

## XXVIII.

## Ueber experimentelle Phlebitis.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Zürich.)

Von Max Freudweiler,

Med. pract. in Zürich.

In seiner Abhandlung, „Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie der Niere“ (Bibliotheca medica), hat Ribbert über Versuche berichtet, in denen er durch Einspritzung von Jod in einem Nierenarterienast Entzündung hervorzurufen versuchte. Er verfuhr folgendermaassen: Die Nierenarterie theilt sich kurz vor dem Eintritt in das Organ in zwei Aeste. In einen der beiden wurde von der Peripherie her die Canüle einer Pravaz'schen Spritze bis in den Hauptstamm, der weiter central abgeklemmt war, eingeführt, und nun eine 0,05 procentige Lugol'sche Lösung injicirt. Die Flüssigkeit gelangte dann durch den anderen Ast in den zugehörigen Nierenbezirk, wo sie 1—3 Minuten verweilte. Sodann wurde der erste Ast unterbunden und die Abklemmung des Hauptstammes aufgehoben. So circulirte das Blut wieder in dem nun freige gewordenen Bezirk der vorher mit Jod behandelt worden war. An den Arterien, deren Veränderungen allein uns hier interessiren, stellte sich zunächst eine durch Ansammlung von polynucleären Leukocyten charakterisirte Periarteriitis und Mesarteriitis, zuweilen auch bei intensiverer Jodwirkung Nekrose und Thrombose ein. Aber auch ohne diese hochgradigen Prozesse entwickelte sich nach und nach eine Wucherung der Intima mit Auftreten von deutlichen Mitosen. Die Proliferation führte zur zelligen Verdickung der Intima, damit zur erheblichen Verengung, und hier und da zum völligen Verschluss des Gefässlumens. Die zellige Neubildung wandelte sich später in faserige Massen um.

Damit war zum ersten Male eine Endarteriitis vom Lumen der Arterie aus erzeugt worden.

Die Ergebnisse legten den Wunsch nahe, diesen Gegenstand

weiter zu prüfen und Herr Professor Ribbert forderte mich auf, entsprechende Versuche an Venen anzustellen.

War es somit Anfangs der Zweck dieser Untersuchungen, analog dem Verhalten der Arterien, an Venen die Veränderungen der Gefässhäute, vor Allem der Intima, festzustellen, mit denen diese auf derartige chemische Reize antwortete, so zeigten schon die ersten Versuche, dass die Grenzen der Jodeinwirkung nicht so eng gezogen sind, sondern dass auch die weitere Umgebung, d. h. vor Allem das perivaskuläre Bindegewebe gleich lebhaften Antheil an der Entzündung nimmt, wie die Gefässwand selbst, so dass zur richtigen Beurtheilung der Experimente auch dieses mit in die Untersuchungen eingezogen werden musste.

Um solche entzündliche Erscheinungen hervorzurufen, wurden subcutane Venen von Kaninchen folgender Weise behandelt.

Wo zwei grössere Venen sich zu einem gemeinsamen Stamme vereinigten, wurden etwa 1 cm peripherisch von dieser Vereinigungsstelle die beiden Gefässe unterbunden. Unter dem einen dieser Aeste, etwas centraler von der ersten Ligatur, wurde ein zweiter Unterbindungsfaden hindurchgeführt, und über der in centraler Richtung zwischen den beiden Unterbindungsstellen eingeführten Canüle einer Pravaz'schen Spritze geknotet. Durch Fingerdruck wurde darauf der gemeinsame Venenstamm, etwa 1 cm central von der Vereinigungsstelle, comprimirt, während man das Reagens in den, nun nach allen Seiten abgeschlossenen Hohlraum einfliessen liess. Hatte dieses die gewünschte Zeit eingewirkt, so wurde die Compression des Stammes ausgeschaltet, der verletzte Venenast, nachdem die Canüle herausgezogen, vollständig unterbunden und die Ligatur des anderen Astes gelöst.

Dadurch wurde es ermöglicht, trotz dieses Eingriffes, wieder normale Circulationsverhältnisse eintreten zu lassen; indem nunmehr der frühere, durch Zusammenfliessen zweier Venenäste gebildete Stamm zur directen Fortsetzung des nun ligaturfreien Astes wurde.

Dass bei diesen Manipulationen, neben chemischen Reizen auch solche mechanischer Natur in Wirkung treten, lässt sich nicht leugnen, doch sind unter den nachfolgenden Versuchen nur diejenigen aufgenommen, bei denen mit Sicherheit entzündliche Veränderungen in Folge mechanischer Einflüsse auszuschliessen

waren. Auch den Einwand, dass das Bindegewebe der Gefässumgebung durch aus der Eintrittsöffnung fließendes Jod direct gereizt worden wäre, glauben wir dadurch entkräftigen zu können, dass solche Flüssigkeiten sofort aufgetupft wurden, trotzdem deren Menge so minimal war, dass sie höchstens zur Reizung eines localen, sehr beschränkten Bezirkes genügt hätten. Gleicherweise sind solche Versuche nicht aufgenommen, bei denen eine eventuelle Infection eine Entzündung der Haut oder des subcutanen Gewebes setzte.

Aber auch abgesehen von derartigen Uebelständen können wir uns selbstredend nicht verhehlen, dass in den verschiedenen Versuchen die betreffenden Venen nur bis zu einem gewissen Grade unter gleichen Bedingungen diesen chemischen Reiz auf sich wirken liessen. Lehrt uns schon die Anatomie, dass grössere Venen fortlaufend kleinste Gefässe in sich einmünden lassen, so zeigten uns von Neuem die Experimente selbst, dass trotz Unterbindung und Compression, die Abschlüssung des betreffenden Venenstückes nur eine bedingte sein konnte, und die mikroskopischen Präparate werden es beweisen, dass thatsächlich ein Theil des injicirten Jodes in die feinsten Seitenäste abfloss. Dass weder Zahl noch Weite dieser zuführenden kleinsten Venen überall die gleiche war, liegt auf der Hand, und so konnte auch der Druck, unter dem die injicirte Flüssigkeit auf das Gefässinnere wirkte, keineswegs überall die gleiche sein. Und diese selbe Ungleichheit wird noch durch den Umstand gesteigert, dass auch die peinlichste Sorgfalt es nicht ermöglichen kann, bei diesen manuellen Experimenten stets wieder gleiche Druckverhältnisse zu schaffen.

Aber auch die blosse Verschiedenheit in der Constitution der verschiedenen Kaninchen kann als ein Moment gelten, das die Gleichwerthigkeit der einzelnen Versuche in Frage stellen könnte. Und so werden neben diesen Factoren noch andere sein, die der Einheit dieser Untersuchung Eintrag thun, deren Umgehung aber keineswegs in unserer Hand lag. Alle diese Uebelstände machten es denn auch unmöglich, rein schematisch vorzugehen, sondern es bedingten eben die Resultate des einen Versuches die Einleitung der folgenden.

Die dem Versuchsthiere entnommenen Venen wurden

24 Stunden in 0,2 procentige Chromsäurelösung fixirt, und, nachdem sie weitere 24 Stunden in Wasser ausgewaschen, in 96procentigem Alkohol gehärtet. Die vermittelst des Mikrotoms hergestellten Schnitte kamen in Hämalun und Eosin zur Färbung und wurden in Canadabalsam eingebettet.

#### 1. Versuch.

Eine 0,05procentige Jodlösung wirkte 1 Minute auf die Intima einer Bauchvene ein. Nachdem das Blut 6 Tage wieder circulirt hatte, wurde das Gefäss ausgeschnitten und zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet.

##### Schwache Vergrösserung:

Die behandelte Vene, stellenweise von ihrer Umgebung losgerissen, ist mit einem dichten Blutcoagulum ausgefüllt; ihre Wandung ist gespannt. Eine Abweichung von normalen Verhältnissen giebt sich in einem gleichmässig über den ganzen Schnitt vertheilten starken Zellreichthum zu erkennen.

##### Starke Vergrösserung:

Während sich der Gefässinhalt als einfaches normales Blutcoagulum darstellt, so stossen wir in der Intima, die keine Zellvermehrung aufweist, auf anormale Gebilde. Da treffen wir, meist vereinzelt, stellenweise aber auch zu kleinen Reihen vereinigt, vergrösserte Endothelzellen, die aufgequollen, bläschenförmig, in das Gefässlumen vorspringen. Ihr Protoplasma ist vermehrt, der Kern bedeutend gewachsen und rundlich geworden. Solcher Zellen sind 20—30 auf der ganzen Peripherie nachzuweisen.

In der Media sehen wir neben Zellen mit länglichem dunklem Kern eine nicht geringe Zahl von Elementen, die sich durch grosse, kuglige Gestalt und einen rundlichen Kern auszeichnen. Ausserdem sind Leukocyten eingewandert, an Zahl den angestammten Zellen nur wenig nachstehend. In der Grundsubstanz findet man keine Veränderungen vor.

Schwerwiegendere Umwandlungen finden wir erst in der Adventitia: in ihr haben fast sämtliche fixen Zellen jene grosse rundliche Gestalt angenommen, wie wir sie in der Intima, und dann vor Allem an der Media getroffen. Ihre Zahl übertrifft diejenige der beiden anderen Gefässhäute. Die Fibrillen der Grundsubstanz, in ihrer Form unverändert geblieben, sind von den vergrösserten Zellen auseinander getrieben worden.

Nur wenig verschieden von diesem Befunde der Adventitia gestalten sich die Verhältnisse in dem übrigen Gewebe des Präparates. Vermehrt ist hier noch die Zahl der Leukocyten, und man gewinnt den Eindruck, dass sie sich mit besonderer Vorliebe in dichteren Schaaeren um die kleineren Venen des Schnittes herumgelagert haben. Diese kleinen Aestchen der Hauptvene verdienen aber auch besondere Aufmerksamkeit durch den Umstand, dass ihre Intimazellen ausnahmslos jene bläschenartige Vergrösserung aufweisen, so dass das Gefässendothel, trotzdem es einschichtig geblieben, verdickt erscheint, und das Gefässlumen verkleinert. Neben einigen dieser kleinsten Venen finden wir Kerntheilungsfiguren im Stadium des Muttersternes.

## 2. Versuch.

0,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 1 Min.; nachfolgende Bluteirculation 9 Tage; Bauchvene.

## Schwache Vergrößerung:

Die stark verdichtete Gefässwand ist collabirt; nur ein kleines Blutgerinnsel hält in dem kleineren Abschnitte das Lumen offen. Das ganze Präparat weist grossen Zellreichthum auf.

In der starken Vergrößerung stellt sich die Intima dar als eine Reihe dicht an einander liegender, protoplasmareicher Zellen von rundlicher Gestalt mit entsprechendem Kern. Die Zellen sind sämmtlich bedeutend vergrößert, nirgends aber ist eine mehrfache Schichtung erkenntlich. Durch die Formveränderung dieser Elemente gewinnt die Oberfläche der Gefässinnenhaut ein unebenes, leicht höckeriges Aussehen.

In der Media treffen wir die Grundsubstanz in ein grobmaschiges Netz, das von feinen Fasern mit spindelförmigen kleineren Zellen gebildet wird, aufgelöst; in seinen Lücken liegen stark vergrößerte, theils rundliche, theils mehr spindelförmige Zellen. Indem sich diese bis zu 10 Schichten über einander lagern, gewinnt die mittlere Gefässhaut eine ansehnliche Dicke. In geringer Zahl sind den fixen Gewebszellen auch Leukocyten beigemischt. In den ersteren stösst man ab und zu auf Kerntheilungsfiguren.

Auch in der Adventitia sind die fixen Zellen in der Mehrzahl stark vergrößert und rundlich, während andere ihre Spindelform beibehalten haben, auch in ihnen sind mitotische Vorgänge nachweisbar. Die Fasern der Grundsubstanz sind an einer Stelle aus einander gewichen und lassen zwischen sich Schollen einer homogenen Substanz erkennen. Der grössere Abschnitt allerdings repräsentirt sich als dichtes Geflecht von Fibrillen.

Das übrige Gewebe der Umgebung zeigt einerseits Vergrößerung, andererseits Vermehrung der fixen Zellen. Daneben treffen wir auf Wanderzellen, deren Zahl sich in unmittelbarer Nähe kleinerer Venen zu steigern pflegt. Die Fasern der Grundsubstanz liegen nur lose einander an. Vermehrung oder Vergrößerung derselben ist nicht zu erkennen. Wie in der Adventitia, so fehlen auch hier Kerntheilungsfiguren nicht.

## 3. Versuch.

0,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 1 Min.; nachfolgende Bluteirculation 12 Tage; Bauchvene.

## Schwache Vergrößerung:

Die etwas verdickte Wand der durch ein Blutcoagulum vollständig entfalteten Vene ist von einem ziemlich dicken Ring circulär verlaufender Fasern umgeben. Die Zahl der zelligen Bestandtheile dieses Präparates übersteigt nur unbedeutend normale Werthe.

## Starke Vergrößerung:

In der Intima sind die Zellen stark vergrößert und auch deutlich vermehrt. Einzelne von ihnen wurden durch die drängenden Nachbarzellen

in's Gefässlumen vorgepresst, so dass nun stellenweise ein doppelschichtiges Endothel vorhanden. Im Allgemeinen sind diese Zellen nicht mehr so protoplasmareich, wie in früheren Versuchen, auch ist die Form ihres Leibes, wie ihrer Kerne eher oval.

Die Media ist nur um ein Geringes verdickt, und dies wohl lediglich in Folge einer Vergrösserung und Vermehrung ihrer Zellen, die als längliche ovale Gebilde zwischen den stellenweise etwas verdickt erscheinenden Fasern der Grundsubstanz liegen.

In der Adventitia ist die sehr bedeutende Verdickung bedingt durch die Verbreiterung und auch Vermehrung der Fibrillen, die an einzelnen Stellen vollkommen aufgequollen sind. Die Zellen der äusseren Gefässhaut sind wohl vergrössert und auch vermehrt, doch trägt ein Theil von ihnen deutlich das Gepräge der Bindegewebszellen, während andere sich in ihrer Form mehr Endothelzellen nähern.

Im Gewebe der weiteren Umgebung wechseln Stellen von dicht gelagerten schmalen Fibrillen mit solchen, wo mehr plumpe Fasern lose einander anliegen, ab, und eine entsprechende Ungleichheit finden wir auch in der Vertheilung der einzelnen Zellen, die im Uebrigen denen der Adventitia gleichkommen. Besondere Erwähnung verdient noch eine kleine Vene, deren Intimazellen dermaassen vergrössert und vermehrt sind, dass sie das Gefässlumen, wenn auch lückenhaft, verschliessen. Diese grossblasigen, fibroblastenähnlichen Zellen haben starke Ausläufer, die mit einander anastomosiren.

Leukocyten treten in diesem Präparate nur sehr sporadisch auf. Von mitotischen Vorgängen ist nichts nachzuweisen.

#### 4. Versuch.

0,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 2 Min.; nachfolgende Blutcirculation 2 Tage; Ohrvene.

a) Die Gefässwand ist collabirt.

Schwache Vergrösserung:

Die Venenwand, durch wenig Blutreste aus einander gehalten, ist unbedeutend verdickt; das ganze Präparat mit Zellen vollständig überladen.

Starke Vergrösserung:

In den Blutresten zeigt sich eine Ueberzahl von weissen Blutkörperchen, besonders in den peripherischen Partien des Coagulums. Die Zellen der Intima, von zahlreichen Leukocyten überlagert, sind alle, doch in verschiedenem Grade, vergrössert. Der protoplasmareiche Zelleib hat meist rundliche Form und enthält einen vergrösserten, kugligen Kern. Eine Vermehrung der Endothelzellen ist nicht vorhanden.

In der als schmaler Reif sich zeigenden Media sind manche Zellen wohl vergrössert, doch haben sie ovale oder spindelartige Form beibehalten. Die Fibrillen selbst liegen etwas weiter aus einander, sind aber nicht vergrössert.

Auch die Elemente der Adventitia und des übrigen Gewebes

schliessen sich diesem Verhalten an, wenn auch hier die vergrösserten fixen Zellen zahlreicher sind. Die schon in der Media sehr bedeutende Menge von Wanderzellen steigert sich in diesen Theilen noch so bedeutend, dass das eigentliche Gewebe oft vollständig gedeckt wird.

b) Die Venenwand ist stark ausgespannt.

Schwache Vergrösserung:

Die Gefässwandung hebt sich deutlich von der Umgebung ab, ohne gerade verdickt zu sein. Das Gewebe ist reichlich mit Zellen versehen.

Starke Vergrösserung:

Die vergrösserten Intimazellen legen sich in länglich ovaler Form der mittleren Gefässhaut dicht an. Nur der den Kern enthaltende Theil springt stärker in's Gefässlumen vor. Zeichen der Mehrung dieser Endothelzellen fehlen.

Die Zellen der Media ebenfalls theilweise vergrössert, liegen spindelförmig ausgezogen zwischen den gestreckten Fasern der Grundsubstanz.

Der Bau der Adventitia und des übrigen Gewebes deckt sich mit dem der entsprechenden Abschnitte des Präparates a.

#### 5. Versuch.

3,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 2 Min.; nachfolgende Circulation 4 Tage; Bauchvene.

Schwache Vergrösserung:

Die Wandung der Vene durch Blutmasse stark ausgespannt, zeigt keine Verdickung, doch sind sowohl in ihr, wie im ganzen Bindegewebe des Präparates die Zellen stark vermehrt.

Starke Vergrösserung:

Die Intimazellen sind vermehrt und vergrössert. Wie in früheren Versuchen, so springen sie auch hier mit ihrem angeschwellenen Zellleib in's Gefässlumen vor. An einigen Stellen ist das Endothel zweischichtig. In zwei Stellen findet mitotische Kerntheilung statt. Wo der Gefässinhalt der Wand dicht anliegt, sind die Zellen flach, sonst haben sie alle ovale oder rundliche Gestalt.

Vermehrung und Vergrösserung zeigen auch die Zellen der Media. Die Mehrzahl von ihnen ist ebenfalls rundlich geformt; einige zeigen Kerntheilungen. Diesen fixen Zellelementen ist eine mässig grosse Zahl von Leukocyten beigegeben. Die Grundsubstanz ist nicht nennenswerth verändert.

Adventitia und das angrenzende Bindegewebe zeigen sich als ein netzförmig angeordnetes, mit ziemlich grossen Spindelzellen versehenes Maschenwerk, in dessen Lücken mit Leukocyten vergesellschaftet stark vergrösserte, protoplasmareiche, runde Zellen liegen. Auch hier weisen Kerntheilungsfiguren auf lebhaftes Wucherungsvorgänge besonders dieser grossen Zellelemente hin.

In manchen der kleinen Venen der Umgebung sind die Intimazellen sehr stark vergrössert und haben sie sich stellenweise zu zwei Schichten über einander gelegt.

## 6. Versuch.

0,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 3 Min.; nachfolgende Blutcirculation 4 Tage; Ohrvene.

## Schwache Vergrösserung:

Die Intima bildet eine gleichmässige, dichte Kette von Zellen, die das Lumen umschliessen. Die einzelnen Zellen sind etwas vergrössert, bald rundlich, bald oval und haben meist einen unregelmässig geformten, grossen Kern. Ab und zu sind auch in die Intimazellreihen Leukocyten eingedrungen.

Die Zellen der Media, stellenweise mit Wanderzellen zu dichten Zellhaufen vereinigt, sind ebenfalls vergrössert und vermehrt. Rundliche Zellformen sind unter ihnen häufiger, als ovale oder spindelförmige. In der Grundsubstanz sind stellenweise die Fibrillen aufgequollen und dadurch verdickt.

Solche Veränderungen der Fasern zeigen sich vor Allem in der Adventitia und dem weiteren Bindegewebe des Schnittes, wenn sich auch diese Abweichungen nur auf kleinere Bezirke erstrecken. Die Zellen haben die gleichen Umgestaltungen erfahren, wie die der Media. Die Wanderzellen sind hier aber zahlreicher vertreten, als dort und legen sie sich mit besonderer Vorliebe in die directe Umgebung kleinerer Venen. In der Intima dieser letzteren haben sich die gleichen Veränderungen abgespielt, wie am Endothel der Hauptvene.

Vereinzelte Mitosen sind sowohl der Media als auch der Adventitia eigen.

## 7. Versuch.

0,05procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 3 Min.; nachfolgende Blutcirculation 8 Tage; Ohrvene.

## Schwache Vergrösserung:

Die Gefässwand ist durch ein Blutcoagulum vollständig entfaltet. Sie erscheint nur ein Weniges verdickt. Der Gehalt des Präparates an Zellen übersteigt in bescheidenem Maasse normale Werthe.

## Starke Vergrösserung:

In der Intima sind die Zellen vermehrt und vergrössert, wenn sie auch die Grösse der Endothelzellen früherer Stadien nicht erreichen. Auch in ihrer Gestalt weichen sie von diesen ab, indem sie, spindelförmig ausgezogen, sich dicht der Media anlegen. Nur der den ovalen Kern bergende Theil des Zelleibes steht in das Gefässlumen vor, das dadurch in wellenförmiger Linie von der Intima umgrenzt wird. In der ganzen Peripherie bleibt das Endothel einschichtig.

In der Media wechseln grosse, spindelförmige Zellen mit dicken Kernen ab mit Zellen von normaler Gestalt, mit ihrer Längsaxe die Richtung der ringförmig angeordneten Fibrillen einhaltend. Die Fasern der Grundsubstanz selbst sind stark ausgestreckt, doch lässt sich an ihnen eine Verdickung, stellenweis auch eine geringe Vermehrung erkennen.

In dem kernreichen Gewebe der Adventitia und der weiteren Um-



gebung sind die einzelnen Zellen noch häufiger von jener früher getroffenen, grossen kugligen Gestalt. Allerdings hat auch hier ein bedeutender Theil derselben die Form normaler Bindegewebszellen.

Die Veränderungen in den kleinen Venen entsprechen denjenigen des Hauptgefässes.

Leukocyten treten nur sehr vereinzelt auf, so dass die Zunahme an zelligen Elementen vorzugsweise einer Wucherung der fixen Zellen zuzuschreiben ist.

Kerntheilungsfiguren fehlen in dem Präparate.

#### 8. Versuch.

0,05 procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 3 Min.; nachfolgende Bluteirculation 12 Tage; Bauchvene.

Schwache Vergrösserung:

Durch Blutmassen ist die Wandung der Vene, die etwas dicker erscheint, als normal, vollständig ausgespannt. Das Gewebe des Präparates zeigt eine geringe Vermehrung der zelligen Elemente.

Starke Vergrösserung:

Die Intima lässt die Innenfläche der Hauptvene uneben, gewellt erscheinen, indem auch hier die vermehrten und vergrösserten Endothelzellen mit dem den Kern tragenden Theile in's Gefässlumen vorragen. Die Zellen selbst sind verhältnissmässig protoplasmaarm, ihre Volumszunahme ist vor Allem durch den ovalen, oft unregelmässigen, vergrösserten Kern bedingt. Im Allgemeinen sind die Zellen kleiner, als im vorhergehenden Präparate.

In der Media, die nicht unwesentlich verdickt ist, trifft man neben der grossen Mehrzahl unveränderter Zellen spindelförmige oder auch rundliche Zellelemente mit grossem ovalem Kern. Die Verbreiterung der Zone der Media ist mehr durch eine Verdickung der einzelnen Fasern der Grundsubstanz hervorgerufen, als durch ihre Vermehrung, wenn auch die letztere nicht ganz in Abrede gestellt werden kann.

In der Adventitia und dem übrigen Bindegewebe des Präparates liegen spindelförmige, zuweilen etwas vergrösserte fixe Zellen zwischen aufgequollenen und dadurch verdickten Bindegewebsfibrillen, die oft in Gestalt plumper Stränge zwischen den Gefässen hinziehen. In der Nähe der kleinen Venen sind die Fasern wohl auch vermehrt.

Wanderzellen sind im ganzen Präparate nur ausnahmsweise anzutreffen, während Mitosen vollständig fehlen.

#### 9. Versuch.

0,05 procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 3 Min.; nachfolgende Bluteirculation 16 Tage; Bauchvene.

Schwache Vergrösserung:

Die Wand der collabirten Vene ist wohl auf's Dreifache verdickt, und wie die Gefässwand, so ist auch das ganze Gewebe alterirt. Besonders

stark aber ausgeprägt ist die Bindegewebsvermehrung in der directen Umgebung der grossen Vene, wie auch ihrer kleineren Seitenäste.

**Starke Vergrösserung:**

**Intima:** Die Zellen sind bedeutend vermehrt, doch nicht vergrössert. In ihrer Gestalt weichen sie durch mehr ovale Form von den normalen Endothelzellen ab, was vor Allem durch den verdickten, ovalen Kern bedingt ist. Wo die Gefässwand etwas gespannt, nähern sich die Zellen der Gestalt der platten Endothelzellen, ohne diese aber je zu erreichen.

Ein kleiner Theil der Zellen der Media ist vergrössert, mehr kuglig, während die weitaus grössere Zahl in der Grösse den normalen Zellen gleichkommt. In der Gestalt schliessen sie sich diesen vollkommen an. Dabei ist aber die ganze mittlere Gefässhaut auf's Doppelte, ja Dreifache verbreitet, denn die Fibrillen der Grundsubstanz haben sich vermehrt und sind dick und plump geworden.

Je mehr man aus der Media in die Adventitia gelangt, um so ausgesprochener wird diese Gewebswucherung; zwischen den vermehrten und verdickten Fibrillen sind die oft vergrösserten Zellen, meistens in grösseren Abständen von einander, gebettet.

Gleichartige Veränderungen bietet auch das übrige Gewebe, wenigstens in denjenigen Partien, die der Hauptvene oder einem ihrer Nebenäste anliegen, während die entfernteren Stellen kaum eine Veränderung ihrer Struktur erkennen lassen.

Wanderzellen fehlen diesem Präparate so gut, wie vollkommen.

#### 10. Versuch.

0,1procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Blutcirculation 7 Tage; Ohrvene.

**Schwache Vergrösserung:**

Die in erschlafte Zustand sich präsentirende Venenwand ist etwas verdickt und zeigt vermehrten Zellreichthum. Gleicherweise zeichnet sich auch das Bindegewebe des ganzen Präparates durch vermehrten Zellgehalt aus, vor allen Dingen in der Nachbarschaft der kleinen Venen.

**Starke Vergrösserung:**

In der Intima stehen die Zellen bei mässiger Volumszunahme und Vermehrung oft kuglig von der Gefässwand ab, und springen auf diese Weise etwas in's Lumen vor. An einer grossen Zahl von Zellen sind diese Veränderungen nur sehr bescheiden ausgedrückt, wie denn überhaupt die Intima, abgesehen von einer schwachen Zellvermehrung, nur wenig alterirt erscheint.

Von den fixen Zellen der Media zeigt ein Theil eine Volumszunahme, die lediglich auf einer Bereicherung mit Protoplasma beruht, während die übrigen normale Grösse besitzen; auch eine Vermehrung ist nicht zu verkennen. Neben ihnen sind die Leukocyten in ansehnlicher Menge vertreten. Die Fasern der Grundsubstanz sind etwas breiter, als normal, doch nicht vermehrt.

In der Adventitia und dem übrigen Gewebe haben die Zellen des Gewebes eine deutliche Vermehrung und zum grossen Theil besonders auch Vergrösserung erfahren. Diese letzteren sind zudem oval oder kuglig geworden. Der Zellreichthum dieser Theile ist ein sehr bedeutender und hauptsächlich durch eingewanderte weisse Blutkörperchen bedingt.

Kerntheilungsfiguren sind nirgends zu erkennen.

#### 11. Versuch.

0,1procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Blutcirculation 14 Tage; Ohrvene.

##### Schwache Vergrösserung:

Ein Blutcoagulum hält das Lumen der Vene offen, deren Wand bei mässig erhöhtem Zellreichthum etwas verdickt erscheint. Auch die übrigen Theile des Schnittes sind etwas zellreicher, als unter normalen Verhältnissen, besonders in den von kleinen Venen durchsetzten Partien.

##### Starke Vergrösserung:

Die Veränderungen in der Intima beschränken sich auf eine geringe Zellvermehrung, sowie auf eine Formveränderung einiger ihrer Zellen, indem diese sich durch bedeutendere Grösse und durch mehr ovale Gestalt, sowie durch einen ovalen Kern von den anderen auszeichnen.

Die Media ist merklich verbreitert. Ihre Zellen sind rund-oval, haben einen dicken Kern, sind auch etwas vergrössert und vermehrt. Die Fasern der Grundsubstanz haben an Zahl, wie vor Allem an Volumen zugenommen.

Aehnlich ist das Gewebe der Adventitia und der weiteren Umgebung verändert; nur tritt hier die Vermehrung der Zellen, die abweichende Gestalt eines grossen Theiles derselben noch deutlicher hervor. Auch ihre Grundsubstanz zeigt eine Verbreiterung der Fibrillen, die zudem auch an Zahl zugenommen haben. Die unmittelbare Umgebung der kleinen Venen erscheint besonders zahlreich, auch ist die Innenhaut dieser Gefässe sehr zellenreich und die einzelnen Endothelzellen sind kuglig.

Leukocyten sind nicht häufiger, als unter normalen Verhältnissen zu treffen, auch von Karyomitosen ist das Präparat frei.

#### 12. Versuch.

0,1procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Blutcirculation 21 Tage; Ohrvene.

##### Schwache Vergrösserung:

Die Venenwand ist entfaltet und verdickt, auch ihre Umgebung präsentirt sich als ziemlich dichtes gewuchertes Gewebe. Der Schnitt zeigt den Zellreichthum jungen Bindegewebes.

##### Starke Vergrösserung:

Die Zellen der Intima sind vermehrt und etwas verkleinert und besitzen theils einen ovalen, theils einen stäbchenförmigen Kern. So grenzt die Intima als ein schmaler, kernreicher Saum das Gefässlumen ab.

Die Media ist auf's Doppelte verbreitert, ihre Zellen haben in grosser

Mehrzahl spindelförmige Gestalt, nur wenige sind mehr oval. Alle haben normale Grösse; die Zellvermehrung ist unbedeutend. Stark vermehrt sind die Fibrillen der Grundsubstanz, die unregelmässig auch in die Adventitia hinüber ziehen, so dass eine Grenze zwischen diesen beiden Gefässhäuten nicht vorhanden.

Auch in der Adventitia ist das Gewebe sehr stark gewuchert, die Fasern liegen hier dichter beisammen, als in der Media, auch ist der Zellgehalt grösser. Die Zellen selbst tragen in grosser Mehrzahl das Gepräge normaler spindelförmiger Bindegewebszellen, wenn auch stellenweise andere etwas vergrössert und mehr rundlich sind.

Wie die Hauptvene, so sind im übrigen Gewebe ihre kleinen Seitenäste von einem dicken Reif von fibrillärem Gewebe umgeben, das, wie dort, dicht und ziemlich zellreich ist.

Kerntheilungsfiguren und Wanderzellen sind nicht vorhanden.

### 13. Versuch.

0,1procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Blutcirculation 28 Tage; Ohrvene.

#### Schwache Vergrösserung:

Die collabirte Venenwand zeigt ziemliche Verdickung, die besonders durch die Zunahme der äusseren Gefässhäute bedingt ist. Gleichermassen erscheinen auch die Wandungen der kleineren Venen verbreitert. Das Bindegewebe des Schnittes ist zellenreich.

#### Starke Vergrösserung:

Die Intima zeigt sich als eine ziemlich dichte Kette kleiner, rundlicher, protoplasmaarmer Zellen, deren Kerne gleicherweise von runder Gestalt sind. Ihre Abgrenzung gegen das Gefässlumen ist, soweit nicht der Collaps der Wand eine Unebenheit bedingt, glatt.

Auch in der Media sind die zahlreichen Zellen ziemlich protoplasmaarm und tragen in ihrem unregelmässigen Zelleibe einen dicken rundlichen Kern. Diese Zellen sind eingebettet in ein dichtes Gewebe junger, feiner Fasern, die meist stark gewellt sind. Die Media ist wohl auf das Doppelte verbreitert.

In der Adventitia ist der Zellgehalt etwas kleiner, die einzelnen Zellen nähern sich besonders auch in der Form ihres Kernes mehr der Gestalt normaler Bindegewebszellen. Die Fibrillen der Grundsubstanz sind auch hier bedeutend vermehrt.

Wie schon die schwache Vergrösserung voraussehen liess, so sind auch in den kleinen Venen des Präparates genau dieselben Veränderungen vor sich gegangen, wie in der Hauptvene.

### 14. Versuch.

0,5procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung 2 Min.; nachfolgende Circulation 9 Tage; Bauchvene.

#### Schwache Vergrösserung:

Durch ein dichtes Blutgerinnsel, dessen Peripherie durch ein zellenreiches Gewebe gebildet wird, ist die Venenwand stark ausgespannt, sie selbst ist verdickt und zellenreich und ein gleicher, stark vermehrter Gehalt an zelligen Elementen zeichnet auch das übrige Gewebe des Schnittes aus.

#### Starke Vergrösserung:

Während das Centrum des Blutcoagulums aus einem reinen Conglomerat von Blutkörperchen besteht, so ist dieses in den peripherisch gelegenen Theilen von feinen Fasern durchzogen, und das von diesen gebildete Netz wird um so engmaschiger und die Fasern liegen um so dichter bei einander, je mehr man sich den äussersten Schichten nähert. Das Gewebe ist sehr zellenreich.

Mit der Gefässwand steht dieses Netzwerk in derartig inniger Berührung, dass eine Grenze zwischen beiden nicht zu finden ist, so dass eine als Intima anzusprechende Schicht nicht besteht.

Die peripherisch folgende, wohl als Media zu deutende Schicht circular verlaufender Fasern zeigt ähnlichen Zellenreichtum. Neben den ovalen, protoplasmaarmen, aber grosskernigen, fixen Gewebszellen liegt eine ansehnliche Zahl von Leukocyten. Die Fibrillen der Grundsubstanz dieses Gewebes sind vermehrt; sie liegen dicht bei einander und sind selbst nicht verbreitert.

Genau das gleiche Verhalten bieten auch die Adventitia und das übrige Gewebe. Für letzteres ist charakteristisch, dass sein Zellgehalt in directer Nähe kleiner Venen wächst. Das Endothel dieser letzteren zeigt vermehrten Zellgehalt, die Zellen selbst haben bei normaler Grösse einen grossen, ovalen Kern.

### 15. Versuch.

0,1procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $2\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Circulation 2 Tage; Bauchvene.

#### Schwache Vergrösserung:

Ein dichtes Blutcoagulum, das durch dicke, von der Gefässhaut ausgehende Faserzüge in verschiedene Stücke zerlegt wird, hält die Venenwandung aus einander. Diese ist nicht verdickt, doch sehr zellenreich, eine Eigenschaft, die das ganze übrige Gewebe des Schnittes mir ihr theilt.

#### Starke Vergrösserung:

Die erwähnten Faserzüge des Blutcoagulums erweisen sich als Bündel zelloser feiner Fibrillen.

In der Intima trifft man neben der grossen Ueberzahl unveränderter Endothelzellen, einige vergrösserte, protoplasmareiche Zellen, die einen entsprechend grossen kugligen Kern besitzen.

Auch die Media ist weder verbreitert, noch zeigen ihre Zellen Veränderungen, wenn auch einige wenige unter ihnen etwas vergrössert sind.

Die Adventitia und das übrige Gewebe zeichnen sich durch einen sehr grossen Gehalt an Wanderzellen aus. Das Gewebe selbst aber ist in keiner Weise verändert.

## 16. Versuch.

0,1 procentige Jodlösung; Dauer der Einwirkung  $2\frac{1}{2}$  Min.; nachfolgende Circulation 9 Tage; Bauchvene.

## Schwache Vergrösserung:

Die entfaltete Venenwand ist wesentlich verdickt und sehr zellenreich; auch das umgebende Bindegewebe enthält mehr Zellen als normal, und wie an der Hauptvene, so sind auch die Lumina der kleinen Nebenvenen von einem Reif zellenreichen Gewebes umgeben.

Die Intima wird gebildet durch einen ziemlich dichten Kranz spindelförmiger Zellen, die alle einen ovalen, dicken Kern besitzen. Die Oberfläche des Endothels erscheint dadurch etwas uneben.

Die Media ist sichtlich verbreitert. Auch ihre Zellen haben an Zahl zugenommen und sind etwas vergrössert, haben zudem theilweise ihre langgestreckte, spindelförmige Gestalt mit einer mehr ovalen Form vertauscht. Ihr Kern ist fast überall vergrössert. Die Fibrillen der Grundsubstanz sind verbreitert und auch vermehrt.

Gleicherweise hat auch in der Adventitia und dem Gewebe der weiteren Umgebung der Zellgehalt zugenommen. Besonders in der Nachbarschaft der Gefässe sind die Fasern verdickt und vermehrt. Dabei zeigen sie dort meistens circuläre Anordnung, so dass die Gefässwand zuweilen sehr dick erscheint.

Wanderzellen sind dem Präparate in mässiger Menge zugetheilt, Karyomitenosen fehlen ihm.

So sehen wir denn, die gewonnenen Resultate zusammenfassend, dass sich auf die beschriebene Art thatsächlich durch chemische Reize eine Entzündung der Gefässwand, wie ihrer Umgebung hervorrufen lässt.

Das erste manifeste Symptom, mit dem das Gewebe auf den applicirten Reiz antwortet, ist eine starke Ueberfluthung desselben mit Wanderzellen, die in ihrer Stärke und ihrer zeitlichen Dauer von der Intensität des Reizes abhängig ist. Wir müssen annehmen, dass die Invasion der Leukocyten nicht vom Gefässlumen der grossen Vene, sondern von den kleineren Gefässen der die gereizte Stelle umgebenden Gewebe aus erfolgt; denn einerseits sehen wir in der Adventitia schon weisse Blutkörperchen auftreten, wo Media und Intima noch vollkommen frei von solchen sind, und andererseits übertrifft in späteren Stadien die Gefässumgebung und die Adventitia stets die inneren Gefässhäute an Zahl der eingewanderten Zellen.

Damit werden wir denn auch einer von Ebeling<sup>1)</sup> aufgestellten Behauptung gerecht, die für die menschliche Phlebitis eine Intravasation von weissen Blutkörperchen annimmt, denn wir zweifeln keineswegs daran, dass die von der Adventitia aus gegen die Intima vorgedrungenen Leukocyten diese auch durchsetzen und so in's Gefässlumen eindringen können.

Um die am Gewebe selbst eintretenden Veränderungen klar zu legen, sollen im Folgenden die verschiedenen Gefässhäute einzeln betrachtet werden.

#### A. Die Intima.

Die Zellen dieser Schicht zeigen sich uns in vollkommen verschiedener Gestalt, je nachdem die Vene mit einem Blutcoagulum ausgefüllt ist, oder aber ihre Wandung collabirt zu Tage tritt. Dass weder die excessive Spannung, die die Gefässwand beim Anlegen der Ligaturen durch das eingeschlossene Blut erfährt, noch der, freie Formgestaltung der einzelnen Elemente getattende, Collaps der Venenwände das vitale Verhalten wiederzugeben vermag, ist leicht ersichtlich. Mögen auch diese Verhältnisse es erschweren, die verschiedenen Versuche in gleicher Weise zu würdigen; so wird eine genauere Prüfung doch ermöglichen, den absoluten Grad der Veränderungen jeweilen richtig zu erkennen.

Lassen wir bei diesen Beschreibungen die oben erwähnte Einwanderung von Leukocyten ausser Acht, so sehen wir den ersten Schritt, mit dem diese Endothelzellen auf den chemischen Reiz reagiren, in einer Aufquellung des einen oder anderen Gliedes dieser Zellenreihen. Der Protoplasmagehalt solcher Zellen vermehrt sich, sie selbst verlassen ihre angestammte platte Gestalt, um mehr und mehr cubische Form anzunehmen. Gleichzeitig hat aber auch ihr Kern begonnen, sich zu vergrössern und bald sehen wir statt des langen Stäbchens ein ovales und schliesslich kugliges Gebilde an seiner Stelle, das sich in späteren Stadien durch seine stark färbbare Chromatinsubstanz auszeichnet. Indem nun, wenn auch nicht gleichzeitig, sämmtliche Intimazellen eine solche Umwandlung erfahren, gelangen wir schliesslich

<sup>1)</sup> Ueber Phlebitis. Dissert. Bonn 1880. (Koester).

zu einem Stadium, wo die Endothelzellen der ganzen Intima diese Aufquellung zeigen, so dass nun die Innenfläche der Venen ihre glatte Oberfläche verloren hat und leicht uneben und höckrig geworden ist.

Derartige Veränderungen müssen jedenfalls sehr bald nach der Injection ihren Anfang nehmen, denn wir treffen, wie der 14. und 15. Versuch lehren, schon nach 2 Tagen die besagte Gestaltsveränderung der Endothelzellen, und dies also bei einer 2 bzw.  $2\frac{1}{2}$  Minuten dauernden Reizung mit 0,05procentiger bzw. 0,1procentiger Jodlösung.

Wenn auch hier das schwächer gereizte 4. Präparat stärkere Gefässwandveränderungen aufweist, als das 15., so scheint an anderen Orts der Grad der Veränderung sehr von der Intensität des Reizes abzuhängen, indem wir z. B. im ersten Versuch — gleich starkes Reagens wie in No. 4, doch nur halb so lang wirkend — selbst nach 6 Tagen Umwandlungen geringeren Grades antreffen.

Den Uebergang zur maximalen Quellung finden wir dann im 2. und 5. Versuche, wo bereits alle Zellen mitbetheiligt sind. Hier ruft also, *ceteris paribus*, ein 1 Minute andauernder Reiz nach 9 Tagen denselben Entzündungszustand hervor, wie ein 2 Minuten andauernder schon nach 4 Tagen. Das Maximum selbst wird bei unseren Versuchen am 4. Tage einer 3 Minuten langen Reizung mit 0,05procentigem Jod erreicht, und besonders schön zeichnet sich hier dieses Stadium in der Intima der kleineren Venen.

Mit dem Momente, wo die ersten Zellen ihre stärkste Aufquellung erfahren, setzt auch die Vermehrung der Endothelzellen ein, die sich in der Folgezeit immer deutlicher und deutlicher ausdrückt. Gelang es uns auch nicht, so zahlreiche Kerntheilungsfiguren in der Intima zu finden, wie es die Versuche von Pick<sup>1)</sup> erwarten liessen, so zeigt doch die stark veränderte Intima der späteren Stadien, dass hier eine sehr lebhafte Zellproliferation Platz ergriffen hat. Schon in wenigen Tagen nimmt die Zahl dieser Zellen so stark zu, dass diese in ihrem gequollenen Zustande nicht mehr in einer Schicht Platz neben einander finden,

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Heilk. Bd. IV.



und so stossen wir denn stellenweise auf eine zwei-, seltener dreischichtige Intima. Solche Bilder bieten uns der 3. und der 5. Versuch. Damit ist der höchste Grad der Veränderungen erreicht, den wir durch unsere Reize hervorzurufen vermochten.

Freilich sind nicht alle Versuche bis zu dieser Stufe vorgedrungen, so dass wir z. B. sehen, dass die  $\frac{1}{2}$  Minute lange Einwirkung einer 0,1procentigen Jodlösung nicht diesen Höhepunkt erreichen liess. Schon nach 7 Tagen sehen wir dort Veränderungen, die uns in den anderen Versuchen ein Abklingen der Entzündung diagnosticiren lassen.

Der weitere Verlauf lehrt, dass die Zellen ihren Protoplasma-reichthum wieder verlieren. Auch der grosse kuglige Kern verkleinert sich, und als Folge dieser Volumsabnahme sehen wir die Zellen auf ihr normales Niveau zurücksinken; die Intima wird wieder einschichtig und je mehr die Wucherungserscheinungen abnehmen, um so mehr accommodiren sich die Zellen an ihre Umgebung und nähern sich wieder dem Charakter der Gefässendothelzellen. So finden wir z. B. am 16. Tage nach einer 3 Minuten langen Reizung mit 0,05procentiger Jodlösung — 9. Versuch — eine Intima, die als eine enge Kette von nur noch wenig vergrösserten, länglichen Zellen erscheint und so das Lumen umsäumt. Die Oberfläche dieses Endothels ist gleichzeitig wieder glatter geworden.

So kehren diese Gebilde wieder so weit zur Norm zurück, dass schliesslich wie in No. 13 nur noch ihr abnormer Zellreichtum verräth, dass in der Intima einst entzündliche Wucherungen vor sich gegangen sind.

## B. Die Media.

Die Media der von uns untersuchten Venen ist in der Norm nur dünn. Sie enthält nur relativ spärliche, in ihren inneren Abschnitten gelegene Muskelfasern und besteht im Uebrigen aus einem, wohl nur zum kleinsten Theil elastischen Fasernetz, zu welchem einzelne Zellen mit dunkel sich färbendem länglichem Kern gehören. In den Maschen des Netzes liegen Elemente, die in der Norm nur wenig hervortreten und als die Endothelien der Lymphspalten anzusehen sind. Vasa vasorum haben wir nicht gesehen.

Auch in der Media machen die Zellen analoge Veränderungen durch wie in der Intima. Jedoch kommt hinzu noch die Umgestaltung der Grundsubstanz, so dass die Spuren, welche die Entzündung dauernd zurücklässt, mehr in die Augen springen als bei dem Endothel.

Als erste Veränderung an den Zellen tritt auch hier eine Quellung dieser Gebilde auf und schon der 4. Versuch zeigt uns wie in der kurzen Zeit von 2 Tagen Zellleib und Kern an Volumen zugenommen. Anfänglich haben auch sie trotz der Vergrösserung ihre alte Form beibehalten, doch bald liegen die Zellen als kuglige grosse Gebilde in ihrer Grundsubstanz. Ein 2 Minuten langer Reiz einer 0,05 procentigen Lösung genügt, um schon nach 4 Tagen, diese maximale Aufquellung der fixen Zellen hervorzurufen und gleichzeitig damit die Vermehrung der Zellen durch Kernteilung einzuleiten — 5. Versuch —. Der 2. Versuch führt uns mitten hinein in ein solches Zellvermehrungsstadium, wo nach 9 Tagen die Media als ein breiter Saum dicht an einander liegender, protoplasmareicher, kugliger Zellen erscheint, unter denen ab und zu Kernteilungsfiguren zu entdecken sind.

Die bisher besprochenen und in den einzelnen Versuchen hauptsächlich als vergrössert und vermehrt bezeichneten Zellen sind nun, soweit sich das nachweisen liess, ausschliesslich die in den Maschen des Fibrillennetzes gelegenen. Die Zellen des Reticulums und die Muskelzellen, die freilich von einander nicht scharf zu trennen waren, nehmen an den Prozessen nur wenig Theil. Sie vergrössern sich zwar, werden aber nicht zu den gleichen protoplasmatischen, grosskernigen Gebilden, wie sie durch die Endothelien repräsentirt werden.

Bis zum 12. Tage lassen sich unter den Mediazellen mitotische Vorgänge erkennen. Mit ihrem Verschwinden geht Hand in Hand eine Abnahme des Protoplasmareichtums aller Zellen. Auch der kuglige Kern wird kleiner und nimmt bald seine angestammte ovale Gestalt wieder an. Am 16. Tage sind auch da, wo die intensivsten Reize ausgeübt worden sind — 9. Versuch — nur noch wenige Zellen zu finden, die ihre normale Grösse noch nicht wieder erlangten.

Mit dieser Umgestaltung und Vermehrung der Zellen haben

aber die Veränderungen der Media noch nicht ihr Ende erreicht. Ein wichtiger Factor, die Grundsубstanz, ist noch nicht berücksichtigt.

Zum Theil, während die Zellen sich noch in maximaler Vergrösserung befinden, zum Theil während des Abklingens ihrer Quellungserscheinungen machen sich die ersten Veränderungen an der Grundsубstanz bemerkbar als ein Anschwellen der einzelnen Fibrillen.

Am frühesten treffen wir solches in No. 6 nach 4 Tagen, wo die 0,05 procentige Jodlösung 3 Minuten eingewirkt hatte. Die Media hat hier durch diese Verdickung der einzelnen Fasern an Ausdehnung zugenommen. Bis es aber aus dieser blossen Verdickung der einzelnen Fasern zu einer Vermehrung derselben gekommen, scheint eine ziemliche Zeit vergehen zu müssen, denn weder No. 3 noch No. 7 zeigen wesentlich vorgerücktere Stadien. Das Resultat dessen aber, was sich in den nun folgenden Tagen abspielt, giebt sich auf's Schönste in No. 9 zu erkennen. Da ist sowohl eine Vermehrung als eine Verdickung der Fasern der Grundsубstanz wahrzunehmen und die Wucherung der gesammten Media findet darin den klarsten Ausdruck, dass in allen Venen des Schnittes vom Hauptstamm bis zu den kleinsten Nebenästen sich um die Intima eine dicke Hülle circulär verlaufender Gewebsfasern gebildet hat.

### C. Die Adventitia.

Die äusserste Schicht der Venenwand, die häufiger allmählich in die eben beschriebene Media übergeht, als dass sie scharf sich von dieser abgrenzt, hält vollkommen Schritt mit den Veränderungen der mittleren Gefässhaut.

Machen auch die einzelnen Bestandtheile dieser Schicht die gleichen Umwandlungen durch wie dort, so glauben wir doch constatiren zu müssen, dass hier die Erscheinungen früher eintreten. 2 Tage nach einer 2 Minuten langen Reizung mit 0,05 procentiger Jodlösung trifft man in der Adventitia schon grosse kuglige Zellen, während die fixen Zellelemente der Media wohl vergrössert, doch noch nicht kuglig geformt sind.

Am 4. Tage unter gleichen Reizbedingungen hat auch die Zellvermehrung begonnen, die bald bedeutenden Umfang an-

nimmt, um mit dem 12. Tage den Höhepunkt zu erreichen. Von da an kehren die Zellen allmählich zu ihrer früheren Gestalt zurück.

Wie in der Media, so müssen wir auch hier verschiedene Arten von Zellen aus einander halten: die sich nur schwach vergrößernden Zellformen mit dunkel gefärbtem Kern und die viel zahlreicheren, stark aufquellenden Elemente.

Letztere sind die Endothelzellen, welche die zahlreichen perivaskulären Lymphspalten auskleiden. Diese Auffassung ist um so bestechender als die Zellen der Intima, die allein anerkannte Endothelzellen sind, genau die gleichen Gestaltsveränderungen durchmachen.

Etwas früher als in der Media treten auch hier die Quellungserscheinungen an den Fibrillen auf. Deutlich allerdings werden auch sie erst mit dem 12. Tage, wie sich aus dem 8. Präparat ersehen lässt. Auch hier haben die, durch diese entzündliche Wucherung entstandenen neuen Bindegewebsfasern dauernden Bestand und nur noch insoweit erfahren sie eine Veränderung, als sich das Gewebe dem Charakter normalen fibrillären Bindegewebes immer mehr nähert.

Es hiesse sich der Wiederholung schuldig machen, wollten wir in gleicher Weise hier eine Beschreibung der Veränderungen folgen lassen, die das übrige Gewebe unserer Präparate unter dem Einflusse dieses chemischen Reizes durchzumachen hat. Seine Umwandlungen decken sich sowohl zeitlich wie auch qualitativ vollkommen mit denen der Adventitia. Allerdings wollen wir dabei nicht unerwähnt lassen, dass nicht sämtliche Gewebsabschnitte die Veränderungen im gleichen Grade erfahren, sondern dass die Intensität der Reizwirkung und demnach die entzündliche Erscheinung mit der Entfernung von den Gefässen allmählich abnimmt.

### Zusammenfassung.

Es ist uns gelungen, durch die besprochene Jodeinspritzung in die Venen von Kaninchen eine Phlebitis zu erzeugen, die sich durch Folgendes auszeichnet:

1. Intima: Die Endothelzellen vergrössern und vermehren, sich, so dass nach Ablauf der entzündlichen Erscheinungen die

Gefässinnenhaut, obschon sie einschichtig geblieben, viel zeilenreicher ist.

2. Media: Die fixen Zellen quellen auf und vermehren sich, um nach Ablauf der Reizwirkung zur normalen Grösse zurück zu kehren. Dabei geben sich verschiedene Arten von Zellen zu erkennen.

a) Solche mit stäbchenförmigem und solche mit länglichem, dunkel sich färbenden Kern. Es handelt sich um Muskelzellen und die Elemente der bindegewebigen Gerüstsubstanz. Beide sind nicht scharf von einander zu trennen. Sie vergrössern sich nur langsam und verhältnissmässig unbedeutend.

b) Spindelförmige Zellen mit länglichem, ovalen, weniger stark gefärbten Kern, die rasch zu protoplasmareichen Zellen mit kugligen, rundlich-ovalen hellen Kernen aufquellen. Sie sind die Endothelzellen der Lymphspalten.

Die Fibrillen nehmen an Dicke und Zahl zu, so dass auch dadurch die Media umfangreicher wird.

3. Adventitia: Die Zellen vergrössern und vermehren sich. Es handelt sich auch hier vor Allem um die endothelialen Elemente, weniger um die Zellen des Gerüsts.

Dass die Veränderungen lediglich durch die Wirkung des Jod entstanden, ist nach den einleitenden Bemerkungen zweifellos.

Das Jod wirkte dabei aber vom Lumen aus. Somit wirkte es in ähnlicher Weise wie beim Menschen ein infectiöser Thrombus eine Phlebitis hervorrufft. Hier dringen die Bakterien oder ihre Produkte in die Venenwand ein und entzünden. Dort ist es die reizende Flüssigkeit, die, offenbar durch die Gefässwand diffundirend, Entzündung anfacht. Der Vergleich stimmt insofern allerdings nicht, als beim infectiösen Thrombus der Reiz dauernd, bei der Jodinjektion dagegen nur vorübergehend wirkt.

Fragen wir uns, ob beim Menschen ähnliche Verhältnisse, wie sie bei unseren Versuchen vorlagen, vorkommen können, so müssen wir das unter Umständen als möglich betrachten. Wenn in periphere kleine Venen oder in die zugehörigen Capillaren gelöste entzündungserregende Substanzen aufgenommen werden, so werden sie sich zwar mit dem Blute rasch im ganzen Körper vertheilen, immerhin aber sind sie im Blute der betreffenden Venen concentrirter enthalten, als in den Vasa vasorum und

können so auf diese und auf die übrigen Bestandtheile der Gefässwand eine schädigende Wirkung ausüben.

Auch ausserdem dürften unsere Versuche nicht ohne Bedeutung sein, indem sie unter äusserst einfachen Verhältnissen eine Phlebitis entstehen lassen ohne Thrombenbildung, und gerade durch die Umgebung der letzteren den Ablauf der Entzündung klar zu übersehen, ermöglichen.

Von diesem Standpunkte ausgehend, wollen wir die Resultate unserer Untersuchungen nochmals zusammenstellen:

1. Der entzündliche Prozess, so weit er exsudativer Natur ist, beginnt in der Adventitia und nimmt dort auch die grösste Ausdehnung an. Unter den eintretenden Veränderungen dominirt die Periphlebitis.

2. Der Prozess geht auch auf die Media über. Wir sehen Leukocyten in sie eindringen und Proliferation ihrer fixen Zellen eintreten.

Was die ersteren angeht, so müssen sie von der Adventitia her eingedrungen sein, denn

a) sahen wir keine Vasa vasorum, wie sie in menschlichen Venen vorkommen und auf die von Ebeling grosses Gewicht gelegt wurde. Aus solchen können sie also nicht stammen.

b) Sie kommen auch nicht aus dem Lumen der Vene, denn wir sahen ihr Vordringen von aussen nach innen.

3. Die Intima der Vene nimmt in Form einer Vergrösserung und Vermehrung der Endothelzellen ebenfalls an der Entzündung Theil. Sie ist aber auch unter so einfachen Verhältnissen wucherungsfähig. Ihre Veränderung wird primär durch das Jod hervorgerufen und ist nicht secundär von den anderen Gefässhäuten aus entstanden, denn wir sehen sie auftreten, bevor noch die Entzündung der Adventitia auf die Media übergegangen ist.

Mit dem Eindringen von Leukocyten in die Media finden wir auch solche in der Intima, so dass auch wir die Ansicht Ebeling's theilen, dass es sich bei der Phlebitis um eine Intransmigration von Leukocyten handeln kann.

Was im Weiteren die Wucherung der Media angeht, so nimmt sie in unseren Versuchen niemals jene hohen Grade an,

wie sie für die menschliche Mesophlebitis beschrieben werden. Wir sahen auch niemals so starke Erweiterung der Gewebsspalten, wie sie Ebeling abbildet. Dagegen fanden wir sehr häufig Mitosen in den sie ausfüllenden fixen Zellen, die wir wohl als die Endothelien der Lymphspalten aufzufassen haben.

Am Schlusse angelangt, gereicht es mir zur angenehmen Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ribbert, für die freundliche Unterstützung und Belehrung, die er mir bei der Abfassung dieser Arbeit zu Theil werden liess, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

---