

Sp spaltförmige Räume ohne Epithelbekleidung im Parenchym. *Kr* hypertrophische Knorpel. *P* verdickter Pleurarand. *B* grobe Bindegewebsfasern. *G* erweiterte Gefässe. *L* Rest normalen Lungenparenchyms.

- Fig. 4. Dieselbe Partie, wie Figur 2, bei 6fach. Vergrösserung. Die stark erweiterten und hypertroph. Bronchien. Bei *F* Fettgewebe im subbronchialen Gewebe, bei *E* hypertrophisches, vielfach geschichtetes Epithel, sonst Figuren-Erklärung wie zuvor.
- Fig. 5. Emphysematöses Lungengewebe aus den Randpartieen d. r. Oberlappens, zum Theil grosse, unregelmässige Hohlräume mit verdickten Septen, bei *L* infiltrirtes Lungenparenchym.

XIV.

Ueber Gewebsveränderungen nach localer Kälteeinwirkung.

(Aus der medicinischen Klinik zu Kiel.)

Von Prof. Dr. H. Hochhaus.

(Hierzu Tafel IX.)

So bekannt der Verlauf und das makroskopische Verhalten einer starken Kälteeinwirkung unter dem Bilde der Erfrierung ist, so wenig sicher wissen wir Genaueres über die feineren histologischen Verhältnisse einer localen Kälteeinwirkung; und das, was bis jetzt besonders durch experimentelle Arbeiten auf diesem Gebiete bekannt ist, erstreckt sich meist nur auf ein Organ, die äussere Körperhaut. — Es ist ja nun eine alte Erfahrung, dass gerade unsere Körperbedeckung am häufigsten den differentesten Temperaturen exponirt ist und daher wahrscheinlich, dass ein Studium an ihr auch gewisse praktische Aufklärungen bringen würde; aber einfacher schien es mir und übersichtlicher müssen diese Veränderungen sich constatiren lassen an manchen inneren Organen, deren Bau einheitlicher gestaltet ist und die über-

Fig. 1a



Fig. 1b

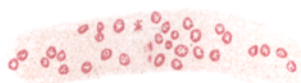


Fig. 2.

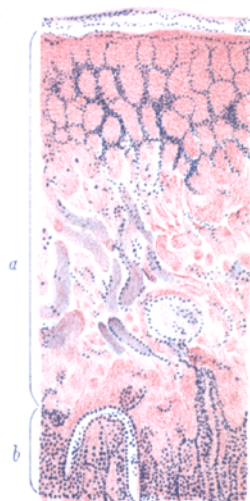


Fig. 3.

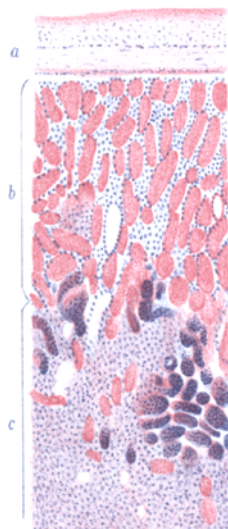


Fig. 4.

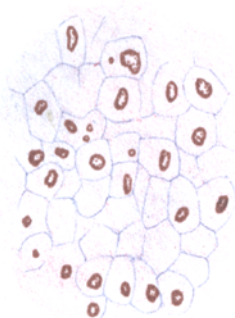


Fig. 5.

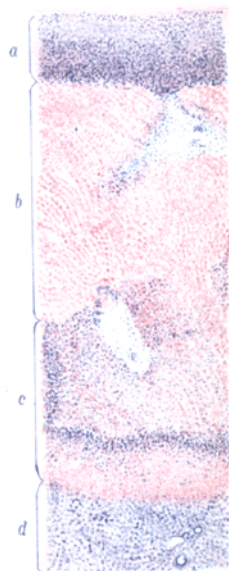
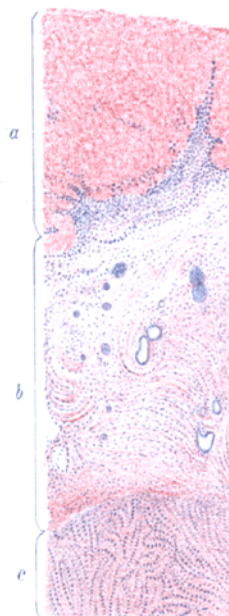


Fig. 6.



dies den Vorzug darbieten, dass die einmal durch die Kälte gesetzte Läsion viel mehr vor äusseren Einflüssen geschont und daher reiner erhalten wird.

Ich wählte deshalb zu meinen Versuchen über die locale Kälteeinwirkung Leber und Niere des Kaninchens.

Die Gesichtspunkte, von denen aus eine solche experimentelle Untersuchung Werth beanspruchen kann, sind verschiedener Art. Der erste Gedanke, der mich dazu führte, war der, ein Verfahren zu finden, um innerhalb gewisser innerer Organe eine Entzündung hervorzurufen, worüber ich an anderen Orten schon berichtet habe.¹⁾ Die Möglichkeit durch Kälteeinwirkung dies zu erreichen, ist ja bekannt und von Samuel, Cohnheim und Anderen durch das Experiment festgestellt worden; aber viel weiter als zur Constatirung dieser Thatsache und der auffallendsten dabei auftretenden Einwirkungen ist man nicht gekommen; eine Menge Details harren noch der Erledigung, so besonders die Frage, ob das Primäre eine Störung der Circulation, die erst secundär zur Nekrose und dann zur Entzündung führt, oder aber, ob die Nekrose das Primäre ist. Die feineren mikroskopischen Veränderungen sind ebenfalls noch wenig erforscht, fast gar nicht nach den neueren Härtungs- und Färbemethoden.

Ich wollte dann ferner feststellen, in welchem Tempo die so hervorgerufene Entzündung verläuft, welchen Grad und Umfang sie erreicht und wie das benachbarte Gewebe sich dabei verhält.

Für einzelne Organe, insbesondere für die Haut, sind diese Verhältnisse einigermassen bekannt, zumeist durch eine Untersuchung von Kriege²⁾ aus dem Institut von Recklinghausen, mit der spätere von Uschinski³⁾ und Hodara⁴⁾ übereinstimmen, wenigstens in den Hauptpunkten. Kriege constatirt als wesentlichsten Befund bei schwacher Kälteeinwirkung

1) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1897: „Ueber experimentelle Myelitis“.

2) Dieses Archiv Bd. 116.

3) Beiträge zur path. Anatomie und zur allg. Pathologie von Ziegler 1893, Bd. 12.

4) Monatshefte für prakt. Dermatologie von Unna 1896, Bd. 20.

Thrombenbildung in den Gefässen und zwar waren dies feinkörnige Leukocyten und hyaline Thromben, bei stärkerer Einwirkung Entzündung und hyaline Gewebs-Nekrose.

Die feineren Veränderungen an den einzelnen Zellbestandtheilen, Kern und Protoplasma, sind dabei fast gar nicht beachtet worden.

Uschinski dehnte seine Untersuchungen auch auf die Gefässe, Nerven und Muskeln aus, während Volkmann¹⁾ nur die Muskeln und Hodara hauptsächlich wieder nur die Veränderungen an der Haut studirte. — Die Resultate sind im Wesentlichen denen von Kriege ähnlich; bei schwächerer Einwirkung hauptsächlich Veränderungen an den Gefässen (Stase oder Thrombenbildung), bei stärkerer Nekrose des Gewebes mit reactiver Gewebsentzündung und mehr oder minder starken Regenerationerscheinungen von Seiten des dem nekrotischen benachbarten Gewebes.

Das ist im Wesentlichen alles, was bis jetzt über die Folgen einer localen Kälteeinwirkung bekannt ist.

Von den inneren Organen fehlt darüber noch jede Erfahrung, besonders über eine so starke und eng localisirte wie die von mir angewendete, wobei eine Kälte von etwa -80° R. applicirt wurde, deren Anwendung gleich genauer beschrieben wird. Dass es sich dabei in erster Linie um eine primäre Nekrose handeln würde, war bei der Intensität der angewendeten Kälte vorauszusehen, und zwar wie ich glaube, um eine Nekrose der reinsten Form, da jede andere Nebenwirkung auf das Protoplasma ja ausgeschlossen war; sie unterscheidet sich dadurch erheblich von den bisherigen Versuchen, Nekrose hervorzubringen, durch chemische Agentien oder Hitze, wo die betroffene Substanz direct durch das nekrotisirende Agens in mannichfacher Weise verändert wird. Schon von diesem Gesichtspunkte aus musste unser Resultat von gewissem Interesse sein.

Es war bei diesen Untersuchungen dann auch darauf zu achten, welcher Theil der Zelle am ersten und in welcher Weise er verändert wird. Es ist ja schon mehrfach darauf

¹⁾ Ziegler's Beiträge Bd. 12.

hingewiesen von Klebs¹⁾, Israel²⁾ und Anderen, dass je nach der Art des einwirkenden Agens bald der Kern, bald das Protoplasma, bald die Gefässe zuerst leiden. Es ist ferner schon jetzt sicher gestellt, dass bei dem Untergang des Kernes vor dem vollständigen Verschwinden noch die mannichfachsten Veränderungen sich einstellen können. Ich verweise in dieser Richtung auf die neueren Untersuchungen von Schmaus³⁾ und Albrecht, die diese Verhältnisse bei der anämischen Nekrose aufs Genaueste untersucht haben.

Bei dem Untergang des Zellprotoplasma sind diese Vorgänge anscheinend einfacher, aber noch weniger bekannt und daher auch noch mehr strittig, vorzüglich deshalb, weil die feineren Färbemethoden, um hier diese Thatsache festzustellen, noch nicht so ausgebildet sind; aber Anfänge in dieser Richtung sind auch gemacht von Israel⁴⁾ und Burmester.⁵⁾

An die Untersuchung über den Untergang der Zellen muss sich naturgemäss die Frage über die Regeneration anschliessen. Wie diese sich nach den verschiedensten nekrotisirenden Vorgängen verschieden gestaltet in Bezug auf ihre Schnelligkeit und Vollständigkeit, wissen wir ja zur Genüge; wie es gerade nach localer Kälteeinwirkung sein würde, müsste noch zum grössten Theil eruiert werden, da bei den früheren Arbeiten nicht besonders darauf geachtet ward; nur Volkmann (a. a. O.) erwähnt, dass sie im Muskel eine besonders starke sei. Es war dann ferner noch zu studiren, wie sich in unserem Falle das benachbarte Gewebe verhielt, ob sich eine demarkirende Entzündung geringeren oder stärkeren Grades herausbildete. Auf alle diese Einzelheiten war bei den Untersuchungen Bezug zu nehmen.

Die Technik der Versuche war folgende⁶⁾:

¹⁾ Die allgemeine Pathologie II, 1889.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 123.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 138, Supplementheft.

⁴⁾ a. a. O.

⁵⁾ Dieses Archiv 1894, Bd. 137.

⁶⁾ In einem Vortrag über experimentelle Myelitis schon beschrieben.

Als Kälteerzeuger wählte ich die feste Kohlensäure, die leicht zu erhalten ist, wenn man aus einem eisernen Ballon die flüssige Kohlensäure in feinem Strahle in einen Leinwandbeutel herausspritzen lässt, in dem sie schnell zu einer weissen Masse erstarrt. Man bringt sie dann in kleine, entsprechend geformte kupferne Behälter und übergiesst sie mit Aether, wobei sie unter einer Kälteeinwirkung von etwa 80° R. schmilzt und bis auf einen geringen Rest verdunstet. Das von mir angewandte Gefäss war von Kupfer, hatte einen Boden-Durchmesser von etwa 2 cm, eine Höhe von 2½ cm und einen längeren Stiel, mittelst dessen es auf das betreffende Organ aufgedrückt werden konnte. Bei der Vornahme des Versuches wurde das Kaninchen laparotomirt, der Behälter mit der Kohlensäure 30 Sekunden lang auf die Leber oder die Niere aufgedrückt, dann entfernt und die Bauchwunde geschlossen. Der kleine Eingriff wurde ausnahmslos gut ertragen. Es wurde so bei allen Versuchsthiere in gleicher Weise eine local und zeitlich begrenzte Kälteätzung gesetzt, die ich nun nach verschieden langer Dauer in ihren einzelnen Stadien genauer histologisch untersucht habe; — nämlich nach 2, 6, 24, 48 Stunden, nach 4 und 8 Tagen, nach 6 und 7 Wochen. — Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die frisch herausgenommenen Stücke in Formalin, Alkohol, Sublimat und Flemming'scher Lösung gehärtet und nach den verschiedensten Methoden gefärbt (mit Eosin und Hämatoxylin nach van Gieson, nach Heidenhain, nach der Weigert'schen Fibrinmethode und mit Safranin).

Makroskopisch verläuft der Prozess so, dass die geätzte Stelle sowohl an Leber wie an Niere nach Beendigung der Ätzung zuerst ganz weiss und fest, fast knochenhart wird, einige Minuten nachher wird zuerst die Peripherie, dann aber auch der centrale Theil dunkelblau, schwillt an und ragt bei Schluss der Bauchwunde etwas über das Niveau des Organs empor. Wie lange dieser Zustand bleibt, kann ich nicht genau sagen, jedenfalls war er nach 48 Stunden noch vorhanden. Das spätere Aussehen ist je nach der verflossenen Zeit verschieden; bei der Niere wird die betreffende Partie nachher wieder weiss und bleibt es auch definitiv, nur dass sie nach und nach wieder etwas einsinkt; aber jedenfalls ist die Narbe, die fast dieselbe Grösse wie die anfangs geätzte Stelle zeigt, sehr gut an Farbe und Form zu erkennen. Ganz anders ist es bei der Leber, wo die Stelle zwar auch in der ersten Woche weisslich wird und etwas einsinkt, aber später einen bräunlichen Farbenton annimmt und sich erheblich verkleinert, so dass sie später nur mit Mühe aufzufinden ist.

Ich lasse nun kurz gefasst die mikroskopischen Details der einzelnen Versuche folgen, um nachher dann die wesentlichsten Resultate zusammenfassend zu besprechen; und zwar zuerst ausführlicher von der Niere, nachher etwas kürzer von der Leber, da sich viele Einzelheiten bei ihnen in gleicher Weise finden.

Niere.

2 Stunden nach der Kohlensäure-Einwirkung.

Bei schwacher Vergrößerung markirt sich die geätzte Stelle durch eine wesentlich stärkere Färbung der Kerne, die auch jetzt schon erheblich kleiner erscheinen als normal. Das Protoplasma dagegen ist etwas blässer als das der gesunden Partien.

Die normale Zeichnung der Nierenrinde ist weniger gut erkennbar; an mehreren Stellen erscheint das ganze Gewebe fast homogen, während an anderen allerdings die einzelnen Harnkanälchen gut zu unterscheiden sind (Fig. 1 a).

Ueber das Verhalten der Gefäße ist nichts Deutliches erkennbar.

Der Uebergang des erkrankten ins normale Gewebe erscheint ziemlich scharf.

Bei starker Vergrößerung zeigen Protoplasma sowohl wie die Kerne ganz erhebliche Veränderungen, wovon ich indess gleich vorweg bemerken muss, dass dieselben durchaus nicht an allen Stellen die gleichen sind, sondern in mannichfachster Weise variiren.

Das Protoplasma der meisten Epithelien ist ganz erheblich geschwollen und deutlich getrübt; die Schwellung ist mehrfach eine so starke, dass das Lumen der Kanälchen ganz verschwunden ist und nur mit Mühe die einzelnen Zellconturen noch zu erkennen sind; zuweilen gelingt auch das nicht, und dann erscheint der ganze Inhalt des Kanälchens aus einem dasselbe voll ausfüllenden soliden Gebilde zu bestehen (s. Fig. 1 b). Daneben sind andere Kanälchen, wo die Epithelien, von der Membrana propria losgetrennt, in der Mitte zusammengeschoben sind. Bei manchen Kanälchen war so die ganze epitheliale Auskleidung in der Mitte zu einem mit Kernen versehenen Cylinder zusammengeschoben, wobei aber die einzelnen Zellen noch gut zu erkennen waren. Mehrfach zeigten die Zellen schon weitergehende Veränderungen, die innere Partie war schon feinkörnig zerfallen und an der Membrana propria haftete nur ein dünner Saum des geschwollenen Zellprotoplasma.

Manche Zellen zeigten (nach Härtung in Flemming'scher Lösung) schwarze Tropfen im Innern; am häufigsten sah ich dies bei den Epithelien der Glomeruli. Die einzelnen Schlingen der Glomeruli sind nur mit Mühe erkennbar; innerhalb derselben liegen rothe, vielfach zusammengesinterte Blutkörperchen, im Kapselraum ebenfalls etwas Blut. — Hie und da war auch das Protoplasma noch leidlich erhalten.

Viel mannichfaltiger waren die Kernveränderungen, die alle Phasen des Kernzerfalls zeigten.

Auf den ersten Blick fallen am meisten Kerngebilde auf, bei denen die ganze Zeichnung des Kernes verschwunden und statt dessen nur ein homogenes, sich mit Safranin und Hämatoxylin intensiv färbendes rundes Körperchen zurückgeblieben und entschieden erheblich kleiner ist, als der frühere Kern (s. Fig. 1a). An Präparaten, die nach Flemming gehärtet und mit Safranin gefärbt sind, hat dasselbe an einzelnen Stellen eine merklich schwärzliche Färbung. Diese Form der Kernverdichtung ist häufig auch von Unregelmässigkeiten der äusseren Begrenzung begleitet.

An anderen Stellen ist die normale Zeichnung des Kernes zwar noch erhalten, aber das Chromalin in der unregelmässigsten Weise in groben oder auch feineren Klümpchen über den ganzen Kern vertheilt (Fig. 1b). Während bei einzelnen diese mitten in dem Kern liegen, sieht man sie bei anderen fast ganz aus dem eigentlichen Kern an die Membran gerückt; wieder an anderen Partien findet man an Stelle des Kernes einfach einige Chromalinbröckel liegen; verschiedentlich ist der Kern bei einigen Zellen auch ganz geschwunden. Bei genauerem Nachsehen entdeckt man dann noch zuweilen einen Kernrest in Gestalt eines ganz schwach gefärbten Ringes, innerhalb dessen ein zartes Gerüst noch vorhanden ist, während das an andern Stellen auch nicht gelingt.

Selten ist hier und da ein ganz normaler Kern zu finden.

Die Gefässe sind in den der Nierenrinde zunächst liegenden Partien leer, während sie in den unteren meist stark mit Blut gefüllt sind; auf Weigert-Präparaten in den Gefässen kein Fibringerinnsel, dagegen ganz vereinzelt in einigen Harnkanälchen.

In den tiefer gelegenen Nierenpartien ist das Gewebe normal, doch sind auch hier an einzelnen Stellen in den geraden Harnkanälchen die Epithelien fest zusammengebacken, die Kerne aber erhalten; in mehreren befinden sich mitten im Lumen zusammengeschobene Nierenepithelien mit stark gefärbten, verdichteten Kernen, die offenbar von höher gelegenen Stellen hierhin geschwemmt sind.

6 Stunden nach der Aetzung.

Die Veränderungen am Protoplasma sind ungefähr die gleichen, doch findet man jetzt häufiger Zerfall der Epithelien, wenigstens des inneren Theils, welcher dann als Detritus im Innern des Harnkanälchens liegt, während ein äusserer Saum noch eine Zeit lang erhalten bleibt; in den Grenzpartien tritt jetzt noch eine andere Veränderung desselben ein, bestehend in einer sehr starken Schwellung, wobei aber dasselbe ein feines wabiges Aussehen annimmt; die Grenzschicht ist ganz feingekörnt und zusammenhängend, aber das innere Gefüge ist gelockert, fein wabig und schwindet zuweilen auch ganz, so dass der meist gut erhaltene Kern in einer Lücke des Protoplasma liegt. Auch die Abstossung von der Membrana propria und das Zusammenballen im Innern der Epithelien sieht

man häufiger und erkennt sie jetzt in den geraden Kanälchen als ausgebildete homogene Cylinder wieder, deren Entstehung aus einzelnen erhaltenen Zellen noch leicht nachzuweisen ist.

Diese weitergehenden Zellveränderungen sind indess selten und meist in der Nähe des gesunden Gewebes am intensivsten, während an der Nierenrinde, dort wo die Kältewirkung am Heftigsten war, die Zellen eine weitere Veränderung anscheinend nicht eingegangen sind. Dazu kommt als neue Erscheinung das Auftreten von Fetttropfchen in einer Anzahl von Zellen und zwar vorzugsweise innerhalb des Protoplasma der Zellen von geraden Harnkanälchen; zuweilen ist die ganze Zelle von Körnchen besetzt, manchmal weist sie nur einige auf; in ersteren scheinen sie dann auch innerhalb des Kernes sich zu befinden.

Die weiteren Veränderungen des Kernes sind folgende:

Viele Zellen haben denselben jetzt vollkommen verloren, ohne dass auch nur eine Spur desselben sich nachweisen liesse, während bei andern die früher geschilderten Reste, bestehend in einer zarten Umrisszeichnung des Kernes mit Andeutung der Gerüstzeichnung, noch erhalten sind.

Die Verschiebungen der Chromatinvertheilung sind auch jetzt, wie im vorigen Präparate, vorhanden; nur insofern ist ein weiteres Fortschreiten bemerkbar, als die Kern-Membran meist nicht mehr vorhanden ist und die Chromatinbröckel einfach ohne jede zusammenfassende Begrenzung zusammenliegen. Auch diese verschwinden dann langsam, wie man an anderen Orten erkennt, wo nur einige kleine rothgefärbte Pünktchen die Stelle des früheren Kernes anzeigen. Neben diesem Zerfall in feine Chromatinbröckel sieht man auch solche in zwei oder drei ganz grobe dicke Klumpen, und dieses recht häufig in den Glomeruli; ein Theil des Chromatins wird durch die geraden Harnkanälchen fortgeführt; denn man sieht dort in manchen derselben bis tief ins Gesunde hinein grobe Chromatinstreifen liegen. Diesen fortschreitenden Zerfall zeigen am stärksten die Zonen nahe der gesunden Stelle, also dort, wo die Circulation am besten erhalten ist, während in den höher gelegenen Partien verdichtete Kerne, wie früher beschrieben, noch häufiger sind. Die Gefässe zeigen eine intensive Hyperämie, und an einzelnen Stellen findet sich das Blut auch ins Gewebe eingetreten; eine Schädigung einiger grösserer Gefässe, kennbar an dem Untergang der Kerne der Muskelzellen, ist hier zum ersten Male sichtbar.

24 Stunden nach der Aetzung.

Die Epithelien der meisten Harnkanälchen sind unverändert, meist völlig ohne Kern oder Kernfragment; nur ganz vereinzelt sind die Residuen der Kerne noch in den Epithelien erhalten, dann aber meist in verdichtetem Zustand oder in Gestalt zusammenliegender Chromatinbröckel. In einigen Harnkanälchen sind die zu einem Cylinder zusammengesinterten Epithelien bläulich (Hämatoxylin) gefärbt, wohl durch den Rest des darin noch enthaltenen Chromatin.

In den geraden Harnkanälchen des zunächst gelegenen gesunden

Gewebes befinden sich zahlreiche Cylinder, meist von homogenem Aussehen, aber hie und da noch von verdichteten Kernen besetzt, zuweilen ist um einen derartigen Kern herum eine Zelle noch erkennbar. Es unterliegt also keinem Zweifel, dass diese Gebilde aus abgestossenen und zusammengebackenen Nierenepithelien entstanden sind. Bei Färbung nach Weigert erscheinen die Cylinder meist intensiv blaugefärbt, lassen sich aber nicht in einzelne Fäden auflösen, bestehen also nicht aus Fibrin. — Die Hyperämie besteht noch fort, ist aber schon wesentlich geringer als nach 6 Stunden, besonders in den obersten Schichten. Dagegen constatirt man jetzt nach 24 Stunden zum ersten Mal die reichliche Auswanderung von Leukocyten in das geätzte Gewebe; bei weitem am dichtesten ist dieselbe direct unter der Nierenkapsel, muss also wohl herrühren von Kapselgefässen; auch sind die ausgewanderten Zellen zum grössten Theil schon in einzelne Fragmente zerfallen, so dass man nur selten eine ganz intacte Zelle derart findet — Nach unten zu wird die Auswanderung wesentlich schwächer, ist aber nach dem Gesunden zu wieder stärker, also dort, wo die Circulationsverhältnisse wieder besser werden. Auch sind hier die Leukocyten besser erhalten (Fig 2).

48 Stunden nach der Aetzung.

Die Leukocyten sind zu einem Theil verschwunden, doch erscheinen die übriggebliebenen jetzt mehr diffus über das ganze geätzte Gebiet verbreitet. Die Hyperämie besteht noch fort, sonst hat sich das Bild im Ganzen wenig verändert. Die Cylinderbildung ist eine ausserordentlich reichliche und lassen die Uebergangsbilder von zusammengeinterten Epithelialcylindern zu solchen ganz homogener Beschaffenheit keinen Zweifel über die Art und Weise der Entstehung.

4 Tage nach der Aetzung.

Hyperämie und Leukocytose bestehen ungefähr in der früheren Stärke weiter; eine besondere Veränderung ist sonst nicht eingetreten.

8 Tage nach der Aetzung.

Die Ausdehnung des geätzten Gewebes ist ungefähr die gleiche geblieben; die Epithelien erscheinen zum grossen Theil als kernlose Massen, die sich mit Eosin stark färben, aber keinen Glanz haben. Zwischen diesen todtten Gewebskörpern erscheinen jetzt stellenweise zahlreiche neue Zellen mit grossen, blassen Kernen und sehr zartem Protoplasma, vielfach in Reihen, aber auch in Haufen geordnet. Dicht unter der Kapsel hängen diese neuen Zellenzüge zusammen mit einer Bindegewebsschicht, die sich nun über der geätzten Stelle gebildet hat, ist also wohl zum grössten Theil auch von dieser Stelle ausgegangen. Mehr nach unten zu scheint diese Wucherung in Zusammenhang zu stehen mit einer sehr lebhaften Proliferation der Gefäss-Endothelien, die sich in der gesunden Grenzschicht entwickelt und ihre Ausläufer nach oben schickt. Auch werden wohl die noch hie und da innerhalb des geätzten Gewebes noch erhaltenen Gefässe

ihr Theil durch Wucherung der Endothelien dazu beitragen. Dazu erkennt man aber zweifelsohne an den wenigen noch leidlich erhaltenen Nierenepithelien Regenerationserscheinungen, wofür vereinzelte Mitosen an denselben den untrüglichen Beweis liefern.

Die Leukocyten sind verschwunden; dagegen ist jetzt eine neue Erscheinung aufgetreten, die besonders an Hämatoxylinpräparaten sehr deutlich ist; in vielen der gewundenen Harnkanälchen sind die abgestorbenen Epithelien mit zahlreichen violettgefärbten Pünktchen besetzt, an einzelnen Stellen so zahlreich, dass das ganze Kanälchen wie ein violettgefärbtes Band aussieht. Diese Pünktchen, die am ungefärbten Präparat dunkel aussehen, verschwinden auf Säurezusatz, bestehen mithin aus Kalk. Diese verkalkten Harnkanälchen befinden sich meist in der Nähe des gesunden Gewebes, während sie nahe der Nierenoberfläche viel seltener sind (s. Fig. 3).

6 Wochen nach der Aetzung.

Der grösste Theil der Harnkanälchen ist verkalkt und dadurch dauernd fixirt, der übrige Theil sehr stark reducirt durch eine ausserordentlich umfangreiche Bindegewebswucherung, deren Anfänge wir vorhin beschrieben, die aber viel mächtiger geworden ist und ihre Hauptentwicklung an der Grenzschicht des gesunden Gewebes nimmt, von dort in massigen Zügen in das erkrankte Gewebe hineinstrahlt, und alles ausser dem verkalkten Gewebe, zum Verschwinden bringt.

In dem benachbarten gesunden Gewebe noch starke Hyperämie, von Cylinderbildung nichts mehr sichtbar.

Die Gewebsveränderungen nach einer 30 Sekunden dauernden intensiven Kälteätzung verlaufen bei der Niere also folgendermassen: 2 Stunden nach dem Eingriff findet man Veränderungen nur an den Zellen: Schwellung des Protoplasma und beginnender Zerfall der Kerne.

Nach 6 Stunden ist der Zerfall des Protoplasma und der Kerne stärker und ein grosser Theil der letzteren ist vollkommen geschwunden; zugleich tritt in den Gefässen eine sehr intensive Hyperämie mit Blutungen ins Gewebe auf.

Nach 24 Stunden Auftreten von zahlreichen Leukocyten, die zum Theil aber gleich zerfallen. Letztere schwinden nach 24—48 Stunden immer mehr, ebenso die meisten Kerne; massenhaftes Auftreten von Cylindern, die aus abgestossenen nekrotischen Epithelien gebildet sind.

4 Tage später ist der Befund nur wenig geändert.

Nach 8 Tagen beginnende Verkalkung zahlreicher Nierenepithelien und Anfang einer starken Bindegewebswucherung,

die ausgeht zum Theil vom Bindegewebe der Kapsel, zum Theil von den wuchernden Blutgefässen der Grenzschicht.

Nach 6 Wochen ist ein grosser Theil der Schlingen vollständig verkalkt, der Rest durch das jetzt massenhaft gewucherte Bindegewebe fast vollkommen erdrückt. Regenerationserscheinungen sind nur in geringem Grade zu constatiren.

Leber.

(2 Stunden nach der Aetzung.)

Die geätzte Stelle markirt sich auch hier bei schwacher Vergrösserung sofort durch eine schwächere Färbung der Zellen und eine meist stärkere der Kerne. Die Anordnung in Balken und einzelnen Lämpchen ist erhalten; die grossen Gefässe sind durch Blut scharf dilatirt und verschiedentlich von Blutungen umgeben. Die Grenze gegen das gesunde Gewebe ist sehr scharf. Bei stärkerer Vergrösserung zeigen sowohl Protoplasma wie Kerne ganz ähnliche Veränderungen, wie vorhin bei der Niere beschrieben. Der Zelleib ist geschwollen, leicht gekörnt, aber scharf conturirt. Der Kern selber zeigt alle die Stadien des Zerfalles, deren Einzelheiten uns bei der Niere ausführlich beschäftigt haben: also Verdichtung des Kernes, Anhäufung des Chromatins in einzelne gröbere oder feinere Bröckel, die häufig innerhalb des Kernes, mehrfach aber auch in der Kernmembran liegen; vollkommener Schwund des Chromatins und hie und da auch schon des ganzen Kernes (s. Fig. 4). Schon jetzt Auswanderung der Leukocyten.

6 Stunden nach der Aetzung.

Zu den oben genannten Veränderungen gesellt sich nun eine ausserordentlich starke Hyperämie sämmtlicher Gefässe mit kleineren und grösseren Blutungen ins Gewebe. Die Ansammlung von Leukocyten ist eine sehr starke und unregelmässig über die gesammte getroffene Stelle verbreitet.

24 Stunden nach der Aetzung.

Die Auswanderung der Leukocyten ist jetzt eine ausserordentlich reichliche, dieselbe ist jedoch nicht mehr so unregelmässig wie vorhin.

Dicht an der Leberoberfläche ist ein breiter Steifen mit diesen Zellen vollkommen besät, so dass das Lebergewebe darunter kaum zu erkennen ist; die Leukocyten selber sind in Zerfall begriffen. Es folgt eine breite Leberzone, die fast vollkommen davon frei ist, und erst in den Grenzzonen ist die Ansammlung der Wanderzellen wieder reichlicher. Die Gefässe sind noch deutlich hyperämisch und erstreckt sich diese Hyperämie auch auf die anstossenden gesunden Leberstrecken. — Das geätzte Lebergewebe selber zeigt noch immer die normale Anordnung; die einzelnen Zellen sind indess kleiner geworden als vorher durch die Compression von den

stark gefüllten Blutgefässen. Mit Eosin färben sich dieselben sehr intensiv, sind aber ohne Glanz. Die Zellen nahe dem gesunden Gewebe sind noch recht gross und geschwollen und geben mit Safranin eine sehr intensive Färbung. — Die Kerne sind vielfach ganz geschwunden, besonders in den oberen Bezirken, in den mittleren und unteren sind sie meist als zartgefärbte blosse Ringe mit einem angedeuteten Gerüst noch zu erkennen. Einzelne sind auch noch gut erhalten.

In dem Bindegewebe um die grösseren Gallengänge und Gewebe herum macht sich schon jetzt eine deutliche Vermehrung bemerkbar, man sieht dort sehr viele Mitosen der Gallengangs-Epithelien und der Bindegewebszellen selber. Mitosen der Leberzellen sind in den Grenzgebieten nur ganz vereinzelt nachzuweisen (s. Fig. 5).

48 Stunden nach der Aetzung.

Die Wucherung des Bindegewebes um die Gallengänge und Blutgefässe herum, die meist in der Grenzschicht liegen, ist eine ausserordentlich starke und dehnt sich schon so weit aus, dass ein Theil der Leberzellen dadurch vollkommen geschwunden ist. Der grössere Theil ist indess noch gut erhalten, wie im vorigen Präparat, doch werden die einzelnen Zellen sichtbar schmaler.

4 Tage nach der Aetzung.

Die Bindegewebszone zwischen gesundem und geätztem Gewebe ist so breit geworden, dass sie als leicht erkennbares Band eine deutliche Grenze schon bei schwacher Vergrösserung bildet; ihren Ausgang nahm sie, wie die vorigen Präparate zeigten, von dem Bindegewebe um die Gefässe und Gallengänge herum. Innerhalb dieses Bindegewebes sieht man neben vielen kleinen gewucherten Gallengängen zahlreiche Riesenzellen, deren Genese nicht ganz leicht zu erklären ist. Anfangs glaubte ich, und einige Bilder schienen auch dafür zu sprechen, dass es sich hier um Reste zusammengeschobener Leberzellen handle, wie das Pick¹⁾ nach ähnlichen Befunden bei seinen Versuchen über die Nekrotisirung der Leber durch ätzende Flüssigkeiten annimmt. Ein genaueres Studium indess zeigte mir, dass es sich hier höchst wahrscheinlich um gewucherte Gallengangs-Epithelien oder auch um Abkömmlinge von Gefäss-Endothelien handelt. Der Rest der jetzt völlig kernlosen Leberzellen ist durchsetzt von Blut und Wanderzellen.

8 Tage nach der Aetzung.

Die Wucherung des Bindegewebes ist jetzt bereits so stark geworden, dass sie das nekrotische Gewebe an Ausdehnung übertrifft; innerhalb desselben zahlreiche neue Gallengänge und viele Riesenzellen. Die geätzten Partien lassen noch immer die regelmässige Anordnung in Balken er-

¹⁾ Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmac. 1893, Bd. 32.

kennen; dieselben bestehen jetzt aber nur aus schmalen, kernlosen Zellen, zwischen denen sich noch etwas Blut und Leukocyten befinden.

6 Wochen nach der Aetzung.

An der Stelle der geätzten Leberpartie befindet sich jetzt nur noch eine schmale Bindegewebsnarbe, deren Begrenzung nach oben horizontal ist, nach unten zu einen keilförmigen Vorsprung in das Lebergewebe hinein zeigt. Innerhalb dieser Narbe finden sich einige Gallengänge, reichliche Blutgefässe und noch einige Reihen gelbgefärbter Zellen, die Leberzellen ausserordentlich ähnlich sehen.

Wie sich diese innerhalb des Bindegewebes erhalten haben, ist allerdings schwer erklärbar. In früheren Präparaten schienen die Leberzellen zwischen dem Bindegewebe augenscheinlich ganz vernichtet zu sein; möglich ist es aber immerhin, dass hie und da noch eine Zelle sich erhalten hatte, von der aus durch Theilung die jetzt sichtbaren neuen sich gebildet haben.

Kurzgefasst ist bei der Leberätzung der Verlauf folgender:

Neben den schon nach 2 Stunden auftretenden Veränderungen des Protoplasma und der Kerne, die im Wesentlichen dieselben sind, wie bei der Niere, tritt auch jetzt schon sehr starke Hyperämie und Leukocyten-Auswanderung hervor. Beide werden nach 6—24 Stunden sehr viel stärker und ausgesprochenener. Zugleich beginnt nach 24 Stunden schon eine demarkirende Bindegewebs-Wucherung, die von dem Bindegewebe um die Gallengänge und Blutgefässe ausgeht und die das betroffene Lebergewebe zur schnellen Resorption bringt. Innerhalb dieses auffallend stark wuchernden Bindegewebes zeigen sich nach 4–8 Tagen zahlreiche Riesenzellen, die aber bald wieder verschwinden. — Nach 6 Wochen ist fast das gesammte Lebergewebe geschwunden und von dem ganzen betroffenen Bezirk nur eine mässig breite Bindegewebs-Narbe übrig geblieben, innerhalb deren noch einige Leberzellen und Gallengänge erhalten scheinen. Auch hier treten Regenerations-Erscheinungen wenig hervor.

Der wesentliche Effect der von uns angewandten Kälteätzung ist also eine $1\text{--}1\frac{1}{2}$ mm tief gehende Nekrose, und zwar eine Nekrose, wie schon früher betont, ganz reiner Art, ohne jede störende Beimischung fremder Einwirkung, die in ihrem Verlauf manches Interessante bietet. Zuerst muss die relativ geringe Schicht des betroffenen Gewebes auffallen;

von vornherein möchte man bei einer so intensiven und plötzlichen Kälteeinwirkung eine viel tiefer gehende Schädigung erwarten; aber es scheint uns, dass gerade die plötzliche und intensive Erstarrung des direkt betroffenen Gewebes für das übrige Organ einen gewissen Schutz abgibt und das tiefere Eindringen verhindert. Will man in der Tiefe ätzen, dann muss die Anwendung der Kälte, wie uns andere Versuche lehren, erheblich länger fortgesetzt werden.

Die Veränderungen am Gewebe selber zeigen die Erscheinung der Zellnekrose in einer ähnlichen Art und Weise, wie sie auch bei anderen Nekrosen, z. B. bei der anämischen Nekrose, beobachtet wird. Auffallend jedoch bei beiden Organen sind die geringen Regenerations-Erscheinungen: während von anderen Autoren (Uschinski und Volkmann) gerade bei der Frost-Gangrän sehr zahlreiche Regenerations-Erscheinungen beschrieben wurden, war bei unseren Versuchen nur wenig davon zu merken. Auch in dem Verhalten der Gefässe wich unser Resultat von dem anderer Forscher (z. B. Krieg's) ab. Thromben haben wir kaum je bemerkt, wohl aber Blutstasen (wie das auch Uschinski a. a. O. beschrieben hat). —

Zum Schluss möchte ich noch einige Unterschiede in der Einwirkung auf Leber und Niere hervorheben.

Bei der Leber treten Hyperämie und Leukocytose, ebenso der Zerfall der Kerne, viel früher auf, wie bei der Niere. Die demarkirende Bindegewebs-Wucherung ist bei der Leber schon nach 24 Stunden sichtbar und erreicht binnen einigen Tagen eine solche Mächtigkeit, dass dadurch fast das gesamte geätzte Gewebe erdrückt und zur Resorption gebracht wird. Bei der Niere treten die ersten Anfänge von Bindegewebs-Entwicklung erst nach 8 Tagen auf und erreichen auch später nur eine mässige Mächtigkeit. — Das abgestossene Gewebe schwindet nur zu einem Theil, zum grösseren bleibt es durch Verkalkung dauernd erhalten; daher ist auch die Narbe bei der Niere dauernd leicht erkennbar, während sie bei der Leber mit Mühe gesucht werden muss.

Wie dieser wechselnde Verlauf bei den beiden Organen

erklärt werden kann, ist schwer zu sagen; vielleicht spielt der viel grössere Blutgehalt der Leber eine entscheidende Rolle dabei. Jedenfalls scheint uns das beobachtete Verhalten auch auf manche pathologischen Processe ein gewisses Licht zu werfen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX.

- Fig. 1a. Theil aus der Nierenrinde, 2 Stunden nach der Aetzung. — Bei schwacher Vergrösserung.
- Fig. 1b. Harnkanälchen bei stärkerer Vergrösserung.
- Fig. 2. Theil der Niere, 24 Stunden nach der Aetzung.
a das nekrotische Gewebe; unter der Kapsel die starke Leukocyten-Auswanderung.
b das angrenzende normale, von einzelnen Leukocyten durchsetzte. — Mittelstarke Vergrösserung.
- Fig. 3. Theil der Nierenrinde, 8 Tage nach der Aetzung.
a Bindegewebskapsel, verdickt.
b nekrotisches Nierengewebe, dazwischen Wucherung des Bindegewebes.
c verkalkte Harnkanälchen.
d Grenzschicht mit starker Wucherung der Gefässe. — Schwache Vergrösserung.
- Fig. 4. Partie aus der Leber, 2 Stunden nach der Aetzung. — Starke Vergrösserung.
- Fig. 5. Leberpartie, 24 Stunden nach der Aetzung.
a oberste Schicht, mit sehr vielen Leukocyten durchsetzt.
b mittlere Schicht, fast ganz frei davon.
c untere, wieder stark von Leukocyten infiltrirt.
d Normales Gewebe. — Schwache Vergrösserung.
- Fig. 6. Leberpartie, 8 Tage nach der Aetzung.
a nekrotische Zone.
b neu entstandenes Bindegewebe mit vielen Riesenzellen (*a*).
c Normales Gewebe. — Schwache Vergrösserung.