

(Aus dem Pathologischen Institut der medizinischen Akademie zu Kyoto, Japan.)

## Experimentelle Studien über die Veränderungen der Nervenendigungen bei Entzündungen sowie über die Regeneration der Nerven im Narbengewebe.

Von

Prof. Takashi Tsunoda, Dr. Inami Hamada und Dr. Ren Arimoto.

(Eingegangen am 14. November 1927.)

Mitteilungen über morphologische Veränderungen der Nervenendigungen bei Entzündungen sind, soviel ich weiß, noch nicht zahlreich. *Girogoloff* hat 1923 einiges über die Veränderung der Nerven bei eitriger Entzündung mitgeteilt, jedoch ist dies noch nicht endgültig aufgeklärt. Um auch etwas zu der Lösung der Frage nach der Beziehung zwischen den Veränderungen der Nervenendigungen und verschiedenen Entzündungen beizutragen, haben wir gleichfalls viele Versuche ausgeführt und möchten darüber Mitteilung machen, um die Urteile der Fachmänner darüber zu erhalten.

Die Methode des Versuches: Wir haben eine gewisse Menge von Lykopodium-, Staphylokokken-, Streptokokken- oder Tuberkelbacillen-aufschwemmung oder Silbernitratlösung in die Zungenmuskulatur gesunder Kaninchen und Ratten eingespritzt, dann nach gewissen Zeitabständen die Tiere getötet und sofort die Zunge schonend herausgenommen und in 90proz. Alkohol fixiert, dann mit der verbesserten Silberimprägnationsmethode nach *Ramon-Y-Cajal* die peripheren Nerven und Nervenendigungen im Zungengewebe, besonders den Achsenzylinder, sehr schön dargestellt.

### *A. Das Verhalten der Nervenendigungen bei eitrigen Entzündungen.*

1. Bei 2—3 tägiger eitriger Entzündung nach Einspritzung von Staphylo- und Streptokokken: In der Mitte des Eiterherdes kann man gar kein Nervengewebe nachweisen, sondern nur in seinen Randteilen, welche schwachentzündlich verändert sind, sieht man eine starke Aufquellung und Fragmentation der markhaltigen Nerven, und zwar sind ihre Endigungen großenteils zerstört und bleiben hier und da vereinzelt als gequollene, schwachfärbbare Endäste und Endnetze übrig.

Am 7. Tage nach Einspritzung von Staphylo- oder Streptokokken kann man im Eiterherd gar keine Nervenfasern mehr nachweisen.

Aber in der peripherischen Zone der eitrigen Entzündung erscheinen noch manchmal hochgradige Aufquellung, tropfige oder körnige Degeneration und Fragmentation der Achsenzylinder und Endapparate, oder es sind auch diese großenteils verlorengegangen. Dagegen kann man in der Nähe der Entzündungsherde häufig stark gequollene Endgeweihen wahrnehmen.

In den 14tägigen eitrigen Entzündungsherden nach Einspritzung von Staphylo- oder Streptokokken ist die Stärke der Entzündung etwas zurückgegangen; trotzdem nehmen die Achsenzylinder der Nerven an Zahl noch deutlich ab; nur am Rande der Entzündung befinden sich vereinzelt stark gequollene und fragmentierte Achsenzylinder. Infolgedessen sind die Endnetze fast völlig verschwunden, und die meist verdünnten Endäste zeigen das Bild von Atrophie.

Am 21. Tage nach der Einspritzung von Staphylo- oder Streptokokken ist die Entzündung weiter zurückgegangen, und man sieht in der Entzündungszone Bindegewebsneubildung, und die körnig degenerierten Achsenzylinder gehen nach und nach zugrunde. Manchmal konnten wir in diesem Stadium schon Regeneration der feineren, glatten und glänzenden marklosen Nerven im Granulationsgewebe feststellen. In weniger ausgeprägten Entzündungsherden aber sieht man oft nur Atrophie der Spitze der Endäste und Endnetze.

Im 32—35tägigen Entzündungsherd nach Einspritzung von Staphylo- oder Streptokokken sind die Entzündungsvorgänge schon völlig abgelaufen, und es bleibt nur bindegewebiges Narbengewebe übrig. Die neugebildeten marklosen Nerven im Narbengewebe nehmen mehr und mehr an Dicke zu und zeigen dann das Verhalten markhaltiger Nerven; sonst kann man dort keine gequollenen Nervenfasern nachweisen.

*2. Veränderungen am 3. Tage nach Einspritzung von 1proz. Silbernitratlösung:* Im hochgradig entzündeten Gewebe sind alle Nerven stark aufgequollen, geknickt oder körnig fragmentiert oder großenteils zugrunde gegangen und nur stellenweise noch vereinzelt übriggeblieben. Endapparate der Nerven sind nicht nachzuweisen. In weniger stark ergriffenen Entzündungsherden sind die Nervenfasern immer nur wenig aufgequollen oder fragmentiert und die Endäste oder Endnetze meist noch undeutlich nachweisbar, doch teilweise ebenfalls verschwunden. Die marklosen Nerven sind zuweilen fragmentiert und meist nur schwachfärbbar.

*Am 7. Tage nach der Einspritzung von Silbernitratlösung:* In stark entzündlich veränderten Zonen zeigen alle Achsenzylinder und Markscheiden hochgradige Fragmentation und körnige Degeneration. Die marklosen Nerven erscheinen nur schwachfärbbar, sind aber wenig fragmentiert.

Am 14. Tage ist die Entzündung schon großenteils zurückgegangen und die zerstörten Achsenzylinder oder Markscheiden meist resorbiert, aber die in der peripheren Zone liegenden Achsenzylinder sind bereits abgeschwollen und ihr Glanz gebessert. In diesem Stadium kann man noch andere feinglänzende, neugebildete Nervenfasern in geringer Anzahl sehen, welche marklos erscheint. Im geringgradig entzündeten Teile findet sich nur Abschwellung des Endgeweihs der markhaltigen Nerven.

Am 21. Tage sind die entzündlichen Veränderungen völlig abgelaufen. Die äußerlich marklos erscheinenden, neugebildeten Nerven mit mehreren Aufreibungen des Achsenzylinders sind deutlich vermehrt, besonders in den früher stark entzündeten Teilen findet man häufig derartige Nervenfasern. In den leichtergriffenen Randteilen sind dann die Endigungen der markhaltigen Nerven schon deutlich abgeschwollen und die Imprägnierbarkeit gebessert.

*B. Das Verhalten der Nervenendigungen bei der produktiven Entzündung, wie sie durch Fremdkörper verursacht wird.*

**3. 24 Stunden nach Einspritzung von Lycopodiumaufschwemmung:** In diesem Stadium erscheint der Entzündungsvorgang noch nicht so stark. Doch kann man in der Nähe von Lycopodiumkörnern aufgequollene und schwachfärbbare Achsenzylinder, Endäste und Endnetze der markhaltigen Nerven bemerken. Die marklosen Nerven sind ebenfalls mehr oder weniger aufgequollen und schwachimprägnierbar geworden.

Am 3. Tage: In der Nähe von Lycopodiumkörnern findet man immer starke Knickung, Aufquellung, Fragmentation, körnige Degeneration und schwache Färbbarkeit der Achsenzylinder, Endäste und Endnetze der markhaltigen Nerven. Auch die marklosen Nerven sind stark verschmälert und schwachfärbbar geworden.

Am 7. Tage: In der Nähe von Lycopodiumkörnern kann man stets Fragmentation und körnige Degeneration des Achsenzylinders, Endäste und Endnetze der markhaltigen Nerven, im übrigen nur schwache Imprägnierbarkeit des Endnetzes und Endastes feststellen. Zu dieser Zeit konnten wir oft auch das Vorkommen der glänzenden, glatten Nervenfasern beobachten, die dann manchmal mit spindeligen Aufreibungen versehen sind. Auch die marklosen Nerven sind schlecht färbbar.

Am 27. Tage ist schon sehr deutliche Bindegewebswucherung vorhanden und die degenerierten Nerventeile meist bereits resorbiert. Die neugebildeten Nervenfasern haben ihre spindelige Aufreibung verloren und erhalten gleichmäßige Dicke und normalen Glanz.

*C. Das Verhalten der Nervenendigungen bei infektiösen Granulomen.*

**4. Die Veränderung am 2.—7. Tage nach Einspritzung von Tuberkelbacillen** gibt ein Bild der exsudativen Entzündung ohne Tuberkel-

bildung. Im Entzündungsherde sind die marklosen Nerven stark ergriffen und der Achsenzylinder deutlich aufgequollen und geknickt und auch schwachfärbbar geworden. Die Endäste sind gleichfalls aufgequollen und körnig verändert. Die Endnetze sind ebenso zerstört und nicht mehr nachweisbar.

Am 14.—20. Tage sind die Achsenzylinder, Endäste und Endnetze der Nervenfasern im Miliartuberkel schon spurlos verschwunden, und am 42. Tage oder später kann man nie mehr Regenerationsvorgänge der Nervenfasern im Miliartuberkel nachweisen. Zugleich lassen sich die hochgradige Fragmentation oder körnige Degeneration der Nervenfasern immer weiter in der Nähe der Tuberkel und im umgebenden Gewebe nachweisen, doch ist niemals eine Regeneration der Nerven festzustellen.

Meiner Ansicht nach kann man das Verhalten der Nervenendigungen gegenüber der Entzündung in degenerative und regenerative Vorgänge einteilen.

Die *degenerativen Veränderungen der Nervenendigungen* kommen je nach der Art der Entzündung in verschiedener Stärke zum Vorschein, z. B. ist die Degeneration am stärksten bei den durch Tuberkelbacillen verursachten Granulomen, weniger stark ist die Veränderung der Nervenendigung bei eitriger Entzündung; im Gegensatz dazu sind die Degenerationsvorgänge bei den produktiven Entzündungen, die durch Fremdkörperchen verursacht werden, immer schwach.

Das Verhalten der Nervenendigungen gegenüber Entzündungen ist auch nach der Art der Nerven immer verschieden. So sind die marklosen Nerven häufig viel widerstandsfähiger als die markhaltigen, und besonders die marklosen Nerven der Blutgefäßwand bleiben länger erhalten. Die Endapparate der markhaltigen Nerven sind dagegen überall sehr empfindlich gegen die Entzündung, daher sind sie schon frühzeitig zerfallen und zugrunde gegangen. Natürlich ist ein größeres Nervenfaserbündel widerstandsfähiger gegen die Entzündungen und bleibt ziemlich lange noch ohne Veränderung im entzündlichen Herde.

Das Nervengewebe verändert sich im gleichen Verhältnis mit der Stärke der Entzündung genau wie andere Gewebe, und mit der Ausheilung der Entzündung nehmen die degenerativen Vorgänge wieder ab, indem noch lebend gebliebene Nerven abschwellen und zum normalen Aussehen zurückkehren. Die bereits durch die Degeneration zerstörten Nervenfasern sind dann aber nach und nach aufgelöst und allmählich aufgesaugt worden. Hierdurch wird das Bild der versilberten Nervenpräparate wieder klarer, und gleichzeitig lassen sich auch reichliche Regenerationsvorgänge der Nerven nachweisen. Auch diese sind je nach der Art der Entzündung immer verschieden. So kommt z. B. bei den durch Fremdkörper veranlaßten Entzündungen die Regenera-

tion der Nervenfaser bereits binnen einer Woche zum Vorscheine, während sie bei den eitrigen Entzündungen immer viel später erscheint und hier ungefähr 3 Wochen beansprucht.

Bei den tuberkulösen Granulomen dagegen kann man überhaupt keine Regenerationsvorgänge der Nerven beobachten.

#### *D. Über die Regeneration der Nerven im Narbengewebe.*

Über die Regenerationsvorgänge der peripheren Nerven im Narben- gewebe sind bereits einige Mitteilungen erschienen. Die Ansichten der Forscher sind aber noch geteilt und beruhen zum Teil nur auf Annahmen. Da die Darstellung der Nervenendigungen sehr schwierig ist, so kann gesagt werden, daß hinsichtlich der Regenerationsvorgänge der Nervenendigungen noch viele Lücken bestehen. Wir gingen daher mehrere Jahre hindurch dem Studium der Regenerationsvorgänge der Nerven im Narbengewebe nach und suchten dabei möglichst Hypothesen zu vermeiden und Tatsachen durch den Versuch festzustellen.

Unser Verfahren bestand darin, daß wir ein Stück des M. pectoralis major mit der äußeren Haut aus der Brust gesunder Tauben aseptisch herausschnitten und die Wunde stets ohne Eiterung mit Narbenbildung ausheilen ließen. Dann haben wir diese Narbe in verschiedenen Zeitabständen mit umgebendem Gewebe wieder herausgenommen. Auch bei Hunden haben wir ein Stück der Rückenmuskulatur mit der äußeren Haut herausgeschnitten und Narbengewebe sich bilden lassen, um auch hier in verschiedenen Zeitabständen die Narbe herauszunehmen. Das Versuchsmaterial wurde stets sofort in Alkohol fixiert und silber-imprägniert.

#### *1. Versuche an Tauben.*

Am 7. Tage nach der Operation besteht das Granulationsgewebe der Wunde aus Fibroblasten und Myoplasten sowie neugebildeten Blutgefäßen. In den Randteilen des Granulationsgewebes sieht man viele feine marklose Nervenfaserchen. Bei diesen handelt es sich um neu gebildete Achsenzylinder. Bei eingehender Betrachtung kann man sehr gut feststellen, daß diese feinen Achsenzylinder teils als direkte Verlängerungsprodukte des Achsenzylinders der übriggebliebenen Nerven und teils als seitliche Verästelungen von Achsenzylindern solcher Nerven entstanden sind.

Diese neugebildeten Achsenzylinder haben sehr oft in ihrem Verlauf einige kleinknollige Aufreibungen sowie auch eine kleine Aufreibung an der Spitze, manchmal tragen sie aber auch ziemlich spitze Endigungen. Oft kann man auch die Bildung sekundärer seitlicher Verästelungen des neugebildeten Achsenzylinders beobachten. Ferner lassen sich neugebildete Achsenzylinder reichlich an den Haargefäßen entlang feststellen.

Das Narbengewebe zeigt etwa am 20. Tage eine deutliche Vermehrung des faserigen Bindegewebes und Zunahme der Gewebskonsistenz. In diesem Stadium erscheint die Spitze der neugebildeten Achsenzylinder entweder als ziemlich grobe, spindelige, unregelmäßig imprägnierbare Anschwellung oder als feinere, regelmäßig imprägnierbare, spermatozoenkopfartige Aufreibung; bei ersterer handelt es sich um eine sekundäre Degenerationsform der neugebildeten Achsenzylinder, welche vielleicht durch den Druck oder Widerstand des umgebenden Gewebes sowie durch die Ernährungsstörung des Gewebes veranlaßt wird. Im Gegensatz dazu erscheint die letztere als Achsenzylindernospe, die wahrscheinlich für das nachträgliche Wachstum des neugebildeten Achsenzylinders eine Rolle spielt.

Im 30 tägigen Narbengewebe kann man nicht nur Zunahme der Dicke der Achsenzylinder, sondern auch ziemlich deutliche Verlängerung und Verästelung feststellen. Hierbei zeigen die Achsenzylinder sehr oft knollige Aufreibungen in ihrem Verlauf und auch am Ende noch eine, verschieden große, Aufreibung. Außerdem tritt auch hier sekundäre Degenerationsform der neugebildeten Achsenzylinder hier und da hervor. Ferner findet sich noch eine Art von Nerven mit feiner Aufreibung an der Spitze, besonders an den Capillarblutgefäßen entlang.

Im 40 tägigen Narbengewebe hat die Dicke der neugebildeten Achsenzylinder weiter zugenommen, die knollige oder spindelige Aufreibung jedoch abgenommen, so daß die regenerierten Achsenzylinder ein fast glattes Aussehen haben.

Später in 60 tägigen Narben sieht man hauptsächlich glatte Nervenfasern, doch teilweise noch knollig gestaltete Nervenfasern, welche von ihrer Aufreibung aus eine Verästelung des Achsenzylin-ders zeigen.

Im 70 tägigen Narbengewebe haben die neugebildeten Achsenzylinder ihre Aufreibungen verloren und sich verdickt und zeigen dann teilweise eine Markscheidenbildung. In diesem Stadium kommt auch noch häufig eine sekundäre Degenerationsform der neugebildeten Nerven vor, wobei der Achsenzylinder seinen Glanz verliert und hochgradig angeschwollen und schlecht imprägnierbar geworden und dann von der Spitze aus oft zerstört ist.

## 2. Versuche an Hunden.

In 20 tägigen Narben des Hundes kann man Neubildung der feineren marklosen Achsenzylinder reichlich beobachten. Diese Achsenzylinder zeigen sowohl einige knollige Aufreibungen in ihrem Verlauf als auch an der Spitze eine spindelige Aufreibung. Daneben kann man auch oft spitze Endigungen der neugebildeten Achsenzylinder nachweisen.

Im 30tägigen Narbengewebe sind die neugebildeten Achsenzylinder im allgemeinen glatt, gut imprägnierbar und mit gewissen knolligen Aufreibungen in ihrem Verlauf versehen und auch vielmals verästelt. Diese Nerven pflegen durch Verlängerung oder seitliche Sprossung der alten Achsenzylinder vom umgebenden Gewebe aus zu entstehen. Die Endigungen der neugebildeten Nerven in der Narbe endigen manchmal punktförmig oder bilden auch zuweilen eine Schlingenform oder teilweise knotige Verdickung oder spitze Endigung. Die Art und Weise der Verästelung des Achsenzylinders der regenerierten Nerven erwies sich als gleichartig mit derjenigen bei den Tauben.

Im 60tägigen Narbengewebe des Hundes sind die neugebildeten Achsenzylinder weiter verdickt, die knolligen Aufreibungen aber nach und nach verschwunden, und es zeigt sich stellenweise Markscheidenbildung.

Zusammenfassend können wir folgende Schlüsse ziehen:

1. Die im Narbengewebe neugebildeten peripheren Nerven entstehen durch ununterbrochene Verlängerung oder seitliche Sprossung des Achsenzylinders der alten Nerven im umgebenden Gewebe.

2. Die neugebildeten Achsenzylinder in der Narbe sind zuerst immer sehr fein, aber sehr gut imprägniert und mit kleinknölligen oder spindeligen Aufreibungen in ihrem Verlaufe versehen. Die Sprossung des Achsenzylinders pflegt von dieser Aufreibung aus zu beginnen. Diese Aufreibung des Achsenzylinders nimmt mit der Entwicklung der Nerven allmählich ab und tritt schließlich vollständig zurück.

3. Die neugebildeten Achsenzylinder des Narbengewebes scheinen besonders an den Haargefäßen entlang zu wachsen.

4. Die in der Narbe neugebildeten Achsenzylinder zeigen manchmal verschieden große Aufreibungen an ihrer Spitze. Ein Teil derselben entspricht zweifellos einer sekundären Degenerationsform der Achsenzylinder, wie die starke Aufquellung und schwache Silberimprägnation zeigt. Im Gegensatz hierzu scheint die gute Färbbarkeit und scharf begrenzte Spitzenaufreibung der übrigen Achsenzylinder für das Wachstum und die Verlängerung des Achsenzylinders eine große Rolle zu spielen.

5. Die markhaltigen Nerven, die sich im Narbengewebe neu bilden, treten zuerst nur als sehr feine marklose Achsenzylinder auf, nehmen dann an Dicke weiter zu und scheiden später eine Markscheide aus.