabei auf jene Formen der Entzündung, bei denen die neurale Hyperplasie im Vordergrund steht und histologisch das typische Bild der Entzündung nicht deutlich ausgeprägt ist, nämlich auf die neurogene Appendicitis (MASSON, FEYRTER, STÖHR u. a.), die neurogene Cholecystitis (RIOPELLE) und auf die Untersuchungen beim *Ulcus pepticum ventriculi* durch STÖHR.

DÉVÉNYI und HOLCZINGER fanden bei Hautwunden der Ratte eine Entwicklung der Innervation, die parallel der Ausbildung des Granulationsgewebes verlief. Nerven traten im neugebildeten Bindegewebe beim Versuchstier schon vom 5.—10. Tage auf. Leider geht aus dem Bericht nicht hervor, inwieweit es sich um cerebrospinale oder um vegetative Nervenfasern handelt. Auch ist das Verhältnis der neugebildeten nervösen Faserelemente zum Bindegewebe nicht berücksichtigt.

Material und Methodik

Als Material diente Granulationsgewebe um Herzmuskelnekrosen von 14 sowie Herzschielen von 4 Fällen.

Neben den Färbemethoden der täglichen histologischen Praxis wurden zur Darstellung des vegetativen Nervensystems die bewährten Silberimprägnationen nach BIELSCHOWSKY-GROS und das genormte Verfahren nach BIELSCHOWSKY-GROS-FEYRTER verwendet, mittels derer ich etwa 8000 Präparate anfertigte, von denen dann, auf alle 18 Fälle verteilt, 500 eine gute Imprägnation aufwiesen. Dieses Zahlenverhältnis mag die Schwierigkeiten der Silbermethode nach BIELSCHOWSKY-GROS erhellen; jedoch erhält man mit ihr, wenn man die Ausführungsvorschriften (Reinlichkeit, gute Chemikalien, gut neutralisiertes Formalin usw.) genau beachtet, doch eine größere Anzahl gut imprägnierter Schnitte, welche die aufgewandte Mühe und Geduld durch ihren diagnostischen Wert aufwiegen.

Ich habe bei meinen Präparaten neben der Darstellung der Neurofibrillen besonderen Wert auf die gleichzeitige Mitimprägnation des Leitplasmodiums mit den Zellen der nervösen Peripherie (SCHWANNsche und interstitielle Zellen) sowie der Zellen und Gefäße des Granulations- bzw. Bindegewebes gelegt, um eventuelle Zusammenhänge zu erkennen.

Bei der BIELSCHOWSKY-GROSSchen Methode werden ja nicht bloß die Neurofibrillen imprägniert, sondern auch alle übrigen Zellen des lockeren Bindegewebes. Das ist ein Vorteil und Nachteil zugleich: ein Vorteil deswegen, weil man eben die Zusammenhänge zwischen mesenchymalen Zellen und Nervenfasern an guten Präparaten leicht verfolgen kann; als Nachteil könnte man eventuell ansehen, daß die Fibrocytenfortsätze manchmal den Nervenfasern so sehr gleichen, daß sie der Ungeübte vielleicht verwechseln könnte. Eine marklose Nervenfaser (= REMAKsche Faser) ist aber durch die Varicositäten und SCHWANNschen Kerne von angeschnittenen, sich schnell im Verlauf verschmälernden Fortsätzen der Bindegewebszellen unterscheidbar; eine Ver-

wechselungsmöglichkeit mit argyrophilen Bindegewebsfasern war in meinen Präparaten nicht gegeben, da diese sich nicht dargestellt hatten. Auf eine leichte Möglichkeit, feine nervöse Faserelemente von den mit-imprägnierten Capillarwänden zu unterscheiden, hat STÖHR hingewiesen: beim Drehen der Mikrometerschraube verschwindet die Nerven-faser sofort aus dem Blickfeld, während die Capillarwand weiterhin sichtbar bleibt.

Außer den Silberimprägnationen, die oft nur die neurofibrilläre Seele der Nerven und nur ungenügend das SCHWANNsche Leitplasmodium darstellen, wurde zur Klarstellung plasmatischer Zusammenhänge neben der Einschlußfärbung nach FEYRTER mit Weinsteinsäure-Thionin die Nativfärbung nach FEYRTER mit EHRLICHschem Hämatoxylin mit sehr gutem Erfolg benutzt, wobei allerdings das EHRLICHsche Hämatoxylin längere Zeit vor Gebrauch unter Lichteinwirkung gestanden haben muß, da die Färbung sonst mißlingt.

Ein Teil der Abbildungen sind Reproduktionen originalgetreuer Zeichnungen, die in bewährter mühevoller Arbeit von Frau TITZRATH angefertigt wurden. Die Verwendung von Zeichnungen ist zur Wiedergabe von feinen neurohistologischen Details unbedingt notwendig, da die immer in verschiedenen Ebenen im verhältnismäßig dicken ($30\ \mu$) Präparat verlaufenden feinen Nervenfasern nicht photographisch erfaßbar sind; Täuschungsmöglichkeiten sind hier bei undeutlichen Photographien meines Erachtens viel eher gegeben. Ich habe nur in den Fällen, in denen die Befunde im Mikroskop in derselben Ebene lagen, Photographien zur Wiedergabe benutzt.

Eigene Untersuchungsergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse wurde beim neugebildeten Binde- bzw. Granulationsgewebe nach dem Reifestadium in 4 Abschnitten vorgenommen: 1. ganz junges, höchstens Tage altes Granulationsgewebe mit noch ausgesprochenem resorptivem Charakter und ohne Bindegewebsfaserbildung (5 Fälle); 2. Wochen altes Granulationsgewebe mit beginnender Bildung kollagener Fasern (5 Fälle); 3. Monate altes Narbengewebe mit zahlenmäßig verminderten Bindegewebszellen und Gefäßen (4 Fälle); 4. Jahre altes Schwielen-gewebe mit wenig Zellen und Gefäßen (4 Fälle).

1. Höchstens Tage altes Granulationsgewebe

Es gelangten 5 gleichgeartete Fälle mit frischer, teils recht ausgedehnter Infarkt-bildung in der Hinterwand des Herzens und jungem, höchstens Tage altem Granulationsgewebe in den Randabschnitten der Nekrose zur Untersuchung. Die Muskulatur im Infarkt-bereich ließ keine Querstreifung mehr erkennen, und ihre Kerne wiesen die Zeichen des Unterganges auf; im Hämatoxylin-Eosinpräparat schien in der Mitte der nekrotischen Muskulatur das Interstitium unverändert,

während am Rande bereits Leukocyten, Lymphocyten, histiocytäre Zellen und Fibroblasten die Resorptions- und Granulationsgewebsbildung ankündeten.

In dem Infarkt treten an den Nervenbündeln und am vegetativen Endnetz schwerste regressive Veränderungen auf. Abb. 1 gibt einen präexistenten Nerven aus einer Herzmuskelnekrose wieder; man erkennt Kugelbildungen, plumpspindelige Auftreibungen, verstärkte Imprägnation — nach STÖHR ein Zeichen einer schweren Abartung des Nerven —, körnigen und grobscholligen Zerfall der einzelnen Nervenfasern. Auch das gesamte nervöse Endnetz ist in plumpe Schollen

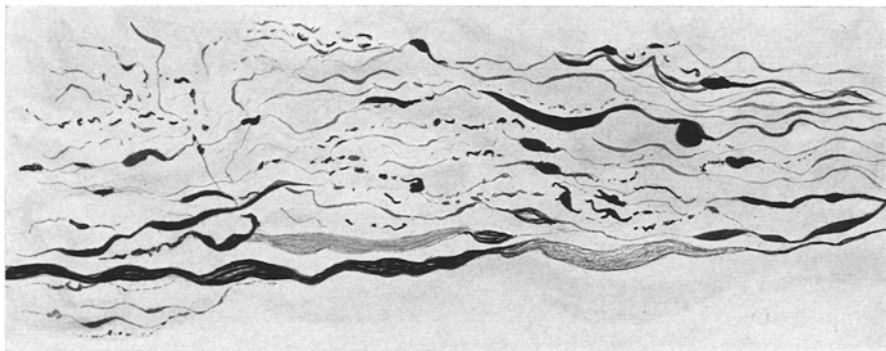


Abb. 1. Frischer Herzinfarkt. Zugrunde gehender, präexistenter Nerv innerhalb eines frischen Herzinfarktes. Bielschowsky-Gros-Silberimprägnation (BGS). Zeichnung. Vergr. 800mal

zerfallen, und die Bilder sind hier die gleichen, wie ich sie etwa im Magen bei Pylorospasmus des Säuglings beschrieben und abgebildet habe¹. Die Schwere der pathologischen Erscheinungsformen an den nervösen Faser-elementen kennzeichnet ihren Untergang.

Im jungen Granulationsgewebe der Randpartien des Infarktes befinden sich ebenfalls noch schollige Reste der präexistenten Nerven und nervösen Endnetze, die allerdings bei weiterer Ausbildung des Granulationsgewebes in Richtung einer Vernarbung nicht mehr zu finden sind.

Auf der anderen Seite kommt es in diesem höchstens Tage alten Granulationsgewebe mit dem Vordringen der histiocytären Zellen, Fibroblasten, Lymphocyten und der Gefäße zu einer Neubildung feinsten Nervenfasern, die in der Größenordnung etwa den Elementen des nervösen Endnetzes entsprechen. Diese neugebildeten nervösen Formationen sind ausgesprochen ungeordnet, aber in diesem Stadium meist ohne pathologische Veränderungen. So erkennt man z. B. in Abb. 2 eine einzelne, normal konfigurierte Nervenfasern, die aus einem Strang abzweigt und in Form einer Schlinge einen Bogen beschreibend zurück-

¹ Siehe die vorhergehende Arbeit im gleichen Heft des Virchowschen Archivs.

verläuft, ein Befund, der im normalen Gewebe nicht zu erheben ist. Von den in gewissen Abständen junge SCHWANNsche Kerne enthaltenden Nervenfäserchen gehen feinste, in Leitplasmodium gehüllte Neurofibrillen seitlich an Stelle dreieckförmiger Plasmaverdickungen ab (Abb. 2).

Die jungen SCHWANNschen Kerne unterscheiden sich von denjenigen im ruhenden Gewebe durch ihre wesentlich längere Form und von den

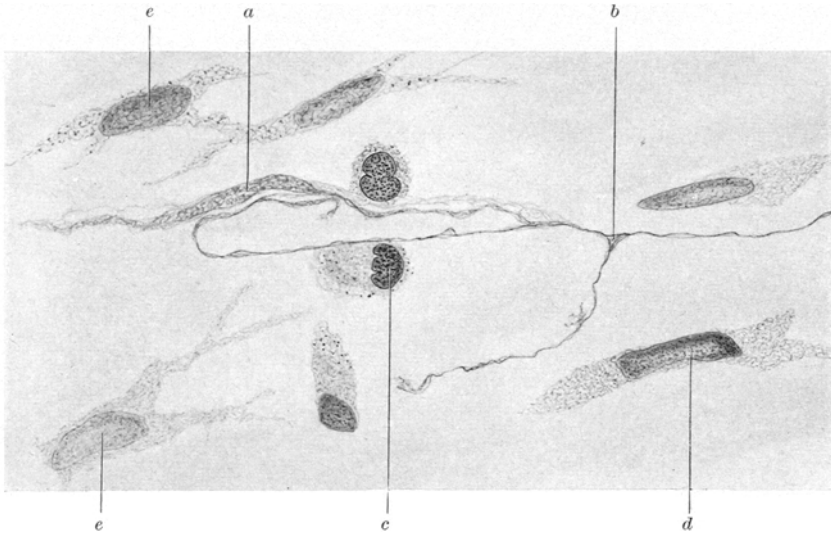


Abb. 2. Junges Granulationsgewebe. Neugebildete Nervenfasern mit jugendlichem SCHWANNschem Kern (a) und Abgang einer in Leitplasmodium gehüllten Neurofibrille an Stelle einer dreieckförmigen Plasmaverdickung (b). Bei c lymphocytenähnliche Zelle. Bei d Histiocyt und bei e Fibroblast. BGS. Zeichnung. Vergr. 914mal

runden bzw. ovalen Kernen der Fibroblasten bzw. Histiocyten, die in einem breiten, ovalen, im Silberpräparat feinkörnig argyrophilen und mit langen Ausläufern ausgestatteten Plasma liegen, durch ihre lange, schmale Kernform und ihre Lagerung im nervösen Leitplasmodium.

Sehr häufig war in diesem frühen Granulationsgewebe eine plasmatische Verbindung und ein Enden oder Beginnen zarter nervaler Äste an eigentümlichen Zellen zu beobachten, die im Silberpräparat einen sehr dichten, lymphocytenähnlichen, meist eingekerbten Kern und ein mäßig breites, fein argyrophil gepunktetes Cytoplasma aufweisen (Abb. 3). Diese Zellelemente (Typus 2 der interkalären Zellen FEYRTERS?) sind von den wesentlich kleineren und plasmaärmeren, rundkernigen Lymphocyten, die immer im Silberpräparat außerhalb des synzytialen Verbandes liegen, klar zu trennen. Im Nativschnitt mit EHRLICHschem Hämatoxylin, der diesen Zusammenhang besonders schön wiedergibt lassen, diese höchstens lymphocytenähnlichen Zellen einen chromatinreichen,

blauschwarzen, runden bis ovalen, eingekerbten Kern und ein mäßig breites, blaues Cytoplasma erkennen.

Diese feinsten nervösen Faserneubildungen im jungen Granulationsgewebe stehen dort, wo es an das erhaltene Gewebe angrenzt, durch zarte Nervenfäserchen mit dessen nervösem Endnetz in Verbindung, an dem nie eine Hyperplasie zu beobachten war. Ich habe kein massives Einwachsen von Nervenfasern von den in der Umgebung des Infarktes

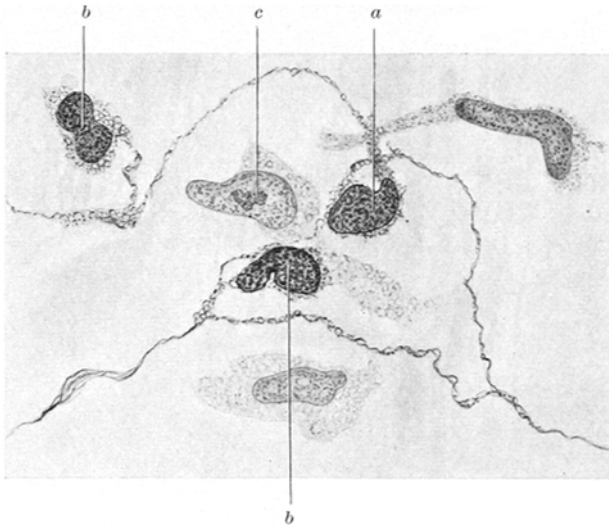


Abb. 3. Junges Granulationsgewebe. Drei lymphocytenähnliche Zellen (a) mit eingekerbtem Kern und feinargyrophil gekörntem Plasma, die mit Nervenfäserchen kontinuierlich verbunden sind. Bei b liegt eine lymphocytenähnliche Zelle seitlich an einer feinen Nervenfaser. Bei c Fibroblast. BGS. Zeichnung. Vergr. 1200mal

erhalten gebliebenen größeren Nervenfasern feststellen können; auch waren diese nie vergrößert und zeigten keine Vermehrung der SCHWANNschen Kerne; es zogen auch in das ältere Granulationsgewebe nie vom Rande her dickere Nervenstränge hinein, wie man es erwarten müßte, wollte man die Nervenfaserneubildung im Granulationsgewebe lediglich auf Aus- bzw. Einwachsen von Nervenfasern aus der erhaltenen Umgebung zurückführen.

2. Etwa Wochen altes Granulationsgewebe mit beginnender Bildung kollagener Bindegewebsfasern

Es handelt sich um 5 Fälle von nicht ganz frischem Herzinfarkt mit fortgeschrittener Granulationsgewebsbildung; sie kennzeichneten sich in Hämatoxylin-Eosinschnitten durch teilweisen Schwund der nekrotischen Muskulatur, beginnende Bildung kollagener Bindegewebsfasern und Rückgang der Leukocyten bei Vermehrung der Histiocyten, Fibroblasten und der Capillaren.

Untersucht man ein solches Granulationsgewebe im Silberpräparat mit stärkerer Vergrößerung, so findet sich jetzt ein dichtes Geflecht von feinen und feinsten Nerven, die zum Großteil pathologische Veränderungen aufweisen; auch sie stehen bloß mit dem nervösen Endnetz des angrenzenden erhaltenen Gewebes durch zarte Nervenfäserchen im Zusammenhang; ein Einwachsen von größeren Nervensträngen aus der Nachbarschaft war nicht festzustellen.

Nervöse Endnetzbildungen treten jetzt häufig in Erscheinung, doch weisen diese zarten Gebilde fast regelmäßig schwere degenerative Zeichen auf. Es wird sich hierbei wohl ebenso wie bei der Entartung der

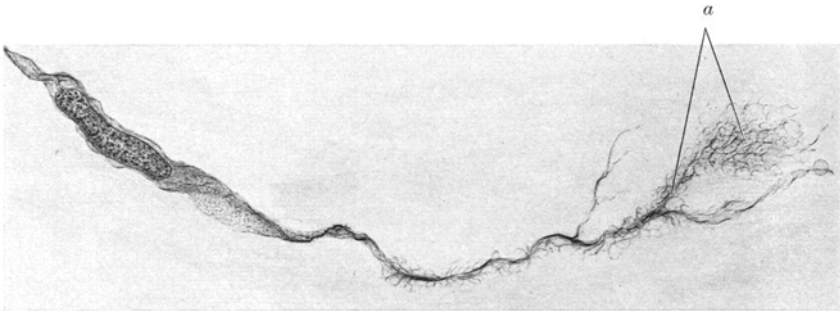


Abb. 4. Ältere Granulationsgewebe. Spindelförmige Auftreibung einer Nervenfaser, die bei *a* in ein feines nervöses Netzwerk ausläuft. Degenerative Zeichen am Nerven- und am Netzwerk. BGS. Zeichnung. Vergr. 1000mal

größeren neugebildeten Nervenfasern immer um von vornherein dem Untergang geweihte Bildungen handeln. Der Untergang der neugebildeten Fasern, der dann zur Nervenarmut der Schwiele führt, setzt also schon sehr bald ein. In Abb. 4 läßt sich mit Sicherheit das Terminalreticulum als Fortsetzung einer teils spindelförmig verbreiterten, degenerative Zeichen aufweisenden REMAKSchen Faser erkennen.

An verschiedenen Stellen ist im jungen Granulationsgewebe ein starker Überschuß neugebildeter, feiner nervöser Formationen festzustellen, die durch Armut an SCHWANNschen Kernen sich auszeichnen und zum Teil an die von STÖHR beschriebenen Fibrae aberrantes erinnern (Abb. 5). In Abb. 5 und 6 ist eine Partie wiedergegeben, in der es zu einer ausgesprochenen hyperplastischen Nervenregeneration gekommen ist, wobei wiederum die feinsten Nervenfäserchen schwere regressive Merkmale wie Kolben- und Knäuelbildung, körnigen und scholligen Zerfall sowie übertriebene Schlängelung aufweisen und untereinander ein feines, teils bizarr anmutendes Netzwerk bilden, was besonders absonderlich in Abb. 6 ist.

An zahlreichen mittelfeinen Nervenfasern lassen sich im Verlauf längsspindelige Auftreibungen des Leitplasmas erkennen. Diese spindel-

förmigen Verbreiterungen, in denen oft, jedoch nicht immer, in der Mitte ein SCHWANN'Scher Kern liegt (Abb. 4) und die daher *nicht durch den*

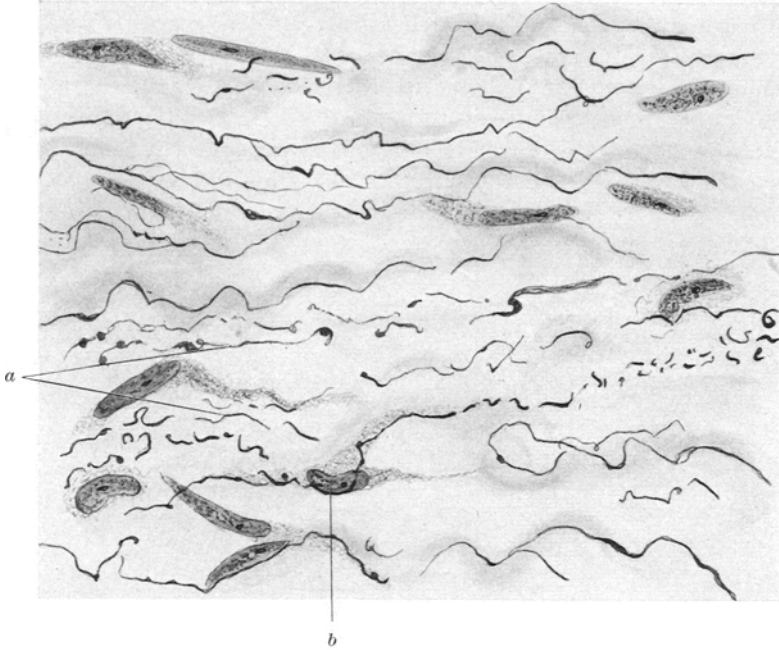


Abb. 5. Älteres Granulationsgewebe. Feinste Nervenfäserchen und Neurofibrillen mit Zeichen schwerer Abartung in Form absonderlichster Verformungen und scholligem Zerfall. Fibræ aberrantes (*a*). Bei *b* Neurofibrille durch eine jugendliche Bindegewebszelle ziehend. BGS. Zeichnung. Vergr. 733mal

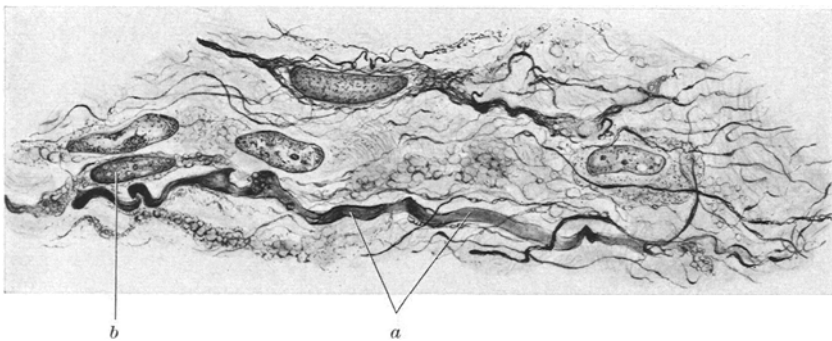


Abb. 6. Älteres Granulationsgewebe. Bandförmige Nervenfasern (*a*) in Zusammenhang mit bizarren nervösen Endnetzbildungen. Bei *b* eigentümliche Zelle mit ovalem Kern und in Zusammenhang mit den nervösen Formationen. BGS. Zeichnung. Vergr. 870mal

Kern bedingt sein können, treten gehäuft im Verlauf der im Granulationsgewebe meist in Wachstumsrichtung gestreckt verlaufenden Nerven-

fasern auf; sie sind auch im Hämatoxylin-Eosin- und Nativpräparat gut sichtbar (Abb. 12 A).

Neben diesem Spindelphänomen finden sich an den neugebildeten Nervenfasern in der Vielzahl pathologische Veränderungen. In Abb. 7 erkennt man eine teils homogene, im Silberpräparat dunkelschwarze, teils, besonders in ihrer Mitte, grobbröckelig zerfallende Spindel; eine

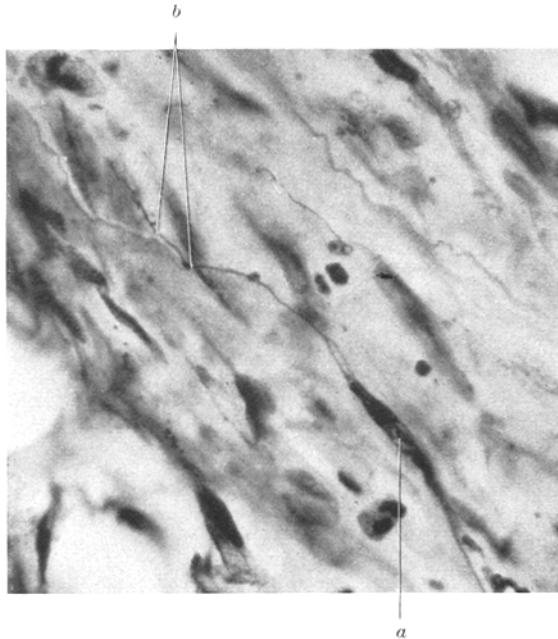


Abb. 7. Älteres Granulationsgewebe. Nicht durch den Zellkern bedingte spindelige Auftreibung (a) einer Nervenfaser (s. Text). Kolben- und Knäuelbildungen sowie körniger Zerfall der aus der Spindel ziehenden Nervenfaser (b). BGS. Mikrophotogramm. Vergr. 592mal

aus ihr weiterziehende Nervenfaser bzw. Neurofibrille weist knäueiförmige Verbreiterung, Kolbenbildung sowie körnigen Zerfall auf. Diese Zeichen schwerer Abartung sind bei dem Großteil der neugebildeten Nerven auch ohne Spindelphänomen zu sehen. Eine Verwechslung mit prä-existenten Nerven ist nicht möglich, da dieselben zusammen mit dem übrigen nekrotischen Gewebe verschwunden sind.

Abb. 4 zeigt an einer teilweise spindelig verbreiterten Nervenfaser ein „Herausströmen“ (STÖHR) von neurofibrillärer Substanz, ebenfalls eine degenerative Erscheinung, die schon durch STÖHR und Verfasser bei anderen Erkrankungen beschrieben wurde.

Die im Verlauf der Nervenfasern auftretenden Kolben und Knäuel erinnern stark an gleicherart aussehende Bildungen, die DE CASTRO als Wachstumszeichen am Ende von regenerierten Nerven gefunden hat.

Sehr eindrucksvoll offenbart sich in diesem Stadium die syncytiale Verflechtung der regenerierenden vegetativen nervösen Peripherie mit den Zellelementen des Granulationsgewebes. Die Nervenfasern stehen nicht nur mit den oben beschriebenen lymphocytenähnlichen Zellen im Zusammenhang, sondern auch mit Fibroblasten, Histiocyten und den Adventitiazellen, d.h. mit den zu einem Syncytium angeordneten Elementen des Granulationsgewebes. In Abb. 8 ist eine zarte REMAKSche Faser zu sehen, die bei *a* einen SCHWANNschen Kern besitzt und in diesem Bereich eine erhebliche Verbreiterung des SCHWANNschen Leitplasmo-

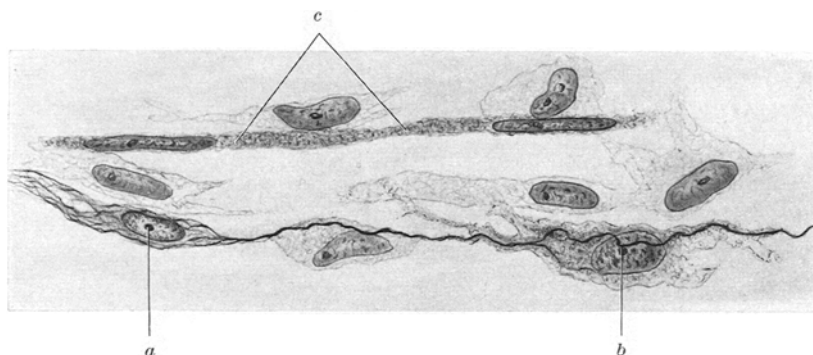


Abb. 8. Älteres Granulationsgewebe. Feine Nervenfasern mit SCHWANNschen Kern (*a*), deren Neurofibrille durch das Plasma eines Fibroblasten verläuft (*b*). Eigentümlicher nervöser (?) Plasmastrang (*c*) mit den SCHWANNschen Elementen ähnelnden Kernen. BGS. Zeichnung. Vergr. 1000mal

diums aufweist und deren Neurofibrille bei *b* durch das Plasma einer fibrocytären Bindegewebszelle in gewundenem Verlauf am Kern vorbeizieht, um dann nach Verlassen des Fibrocytenplasmas in SCHWANNsches Leitplasmodium gehüllt im Interstitium weiterzuverlaufen.

Ein analoges Bild der Lagerung von Neurofibrillen im Fibrocytenplasma, das damit zwischengeschaltet ist in das nervöse Leitplasmodium, ist in Abb. 5 bei *b* zu sehen.

Die enge Verbindung zwischen Capillaren und peripheren vegetativen Nervenfasern ist im Granulationsgewebe allorts zu erkennen; Abb. 9 gibt den plasmatischen Zusammenhang zwischen einer Capillare und einer Nervenfasern wieder, der durch eine eigenartige Zelle hergestellt wird: von einer dreieckigen Zelle (*a*), die einen eiförmigen Kern mit mäßig grober, nicht sehr mächtiger Chromatinstruktur besitzt, ziehen feine Ausläufer zur Gefäßwand, während ein entgegengesetzt gerichteter Plasmafortsatz kontinuierlich in das Leitplasmodium der Nervenfasern übergeht, so daß man nach dem plasmatischen Zusammenhang bei dieser Zelle an ein nervöses (interkaläre Zelle?), nach der Form auch an ein bindegewebiges Zellelement denken kann. Wir sind hier anscheinend

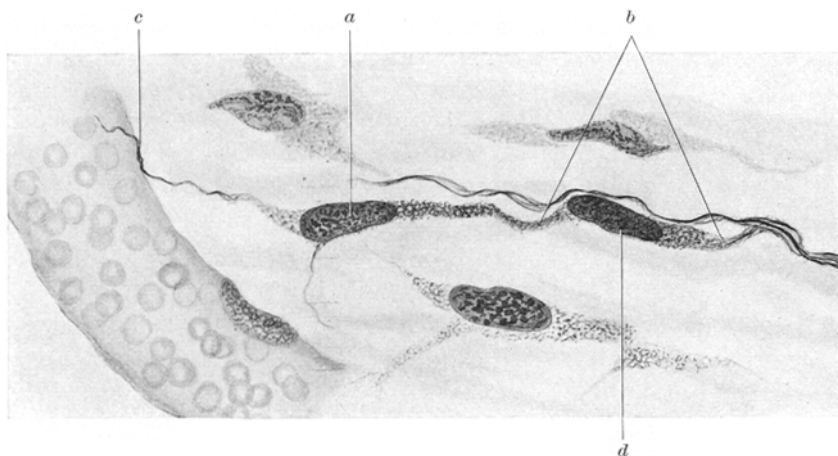


Abb. 9. Älteres Granulationsgewebe. Plasmatischer Zusammenhang zwischen einem Nerven und einer Capillare, gewährleistet durch eine eigenartige Zelle (*a*) mit eiförmigem Kern, deren Ausläufer teils in den Nerven (*b*), teils in die Capillarwand (*c*) übergehen. Bei *d* ein SCHWANNscher Kern. BGS. Zeichnung. Vergr. 1067mal

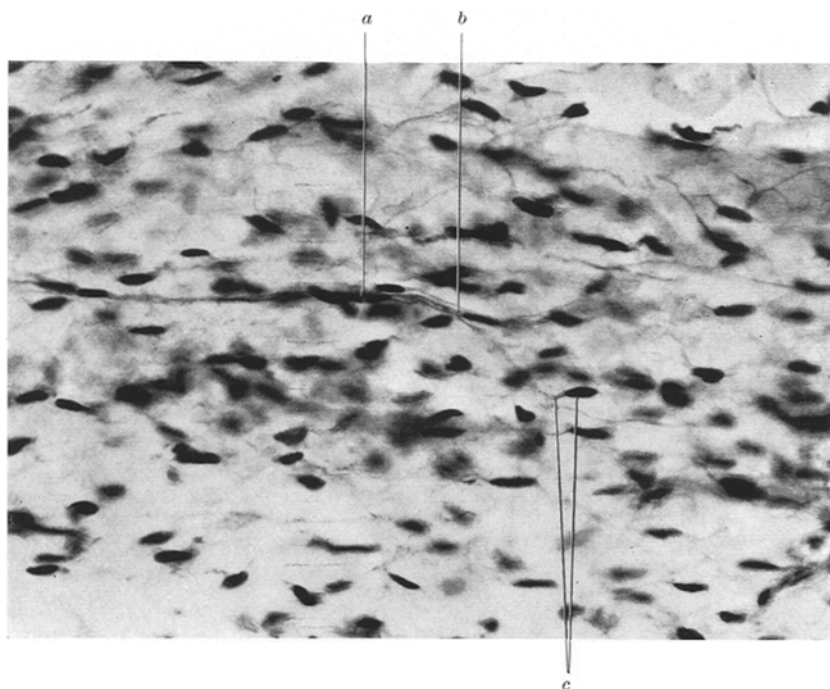


Abb. 10. Älteres Granulationsgewebe. Nervenfasern mit SCHWANNschen Kernen (*a*), die sich bei *b* aufteilt. Bei *c* liegt seitlich an die nervöse Fasermasse angeschlossen eine eigentümliche Zelle (interkaläre Zelle?) mit eiförmigem Kern und spärlichem Plasma, welches zwei entgegengesetzt verlaufende Ausläufer aufweist, von denen einer mit dem Nerven plasmatisch verbunden ist. Gut erkennbares Netzwerk der Bindegewebszellen. Nativfärbung mit EHRLICHschem Hämatoxylin. Mikrophotogramm. Vergr. 380mal

an der Stelle angelangt, wo in dem großen Syncytium des Bindegewebes nicht mehr recht zu unterscheiden ist, was dem eigentlichen Bindegewebe oder den Begleitzellen der vegetativen nervösen Peripherie zuzurechnen ist. Oder bestehen hier vielleicht sogar fließende Verhältnisse, wofür sich auch ANDRZEJEWSKI in seiner Arbeit über die feinere Histologie des vegetativen Nervensystems des Mittelohres ausspricht?

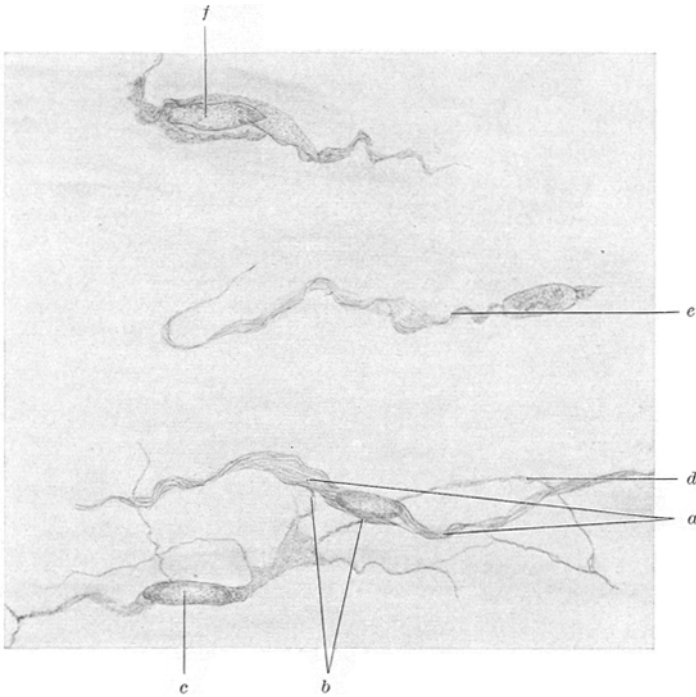


Abb. 11. Älteres Granulationsgewebe. Nerv mit SCHWANN'schem Kern (*a*), plasmatisch bei *b* mit einem Histiocyten (*c*) verbunden. [Die unter dem SCHWANN'schen Kern verlaufende Faser (*d*) ist nicht dem abgebildeten Histiocytenfortsatz (*b*) zugehörig.] Bei *e* eigentümlicher nervöser (?) Plasmastrang. Bei *f* jugendlicher Fibrocyt. Nativfärbung mit EHRLICH'schem Hämatoxylin. Zeichnung. Vergr. 825mal

Ich möchte ausdrücklich die Besonderheit der eben beschriebenen Zelle betonen; in Abb. 10 bei *c* ist eine analoge Zelle, hier jedoch nur im Zusammenhang mit einer Nervenfasern, aus einem Nativpräparat mit EHRLICH'schem Hämatoxylin abgebildet; sie zeichnet sich hier durch ein schmales, längsgestrecktes, blau gefärbtes Cytoplasma und einen großen, blaubraunen, ovalen Kern mit lockerer Chromatinstruktur aus (Typus 1 der interkalären Zellen FEYRTERS?).

Neben diesen bisher beschriebenen, eindeutig nervösen Formationen, die mit den cellulären Bindegewebselementen in kontinuierlichem Zusammenhang stehen, gibt es Plasmastränge, deren Beziehung zum

Nervensystem vorerst eher vermutet als morphologisch sicher bewiesen werden kann. In Abb. 8 läßt sich bei *c* ein solcher Plasmastrang erkennen, dessen Kerne den SCHWANNschen Elementen im ruhenden Bindegewebe sehr ähneln. Auch im Nativpräparat mit EHRLICHschem Hämatoxylin lassen sich diese Plasmastränge beobachten (Abb. 11 bei *e*). Sie sind sicherlich keine vasculären Bildungen, sondern lassen sich von den neugebildeten Gefäßen mit Bestimmtheit unterscheiden.

Wieweit ist es nun möglich, auch im Hämatoxylin-Eosinpräparat die hier beschriebenen Formationen des vegetativen Nervensystems im

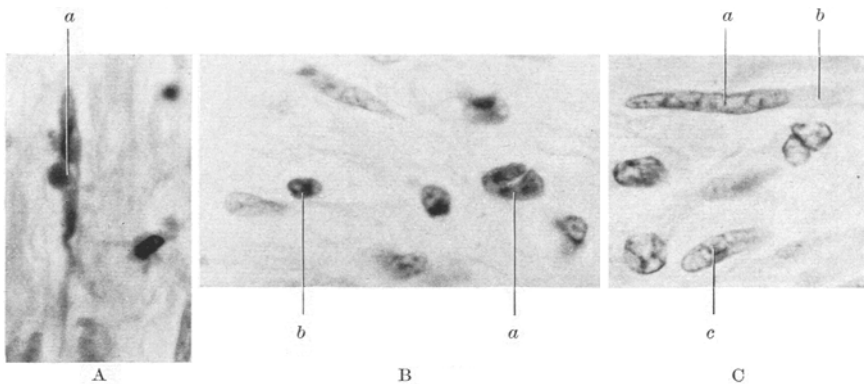


Abb. 12 A—C. Älteres Granulationsgewebe. Bei A spindelige Auftreibung einer Nerven-faser mit Degeneration wie in Abb. 7 an Hand einer BGS. dargestellt (*a*). Bei B lymphocytenähnliche Zelle mit stark eingekerbtem Kern (*a*) und Lymphocyt (*b*). Bei C typischer SCHWANNscher Kern (*a*) mit angedeutetem Leitplasmodium (*b*) und bei *c* Fibroblastenkern. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. A: 580mal, B: 842mal, C: 842mal

Granulationsgewebe wiederzufinden? Tatsächlich sind in jedem solchen Schnitt im jungen Granulationsgewebe Strukturen des vegetativen Nervensystems wiederzufinden, ja sie sind sogar seit Jahrzehnten in Lehr- und Handbüchern abgebildet worden. Freilich wurden dabei die zelligen Elemente dem Bindegewebe, den sog. Rundzellinfiltraten oder den Gefäßneubildungen zugeordnet: So erkennt man z.B. in Abb. 12 A bei *a* eine spindelförmige, an einem Teil kolbig aufgetriebene Bildung. Es handelt sich bei dieser Spindel um dasselbe Gebilde, wie es in Abb. 7 an Hand eines Silberpräparates wiedergegeben ist und welches dort auch die analoge Veränderung aufweist. In der Abb. 12 B erkennt man weiter bei *a* eine lymphocytenähnliche Zelle mit eingekerbtem Kern, deren Zusammenhang mit den nervösen Faserelementen an Hand der Silber- und Nativpräparate aufgedeckt wird, bei *b* einen Lymphocyt und bei Abb. 12 C *a* einen SCHWANNschen Kern.

3. Monate altes Narbengewebe

Es wurden 4 Fälle von älterem Herzinfarkt mit vollständigem Abbau des nekrotischen Gewebes und beginnender Umwandlung des Granulationsgewebes in

eine fibröse Narbe untersucht. Sie waren im Hämatoxylin-Eosinpräparat charakterisiert durch die reichliche Bildung von kollagenen Bindegewebsfasern, das Fehlen der Leukocyten, die im 1. und in geringerer Zahl auch im 2. Stadium vorhanden waren, und durch die noch erhebliche Menge von Fibroblasten bzw. Fibrocyten, Histiocyten und Blutcapillaren.

Während beim jüngeren Granulationsgewebe eine ausgesprochen wirre Anordnung der neugebildeten nervösen Fasermasse, teils in Form

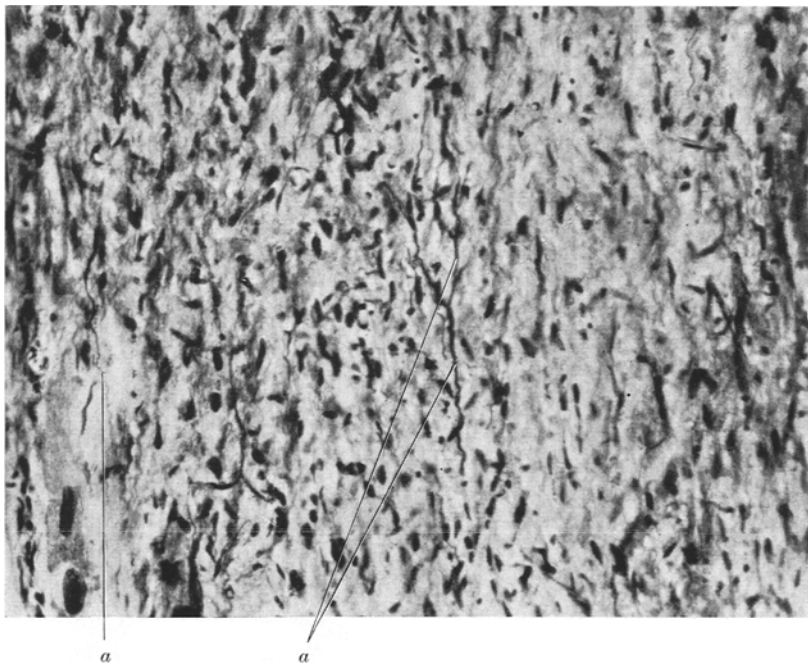


Abb. 13. Jüngerer Narbengewebe. In Verlaufsrichtung des jungen Bindegewebes ziehende Nervenfasern (a). BGS. Mikrophotogramm. Vergr. 176mal

der in diesem Stadium nicht mehr nachweisbaren, wohl inzwischen zugrunde gegangenen, entarteten feinen und feinsten Endnetzformationen besteht, erscheinen hier die Verhältnisse wesentlich geordneter. Es haben sich kleine Nervenstränge gebildet (Abb. 13), die durch feine Äste mit den Bindegewebszellen, den lymphocytenähnlichen und den eigenartigen Zellen mit schmalen, eiförmigem lichtem Kern in Verbindung stehen, die in Abb. 9 und 10 wiedergegeben sind.

Es treten jetzt größere nervöse Netzgeflechte auf (Abb. 14), an denen man jedoch gewisse Besonderheiten feststellen kann, wie z. B. das fast völlige Fehlen von den interstitiellen Zellen (im Sinne STÖHRs); in den ganz vereinzelt derartigen Zellen zeigte der Kern nicht das gewohnte Aussehen wie im ruhenden Bindegewebe: er besaß zwar die lichte, chro-

matinarne Struktur mit zarter Kernmembran, war jedoch nie rund, sondern vieleckig, gezackt und kleiner als normal. Dagegen kamen an den Kreuzungspunkten der größeren Nervengeflechte kleine, runde bis ovale Kerne mit starkem Chromatingehalt vor, zum Teil auch in Vielzahl (Abb. 14). Im Hämatoxylin-Eosinpräparat würde man diese Kerne, da die nervöse Fasersubstanz nicht sichtbar ist, wohl am ehesten für

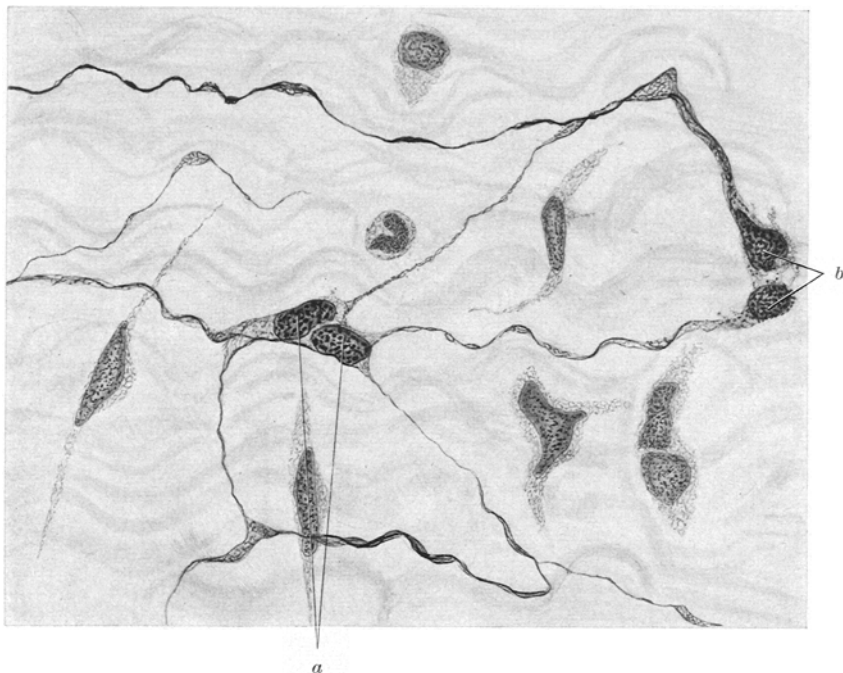


Abb. 14. Jüngeres Narbengewebe. Größeres nervöses Netzgeflecht mit kleinen runden bis ovalen chromatinreichen Kernen an Stelle der interstitiellen Zellen an der Kreuzungsstelle (a). Bei b in die Nervenbahn eingeschaltete, fein argyrophil gepunktete Plasmamasse mit zwei runden, chromatinreichen Kernen, ähnelnd den lymphocytenähnlichen Zellen in Abb. 3. BGS. Zeichnung. Vergr. 733mal

Lymphocyten halten, was man bis heute wohl auch getan hat. In Abb. 14 ist noch eine eigenartige Erscheinung beachtenswert: Bei b liegen in einem fein argyrophil gekörnten, bandförmigen Plasma, das an das SCHWANNsche Leitplasmodium angeschlossen ist, zwei runde, chromatinreiche Kerne: auch diese Zellelemente erinnern an die lymphocytenähnlichen Zellgebilde, die in Abb. 3 unter a und b näher bezeichnet und besprochen wurden.

Obwohl ein Teil der nervösen Neubildungen der früheren Stadien bereits zugrunde gegangen ist — die Nervenfasermasse hat sich verringert, Überschußbildungen von feinsten nervösen Endnetzformationen

mit *Fibrae aberrantes* (STÖHR) (s. Abb. 5) kommen nicht mehr vor —, weisen die vorhandenen Nervenfasern größtenteils Zeichen einer schweren Degeneration in Form der im vorigen Abschnitt beschriebenen Veränderungen auf.

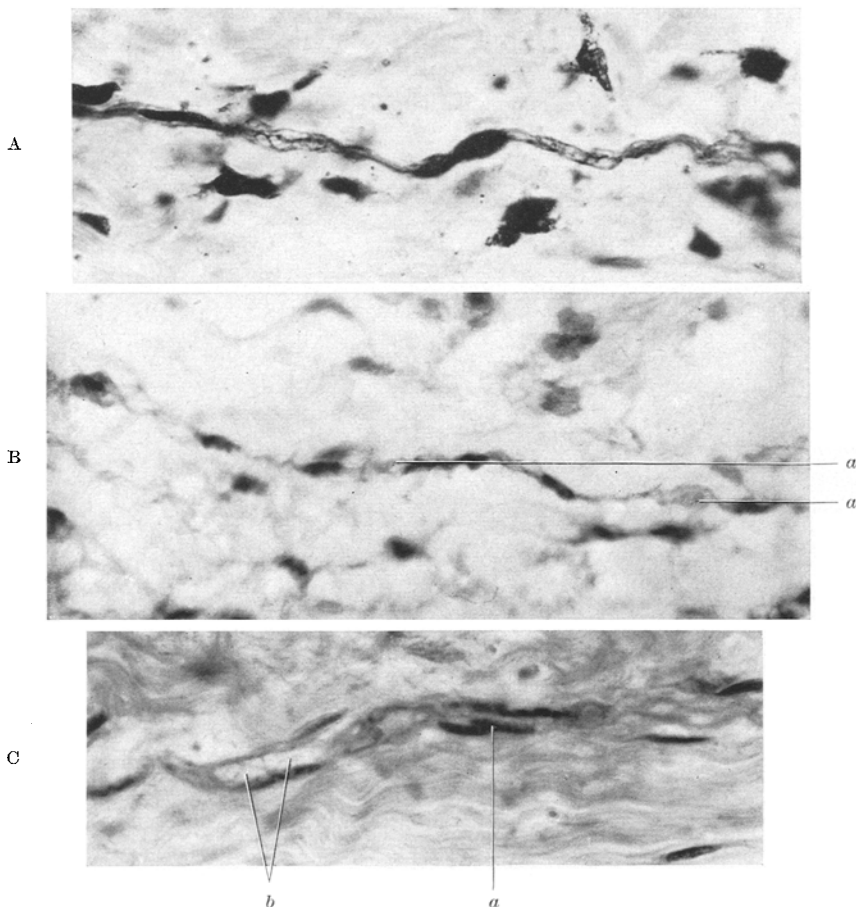


Abb. 15 A—C. Jüngerer Narbengewebe. A Vacuolige Degeneration eines Nerven mit scholligem Zerfall der Neurofibrillen. BGS. Mikrophotogramm. Vergr. 659mal. B Dieselbe Veränderung im Nativpräparat, imponierend als wabige Aufquellung des Leitplasmodiums, besonders eindrucksvoll bei *a* zu erkennen. Nativfärbung mit EHRLICH'schem Hämatoxylin. Mikrophotogramm. Vergr. 320mal. C Die Veränderung von A und B im Hämatoxylin-Eosinschnitt. Bei *a* SCHWANN'scher Kern. Bei *b* vacuolige Degeneration. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Mikrophotogramm. Vergr. 533mal

Abb. 15 A zeigt einen im jüngeren Narbengewebe verlaufenden Nervenstrang, dessen SCHWANN'sches Leitplasmodium erheblich vacuolig aufgequollen und dessen Neurofibrillen in Schollen und Körner zerfallen sind.

In den mit der Nativfärbung mittels **EHRLICH**schem Hämatoxylin gewonnenen Präparaten 15B, ja sogar im Hämatoxylin-Eosinschnitt 15C lassen sich die eben an Hand von Silberpräparaten gezeigten Degenerationen wiederfinden.

Die Fibrocyten zeigen in diesem Stadium im Granulationsgewebe dieselben Veränderungen, wie sie **STÖHR** kürzlich in einem Grenzstrang-

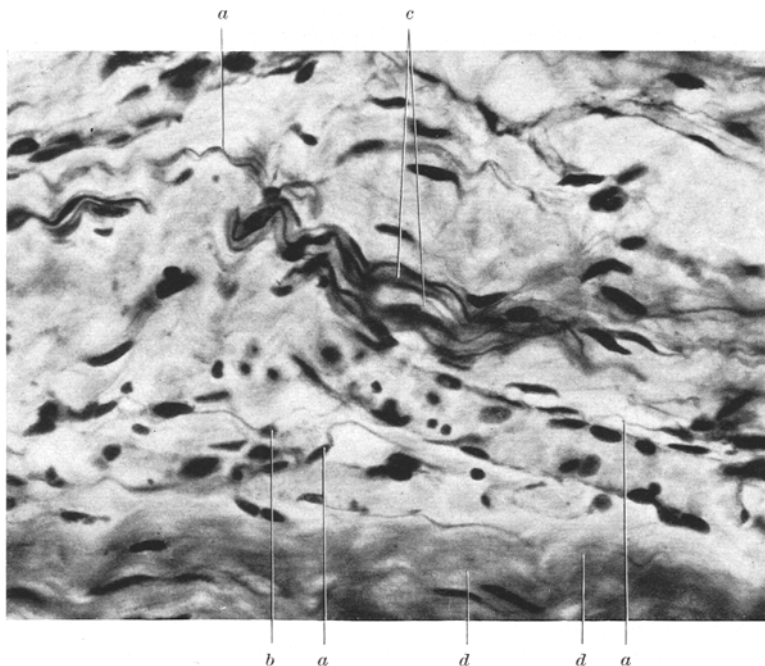


Abb. 16. Altes Schwielengewebe. Bei *a* einzeln verlaufende feine Nervenfäserchen mit **SCHWANN**schen Kernen, bei *b* in plasmatischer Verbindung mit lymphocytenähnlicher Zelle. Bei *c* kleiner Nervenstrang in Capillarnähe. Bei *d* hyalinisiertes Bindegewebe. BGS. Mikrophotogramm. Vergr. 320mal

tumor beschrieben hat: ihr Cytoplasma ist vacuolisiert, und sie weisen eine bizarre Verformung auf.

4. Jahre altes Schwielengewebe

Vier Fälle von alten Herzschwielen wurden untersucht; sie zeichneten sich in Hämatoxylin-Eosinpräparaten durch starke Hyalinisierung und durch Armut an Fibrocyten, Histocyten und Blutgefäßen aus. Auch die Zahl der lymphocyten-ähnlichen Zellen und der eigenartigen Zellen (s. Abb. 9 und 10) mit dem schmalen, eiförmigen, lichten Kern war stark zurückgegangen.

Dabei fand sich in den zahlreichen Silber- und Nativpräparaten keine Schwiele ohne vegetative Nervenfasern, wohl aber war deren Anzahl gegenüber den früheren Stadien verringert; dennoch konnte man

oft über die recht erhebliche Menge nervöser Faserelemente in den stark hyalinisierten Herznarben überrascht sein. Die Nervenfasern verliefen hier meist einzeln und in Gefäßnähe vorzugsweise zu kleinen Nervensträngen angeordnet (Abb. 16), wobei die Einordnung der nervösen Elemente in das Syncytium des Narbengewebes beibehalten war. Degenerative Veränderungen wurden an diesen Fasern nur sehr selten gefunden; die in den früheren Stadien als degeneriert beschriebenen Fasern sind wohl nunmehr sämtlich zugrunde gegangen.

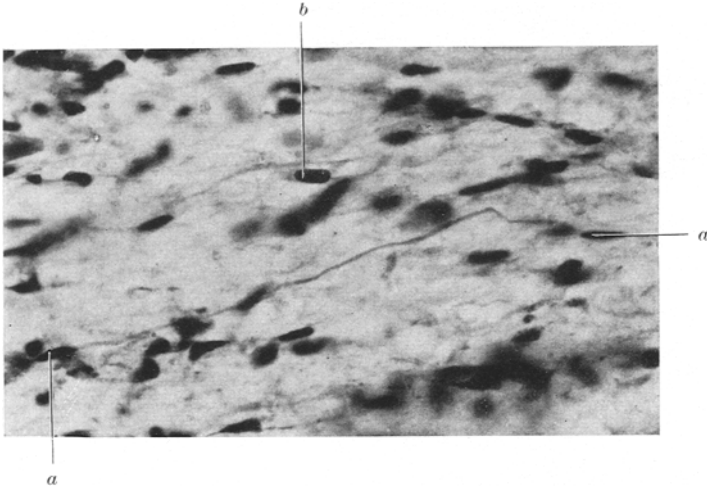


Abb. 17. Altes Schwiellengewebe. Feine Nervenfäserchen mit SCHWANNschen Kernen (a). Fibrocyt bei b. Nativfärbung mit EHRLICHschem Hämatoxylin. Mikrophotogramm. Vergr. 380mal

Abb. 17 zeigt in einem Nativschnitt mit EHRLICHschem Hämatoxylin einzelne feine Nervenfasern, welche das Narbengewebe durchsetzen und die bei dieser Färbung recht schmal erscheinenden SCHWANNschen Kerne bergen.

Betrachtet man ein mit Hämatoxylin-Eosin gefärbtes Präparat, so fällt die starke Unterschiedlichkeit der Kernformen in der Schwiele auf. Neben den größeren Kernen der Fibrocyten und Histiocyten finden sich kleine, schmale, längsovale Kerne, die wohl den SCHWANNschen Elementen zuzurechnen sind, wobei natürlich das Leitplasmodium mit den Neurofibrillen nicht angefärbt ist; man ist überrascht, in welcher Menge die SCHWANNschen Kerne auch im Hämatoxylin-Eosinpräparat zu finden sind; bisher hat man sie wohl als Kerne von Bindegewebszellen angesehen.

Diskussion

Nach dem Ergebnis vorliegender Untersuchungen beteiligt sich also das vegetative Nervensystem ebenso wie das Blutgefäßnetz zusammen

mit den cellulären Bindegewebsselementen am Aufbau des Granulationsgewebes. So bestätigt sich an meinem Material die Annahme von FEYRTER, nach der im Anfangsstadium jeder chronischen, proliferativen Entzündung eine Hyperplasie des vegetativen nervösen Endnetzes zu finden sei, die sich bei fibröser Umwandlung wieder zurückbilde. Im jungen Granulationsgewebe fand ich einen ausgesprochenen Überschuß an nervöser Substanz, wobei die meisten der neugebildeten nervösen Faserelemente schwere degenerative Veränderungen aufweisen, so daß der Untersucher den Eindruck erhält, ein großer Teil dieser hyperplastischen Nervenregeneration sei von vornherein dem Untergang geweiht, was offenbar auch der Fall ist, wie die wesentlich geringere Zahl an Nervenfasern in der Schwiele zeigt. Bei ihrer Neubildung behält die vegetative nervöse Peripherie die plasmatische *Verbindung mit den Bindegewebszellen* bei, die für das ruhende Bindegewebe nach den Untersuchungen von BOEKE, STÖHR, FEYRTER, AKKERINGA u. a. schon lange bewiesen ist. Die Neurofibrillen verlaufen außer im SCHWANNschen Leitplasmodium auch im Cytoplasma der Fibroblasten bzw. Fibrocyten und der Histiocyten, wobei das Leitplasmodium in das Fibrocyten- bzw. Histiocytenplasma übergeht.

Aber nicht nur mit den gewöhnlichen Bindegewebszellen (Fibroblasten bzw. Fibrocyten, Histiocyten) hängt die nervöse Fasermasse im Granulationsgewebe kontinuierlich zusammen, sondern auch mit 2 Arten von besonderen Zellen, auf die FEYRTER die Aufmerksamkeit gelenkt und welche er als *interkaläre Zellen* bezeichnet hat. Es handelt sich dabei einmal um Zellen mit schmalem, langverzweigtem Cytoplasma und einem eiförmigen Kern. Sie unterscheiden sich durch ihre Kernform und ihr schmales Plasma von den Fibrocyten und Histiocyten mit ihrem rund-ovalen bzw. oval-länglichen Kern und reichlichem, stark verzweigtem Cytoplasma. Andererseits finden sich Zellelemente, die einen lymphocytenähnlichen, sehr dichten, meist eingekerbten Kern besitzen und sich im Silberpräparat durch ein fein argyrophil gekörntes Protoplasma auszeichnen. Beide Zellarten sind schon normalerweise in das Syncytium des Bindegewebes eingegliedert; sie zeigen auch im Granulationsgewebe eine besonders innige Verknüpfung mit den neugebildeten Nervenfasern, in die ihre Cytoplasmafortsätze zum Teil kontinuierlich übergehen. Die lymphocytenähnlichen Zellen hat MARCHAND bereits bei seinen Untersuchungen über die Wundheilung von den eigentlichen Lymphocyten im Granulationsgewebe abgegrenzt und als besondere Zellgruppe hingestellt, die, wie FEYRTER betont, bis heute noch unbeannt geblieben ist. Ich möchte jedoch das Problem dieser beiden Zellarten, insbesondere ihre Stellung zu den interkalären (FEYRTER), interstitiellen (BOEKE, CAJAL) und bindegewebigen Zellen gesondert abhandeln, um mich nicht zu weit von der eigentlichen Fragestellung

dieser Arbeit zu entfernen, vermag aber jetzt schon zu sagen: diese beiden Zelltypen sind mit Sicherheit gestaltlich von den Histiocyten, Fibrocyten und Lymphocyten abgrenzbar.

Woher stammt nun die nervöse Substanz im Granulationsgewebe? Nach der alten Neuronentheorie müßten die Nervenfasern, die hier sicher neugebildet sind, da ja das ganze Granulationsgewebe eine Neubildung ist, von den Randabschnitten in die Nekrose hineinsprossen, was nach der alten CAJALSchen Meinung sogar für die nackten Neurofibrillen zutreffen müßte; man würde also im Verlaufe der Bildung und Vernarbung des Granulationsgewebes erwarten, dicke Nervenfasern mit SCHWANNschem Leitplasmodium und den Neurofibrillen zu sehen, die vom Rande her in das Granulationsgewebe hineinziehen und sich dann in viele Äste aufteilen. Ich habe in meinen Präparaten in keinem der Fälle ein solches massives Eindringen dicker Nervenstränge in das junge Granulations- und Narbengewebe gefunden; die einzige Verbindung zwischen den im Granulationsgewebe und den um den Infarkt im erhaltenen Gewebe befindlichen nervösen Endformationen bestand in den beschriebenen sehr feinen Nervenfasern.

Übrigens hat schon BOEKE am Beispiel der Regeneration der motorischen nervösen Peripherie in der Muskelspindel der Igelzunge das Vorwachsen „nackter“ Neurofibrillen widerlegt und die maßgebliche Bedeutung des Bindegewebes bei der Nervenregeneration gezeigt; er wies für die motorischen Nerven auf die Berechtigung des Prinzips der leitenden Wegstrecke von HELD bzw. die Hodogenese von DUSTIN hin, welche besagen: eine Nervenregeneration kann nur stattfinden, wenn durch die Zellen der Umgebung ein leicht zu folgender Weg für die auswachsenden Neurofibrillen geschaffen wird, wobei als Leitgewebe neben den SCHWANNschen Elementen vor allem die Bindegewebszellen dienen.

Die Verhältnisse im Bereich der regenerierenden vegetativen nervösen Peripherie sind also nach unseren Untersuchungen am Granulationsgewebe morphologisch sehr ähnlich: auch hier finden sich die Neurofibrillen in einem Leitplasmodium, an dessen Bildung neben den SCHWANNschen Elementen, Fibroblasten bzw. Fibrocyten und Histiocyten sich auch besondere, bisher noch unbenannt gebliebene Zellen beteiligen.

Es ist jedoch schwer, das Auftreten der Neurofibrillen im Granulationsgewebe allein durch Einwachsen aus dem vegetativen Endnetz des benachbarten erhaltenen Gewebes in das neugeschaffene Leitplasmodium zu erklären. Die vielen *Fibrae aberrantes* (STÖHR), bei denen es sich sicher nicht um eine Artefaktbildung handelt, legen die Vermutung nahe, daß Neurofibrillen durch eine Differenzierung in loco entstehen könnten, wie STÖHR annimmt.

Nach den oben mitgeteilten Befunden ist die Regeneration der vegetativen nervösen Peripherie im Granulationsgewebe eine Gemeinschaftsleistung des regenerierenden mesenchymalen Bindegewebes, in dem Fibroblasten bzw. Fibrocyten, Histiocyten, die beiden bisher unbenannt gebliebenen Zellarten, SCHWANNsche Zellen und die Capillaren, d.h. alle im Verband des Bindegewebes liegenden Elemente, sich beteiligen an der Ausbildung des plasmatischen Syncytiums der nervösen Endnetze und Fasern. Das periphere vegetative Nervensystem ist also nicht als eine in das Bindegewebe etwa wie ein Stromkabel in die Erde eingelagerte Masse, sondern als ein Bestandteil und wesentliches Glied im syncytialen Verband des Mesenchyms zu betrachten, mit dem es untrennbar verknüpft ist; beim Granulationsgewebe ist nicht bloß dieser Bauplan des Mesenchyms beibehalten, sondern es tritt jene Verknüpfung des Nervengewebes mit dem Mesenchym besonders deutlich hervor; das Granulationsgewebe besteht also nicht einfach aus den Bindegewebszellen, aus der Bindegewebsfasermasse und den Blutgefäßen, sondern auch aus den Fasern der vegetativen nervösen Peripherie.

Zusammenfassung

Die Frage nach der Regeneration der vegetativen nervösen Peripherie wird im Granulationsgewebe beim Herzinfarkt untersucht.

Im jungen Granulationsgewebe findet sich eine starke, teils recht ungeordnete Nervenregeneration mit ausgeprägten Degenerationen. Die Zahl der Nervenfasern geht mit Umwandlung des Granulationsgewebes in eine Schiele zurück; jedoch selbst in alten, stark hyalinierten Herznarben sind immer noch reichlich vegetative Nervenfasern vorhanden.

An der Bildung des plasmatischen Syncytiums der nervösen Endnerven und -netze beteiligen sich Fibroblasten bzw. Fibrocyten, Histiocyten, SCHWANNsche Zellen, zwei bisher unbenannt gebliebene Zellarten und die Capillaren, d.h. alle im Verband des regenerierenden Bindegewebes liegenden Elemente.

Ein Anhalt für Einwachsen der Nervenstränge aus der Nachbarschaft des Infarktes in das Granulationsgewebe war in keinem Falle zu finden.

Es bestand lediglich eine Verbindung zwischen den im Granulationsgewebe und den um den Infarkt im erhaltenen Gewebe befindlichen nervösen Endformationen in Form feinsten Nervenfäserchen.

Der gewohnte Aufbau des Bindegewebes ist beim Granulationsgewebe beibehalten, d.h. es besteht aus den Bindegewebszellen, aus der Bindegewebsfasermasse, den Blutgefäßen und der vegetativen nervösen Peripherie.

Literatur

- AKKERINGA, L. J.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **19**, 183 (1930). — ANDRZEJEWSKI, C.: Z. Zellforsch. **39**, 447 (1954). — ASKANAZY, M.: Virchows Arch. **234**, 111 (1921). — BAUER, K. F.: Organisation des Nervengewebes. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1953. — BOEKE, J.: (1) Erg. Physiol. **19**, 448 (1921). — (2) Nervenregeneration. In Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 995. 1935. — (3) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **39**, 477 (1936). — CASTRO, F. DE: Verh. der Dtsch. Ges. für Pathologie, 34. Tagg in Wiesbaden, 1950. — DÉVÉNYI, I., u. L. HOLCZINGER: Acta morph. (Budapest) **4**, 125 (1954). — DUSTIN, A. P.: Archives de Biol. **15** (1910). — FEYRTER, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. (Lit.) Wien: Wilhelm Maudrich 1951. — HAFERKAMP, O.: (1) Frankf. Z. Path. **64**, 93 (1953). — (2) Acta neurovegetativa (Wien) **8**, 466 (1954). — HELD, H.: Die Entwicklung des Nervengewebes. Leipzig 1909. — HUECK, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig: Georg Thieme 1953. — KEUNING, F. I.: Acta néerl. Morph. **6**, 1 (1948). — KNOCHE, H.: Zellforsch. **37**, 205 (1952). — LAWRENTJEW, B. J.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **6**, 467 (1926). — MARCHAND, F.: Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1901. — MASSON, P.: Ann. d'Anat. path. **1**, 3 (1924). — RAMON Y CAJAL, S.: (1) Studien über Nervenregeneration. Übers. v. J. BRESLER. Leipzig 1908. — (2) Die Neuronenlehre. In Handbuch der Neurologie von BUMKE und FOERSTER, Bd. I, S. 887. 1935. — REISER, K. A.: Z. Neur. **175**, 485 (1943). — RIO HORTEGA, P.: Zit. nach DE CASTRO. — RIOPELLE, J. L.: Zit. nach FEYRTER. — STÖHR jr., PH.: (1) Virchows Arch. **292**, 595 (1934). — (2) Erg. Anat. **34**, 250 (1952). — (3) Acta neurovegetativa (Wien) **10**, 21 (1954). — (4) Z. Anat. **118**, 186 (1955). — TELLO, F.: Versuche mit Nerveneinpflanzung. Zbl. Chir. **25** (1915).

Dr. med. O. HAFERKAMP, Bonn a. Rh., An der evangelischen Kirche 1
