

dungstuberkulose der Niere. Diss. med. Göttingen 1894. — *Derselbe*, Über Ausscheidungstuberkulose der Nieren. Virch. Arch. Bd. 141, S. 414, 1895. — *Metschnikoff*, Über die phagozytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virch. Arch. Bd. 113, S. 63, 1888. — *Nasse*, D., Beiträge zur Kenntnis der Arterientuberkulose. Virch. Arch. Bd. 105, S. 173. — *Orth*, J., Experimentelle Untersuchungen über Fütterungstuberkulose. Virch. Arch. Bd. 76, S. 217. — *Derselbe*, Über bakterielle Ausscheidungserkrankungen des Nierenmarkes. (Nachrichten von der Kgl. Gesellsch. der Wissenschaften zu Göttingen. Math.-phys. Klasse 1895). — *Ostertag*, R., Handb. der Fleischbeschau. 5. Aufl., Stuttgart 1904. — *Ribbert*, H., Lehrb. d. allgem. Path. und der pathol. Anatomie. 3. Aufl., S. 698, Leipzig 1908. — *Schneidemühl*, C., Die animalischen Nahrungsmittel. Berlin u. Wien 1908. — *Senator*, Die Erkrankungen der Nieren. Wien 1896. — *Villemin*, Cause et nature de la tuberculose. (Bulletin de l'Acad. de Médecine 1865, 5. Dec.). — *Virehov*, Geschwulstlehre II. S. 336. Berlin 1864—65. — *Weigert*, Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen. (Deutsch. med. Wochenschrift 1885, S. 599). — *Wildbolz*, H., Experimentell erzeugte aszendierende Nierentuberkulose. Ztschr. f. Urologie Bd. 2, 1908, H. 1. — *Wysokowitsch*, Ztschr. f. Hygiene I 1886 — *Yersin*, Étude sur le développement du tubercule expérimental. Annales de l'Inst. Pasteur 1888 p. 285. — *Ziegler*, E., Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelzellen mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese der Riesenzellen. Würzburg 1875.

XVIII.

Untersuchungen über den Fettgehalt tuberkulöser Herde.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der nekrobiotischen Fettinfiltration.

(Aus dem Pathologischen Institut der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Dresden.)

Von

Prof. E. J o e s t.

(Nach Untersuchungen unter Mitwirkung von Dr. K. D e g e n.)

(Mit Tafel X.)

Die Tatsache, daß in tuberkulösen Herden, sofern sie regressive Veränderungen zeigen, Fett vorkommt, ist bereits bekannt. Ich erwähne hier besonders die Arbeiten von F. H a g e m e i s t e r¹), W. R o s e n t h a l²) und G. H e r x - h e i m e r³). In diesen Arbeiten wird das Auftreten von Fett im Tuberkele jedoch nur nebenbei erwähnt. Auch wird nicht gesagt, ob die Befunde am Menschen oder an Tieren erhoben wurden. Unter diesen Umständen erschien es mir lohnend, tuberkulöse Herde verschiedener Tiere und verschiedener Organe in Bezug auf ihren Fettgehalt vergleichend zu prüfen. Zugleich versprach ich mir von diesen Untersuchungen Aufschlüsse allgemeiner Art in Hinsicht auf die Frage der pathologischen Fettablagerung.

Als Material dienten mir spezifisch veränderte Organe von spontan tuberkulös erkrankten Haussäugetieren, und zwar vom Rind, Schwein, Pferd, von der Ziege, vom Hund und von der Katze. Die untersuchten Teile stammten teils vom Dresdener Schlachthof⁴), teils von Sektionen im Institut, teils endlich handelte es sich um eingesandte Organe. Das zur Untersuchung be-

¹⁾ Virch. Arch., Bd. 172, 1903, S. 72—108.

²⁾ Verh. d. D. Path. Ges., 2 Tagung, 1899, S. 440—448.

³⁾ Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. allg. Path. u. d. patholog. Anat., 8. Jahrg., 1902, Wiesbaden 1904, S. 625—685.

⁴⁾ Das Schlachthofmaterial hatte Herr Obertierarzt Dr. N o a c k die Freundlichkeit zu sammeln. Ich möchte ihm hierfür auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

stimmte Material, bei dessen Auswahl besonders Bedacht darauf genommen wurde, möglichst die verschiedenen Formen und Altersstadien der Tuberkulose zu prüfen, wurde etwa 3 bis 12 Stunden nach dem Tode (nur bei den eingesandten Teilen von Pferd und Ziege später) entnommen, in üblicher Weise in Formalin fixiert und mit dem Gefriermikrotom in 10 bis 15 μ dicke Schnitte zerlegt, die teils mit Sudan III, teils mit Scharlachrot (Fetponceau) — in allen Fällen wandten wir beide Farbstoffe nebeneinander an — gefärbt wurden. Die Fettfärbung geschah, ohne daß selbstverständlich die Gewebsstückchen oder Schnitte mit konzentriertem Alkohol oder mit anderen fettlösenden Flüssigkeiten in Berührung kamen, in der mit 70 bis 80prozentigem Alkohol hergestellten gesättigten Sudan- oder Scharlachrotlösung unter Nachfärbung mit Hämatoxylin, die Untersuchung der Schnitte in Glyzerin. Zum Vergleich wurden ferner jeweils auch gewöhnliche Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson vorgenommen.

Bevor ich auf die Ergebnisse der angestellten Untersuchungen eingehe, möchte ich einige Bemerkungen über die Fettfärbung mit Sudan III und Scharlachrot vorausschicken. Diese beiden einander verwandten Azofarbstoffe stellen, wie heute allgemein anerkannt ist, vortreffliche Reagentien auf Fett dar. Die mit ihnen gewonnenen Präparate zeigen (bei der angewandten Vorbehandlung des Materials) jedoch gewisse Unterschiede.

Sudan färbt intensiver als Scharlachrot. Sudan liefert häufig überfärbte Präparate, weil der Farbstoff nicht nur vom vorhandenen Fett, sondern oft, wenn auch in geringerem Maße, von anderen Teilen zurückgehalten wird. So erscheint der Zelleib mancher fettfreien Zellen, worauf auch schon Rosenthal hingewiesen hat, diffus hellrosarot gefärbt. Auch das Zytoplasma der Riesenzellen verhält sich so. Abgesehen von dieser Erscheinung haften am ganzen Gewebe leicht, anscheinend mechanisch, Teilchen des Sudanfarbstoffes, die nicht selten in Form von körnigen und kristallinischen Niederschlägen (trotz ausgiebiger Waschung der Schnitte nach der Färbung in 50prozentigem Alkohol!) das Präparat durchsetzen. Endlich ist zu bemerken, daß die Färbung mit Hämatoxylin in Sudanpräparaten oft an Zartheit und Schärfe zu wünschen übrig läßt.

Diese Mängel zeigen die Scharlachrotpräparate nicht. Sie lassen die Fetttröpfchen und die histologischen Einzelheiten prägnant hervortreten. Sie erscheinen überhaupt sauberer und eignen sich infolgedessen zu feineren mikroskopischen Studien über die Fettablagerung besser als die Sudanschnitte. Andererseits hatte ich gerade bei den vorliegenden Tuberkuloseuntersuchungen den Eindruck, als ob die Scharlachrotpräparate oft weniger gefärbtes Fett enthielten als die Sudanpräparate. Ich will auf die Erörterung dieses Punktes nicht näher eingehen. Es genüge, hier zu bemerken, daß ich bei meinen Untersuchungen die Sudanpräparate besonders zur allgemeinen Orientierung über die Verfettung, die Scharlachrotpräparate zur Kontrolle und zum Studium der histologischen Einzelheiten der Fettbilder benutzte. Stets wurden die Befunde mit beiden Färbungen unmittelbar nebeneinander verglichen. Auf Grund dieses Vorgehens können die Ergebnisse, wie ich glaube, als einwandfrei gelten. Ich lasse die Befunde bei den einzelnen Tierarten folgen.

Rind.

Es wurden untersucht 7 Lungen (Miliartuberkulose in verschiedenen Stadien, ältere hämatogene Herde, tuberkulöse Bronchopneumonien), 6 Lymphknoten (jüngere und ältere Herde), 3 Lebern (Miliartuberkel und ältere Herde), 3 Uteri (tuberkulöse Endometritis in verschiedenen Stadien), 3 seröse Häute (Peritoneum mit jüngeren und älteren spezifischen Wucherungen), 1 Milz (erbsengroße tuberkulöse Herde), 1 Euter (ganz frische Miliartuberkulose), 1 Larynx (fungöse tuberkulöse Wucherung), 1 Darm (geschwürige Schleimhauttuberkulose).

Bezüglich des Baues des Rindertuberkels sei vorausgeschickt, daß er in seinen jüngsten Stadien in der Regel ein typischer Epithelioidzellentuberkel mit einer oder mehreren gut ausgeprägten Langhanschen Riesenzellen ist. Erst bei miliarer und supermiliarer Größe treten besonders in den peripherischen Schichten des Knötchens mehr oder weniger zahlreiche Lymphozyten

auf. Sogenannte lymphoide, vorwiegend aus Lymphozyten bestehende Tuberkel sind beim Rinde selten. Die frühzeitig einsetzende Nekrose läßt zuerst eine zentrale, an Kernbestandteilen arme, blaßgefärbte Masse entstehen, in deren Zentrum sich weiterhin ein Kernfarben intensiv aufnehmender Chromatintrümmerhaufen bemerkbar macht. Dieser scheint den Beginn der makroskopisch hervortretenden eigentlichen Verkäsung zu bedeuten.

In ganz jungen submiliaren und miliaren Tuberkeln, die noch keine Spur von Nekrose erkennen lassen, ist Fett nicht nachweisbar (vgl. Fig. 7, Taf. X). Auch die Riesenzellen solcher Tuberkel sind fettfrei. Besonders schön zeigt dies das untersuchte Euter, in dem die frischen spezifischen Herdchen oft nur aus wenigen Epithelioidzellen und einer Riesenzelle bestehen, sowie eine Leber, eine Lunge und ein Uterus mit submiliaren frischen Herden.

Bei ein wenig älteren Tuberkeln, die bereits zu miliarer Größe herangewachsen sind, bemerkt man in ihrem Zentrum einzelne Fettkörnchen, und zwar liegen diese intrazellulär. In manchen Miliartuberkeln stellt das Fett in deren Zentrum ein kleines, dichtes Häufchen dar, innerhalb dessen die Zellkerne zunächst noch keine regressiven Veränderungen erkennen lassen.

Derartige Veränderungen treten indessen in den supermiliaren Tuberkeln, in denen die zentrale Verfettung einen etwas größeren Umfang angenommen hat, hervor (Fig. 1, Taf. X). Das Zentrum der verfetteten Tuberkelpartie läßt Kernschwund erkennen, und es entsteht weiterhin eine struktur- und kernlose Masse (Nekrose), die teils diffus, mehr aber noch häufchenförmig angeordnete kleine Fettröpfchen einschließt. Der Nekrose scheinen im Tuberkel nur vorher verfettete Zellen zu verfallen. An fettfreien Zellen habe ich Absterbevorgänge nicht beobachten können.

Ich habe soeben bereits betont, daß die Verfettung im Tuberkel eine zelluläre ist. In der Interzellulärsubstanz habe ich niemals eine Fettbildung wahrnehmen können. Welche Zellen sind es nun, in denen die Fettablagerung sich vollzieht? Es sind Epithelioidzellen und Riesenzellen. In Leukozyten, die in den zentralen Partien des Tuberkelgewebes ja an sich in der Regel spärlich nachweisbar sind, habe ich zweifellose Verfettung nicht beobachtet¹⁾. Die fetthaltigen Epithelioid- und Riesenzellen sind zunächst stets gut erhalten. Ihre Kerne zeigen normale Form und Färbbarkeit. Das Fett tritt in ihnen in Form kleiner und kleinsten kugeliger Tröpfchen, in Form sogenannter Vollkörper, nicht Ringkörper, auf, die sehr selten die Größe eines Kernes der genannten Zellen erreichen und anscheinend keine Neigung haben, zusammenzufließen. Diese Fettröpfchen liegen im Zytoplasma der Zellen, in ihrem Kern

¹⁾ In zwei Fällen (Miliartuberkulose der Lunge und der Leber) wiesen die leukozytären Elemente der Knötchen bei Sudanfärbung staubförmige rötliche Ablagerungen auf. Das gleiche Verhalten zeigten indessen auch die im normalen Gewebe gelegenen Leukozyten und in geringerem Grade auch die Gewebszellen selbst. Bei Scharlachrottinktion erschienen sämtliche Leukozyten (also auch die im Tuberkel gelegenen) ohne jedwede rote Einlagerung. Die bei Sudanfärbung hervortretenden staubförmigen Einlagerungen der Leukozyten waren somit kein Fett, sondern gewöhnliche Farbstoffniederschläge.

habe ich Fett nicht feststellen können¹⁾. Die Fettablagerung in den Epithelioidzellen läßt ihre Form, die in ihren Grenzen sonst meist nicht scharf unterscheidbar ist, gegenüber benachbarten, weniger stark verfetteten Elementen, wie sie in der peripherischen Schicht der Verfettungszone stets angetroffen werden, oft schön hervortreten. Die Fettröpfchen scheinen in den Epithelioidzellen besonders im Bereich der Zellperipherie gebildet zu werden. Dies läßt sich an Scharlachrotpräparaten mit Immersion, besonders an kugeligen Epithelioidzellen, einwandfrei nachweisen (vgl. Fig. 2, Taf. X).

Ein besonders auffälliges Bild bieten die verfetteten *Langhansschen Riesenzellen* (Fig. 3 u. 4, Taf. X). Bei ihnen treten die Fettröpfchen fast ausschließlich in der äußersten Peripherie auf. Sie machen sich hier in ihrer Hauptmasse peripherisch von den nahe dem Zellrande gelegenen Kernen bemerkbar. Auch zwischen den Kernen treten sie auf, niemals aber in der kernfreien zentralen Partie des Zelleibes. In der Regel bildet das Fett in den Riesenzellen sowohl bei Sudan- als auch bei Scharlachfärbung einen mehr oder weniger vollständigen roten Ring in der Peripherie der Zellen. In Riesenzellen mit mehr polar angeordneten Kernen lagert sich das Fett meist ebenfalls polar, den Kernen entsprechend, ab.

Betrachten wir nunmehr das Bild älterer tuberkulöser Herde mit größerem nekrotischem Zentrum. Hier zeigen die Fettpräparate ein charakteristisches Bild. An der Grenze zwischen abgestorbenem und lebendem Tuberkelgewebe treffen wir in Sudan- wie auch in Scharlachpräparaten stets eine schmale, intensiv rot gefärbte Fettzone (Fig. 5, Taf. X). Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß diese verfettete Partie dem lebenden Gewebe angehört und zentralwärts von dem nekrotischen Teil des Tuberkels unmittelbar begrenzt wird. Deutlich sieht man bei näherem Studium hier die oben beschriebene Verfettung von Epithelioid- und Riesenzellen, die, abgesehen von der Fettablagerung, vollständig intakt erscheinen. Nur die unmittelbar an das Abgestorbene anstoßenden Zellen lassen eine mangelhafte Färbbarkeit ihrer Kerne erkennen²⁾.

Die nekrotische Partie des Tuberkels enthält im allgemeinen ebenfalls Fett. Dies ist ohne weiteres verständlich, wenn man sich klar darüber ist, daß die Verfettung im Zentrum des jungen Tuberkels beginnt, und daß sich an sie die Nekrose der verfetteten Zellen anschließt. Während die zuerst verfettete zentrale Partie nekrotisch wird, ergreift die Fettablagerung die nächste peripheriawärts gelegene Zone des Tuberkels, die dann ebenfalls abstirbt, usw. Der nekrotische Teil des tuberkulösen Herdes muß also Fett enthalten, sofern dieses nicht etwa mit dem Eintritt des Zelltodes verschwindet. Wenn Fett auch im nekrotischen Teile des Tuberkels nachweisbar ist, so tritt es hier doch weit weniger auffällig hervor als in der Grenzzone zum lebenden Gewebe (Fig. 5, Taf. X). Während sich diese Grenzzone mit den Fettfarben leuchtend rot färbt, erscheint

¹⁾ Brandts (Zieglers Beiträge Bd. 45, 1909) und ich (vgl. C. Liebrecht, I.-Diss. Zürich, Dresden 1910) fanden Fett in den Leberzellen des Hundes auch im Kern.

²⁾ Der Kern zerfällt bei der Nekrose im Rindertuberkel nicht pyknotisch, sondern es tritt in der Hauptsache ein einfacher Kernschwund ein, der mit mangelhafter Färbbarkeit des Chromatins einsetzt.

das Tote blaßrot. Anscheinend enthält die abgestorbene Partie weniger Fett als die Grenzzone des lebenden Gewebes. Ich sage „anscheinend“; denn eine sichere Mengenbestimmung läßt sich ja nicht durchführen. Zweifellos wird der Eindruck einer geringeren Fettmenge im Nekrotischen zum Teil dadurch hervorgerufen, daß das Fett in den noch lebenden Zellen der Grenzzone in scharf markierten Tröpfchen auftritt, während die Tröpfchenform im abgestorbenen Gewebe verschwunden erscheint und das Fett mehr diffus verteilt ist. Es scheint ferner aber auch, als ob das Fett in der nekrotischen Partie eine weniger gute Aufnahmefähigkeit für Fettfarben besitzt. Vielleicht wird es durch die sich bei der Nekrose vollziehenden zellulären Veränderungen zum Teil in eine Form übergeführt, die durch die Fettfärbung nicht mehr gut darstellbar ist. Ein Verschwinden des Fettes aus dem nekrotischen Gewebe scheint mir weniger in Frage zu kommen. Jedenfalls, es mag die Ursache dahingestellt bleiben, tritt bei der Fettfärbung des Tuberkels die Grenzzone zwischen lebendem und abgestorbenem Tuberkelgewebe als am stärksten fetthaltig hervor (Fig. 5, Taf. X).

Wenn ich soeben sagte, das Fett sei in der mit den Fettfarben sich blasser tingierenden nekrotischen Partie des Tuberkels mehr diffus verteilt, so ist das nicht so zu verstehen, daß das Fett diese Partie gleichmäßig erfüllt. Es tritt bald mehr, bald weniger deutlich in kleinen unscharf begrenzten Häufchen auf, die in ihrer Größe den Epithelioidzellen entsprechen. Ferner treten kleine Fettringe inmitten und an verschiedenen Stellen des abgestorbenen Gewebes auf. Diese Fettringe entsprechen in ihrer Größe den Riesenzellen. Es läßt sich unschwer feststellen, daß es sich bei den kleinen Fetthäufchen und Fettringen um die Fettresiduen abgestorbener Zellen handelt.

Eine weitere Erscheinung am nekrotischen Tuberkelgewebe ist eine bei der Fettfärbung sichtbar werdende konzentrische Schichtung (Fig. 6 Taf. X). Vielfach wechseln schmale fettreichere Schichten mit breiteren fettärmeren Schichten ab. Es tritt dies in manchen Fällen sehr deutlich, in anderen nur andeutungsweise hervor. Die Schichten verlaufen im allgemeinen der Grenze des nekrotischen Gewebes parallel und zeigen bei ungleichmäßiger Ausbreitung der Nekrose einen entsprechend unregelmäßigen Verlauf. Sehr schön läßt sich an dem Verlauf der Schichtung erkennen, wie größere nekrotische Partien des tuberkulösen Gewebes durch Konfluenz zweier oder mehrerer nekrotischer Zentren entstanden sind. Bisweilen läßt sich eine konzentrische Anordnung der Schichten nicht erkennen, vielmehr macht sich die Schichtenbildung mehr in Form einer *F e l d e r u n g* bemerkbar.

Ich erkläre mir diese Schichten stärkerer Verfettung so, daß sich der Absterbeprozess im Tuberkel zeitlich verschieden schnell ausbreitet. Schreitet er langsam fort, dann haben die Epithelioidzellen in der Grenzzone Zeit, reichlich Fett abzulagern, schreitet er dagegen schnell fort, so enthalten die Zellen noch keine so große Fettmenge, wenn sie vom Tode ereilt werden. Im ersten Falle ergibt sich nach Eintritt der Nekrose eine Schicht mit größerem, im letzteren eine mit geringerem Fettgehalt im abgestorbenen Gewebe.

Die im Zentrum der nekrotischen Partie älterer Tuberkel gelegene mit Kernfarben sich intensiv färbende strukturlose Zerfallsmasse, die unzweifelhaft als durch eine weitere Metamorphose (eigentliche Verkäsung) des nekrotischen Gewebes entstanden aufzufassen ist, erscheint in der Regel fettfrei. Hier ist das Fett, das auch hier vorhanden gewesen sein muß, entweder tatsächlich verschwunden oder in eine Form übergeführt worden, in der es der spezifischen Färbung nicht mehr zugänglich ist. Auch in verkalkten Partien älterer tuberkulöser Herde fehlt das Fett.

Das *lebende Tuberkelgewebe* ist, abgesehen von der an der Grenze zur nekrotischen Partie gelegenen *Verfettungszone*, fettfrei (vgl. Fig. 5, Taf. X). Diese Zone ist natürlich dem übrigen lebenden Tuberkelgewebe gegenüber nicht scharf abgegrenzt. An ihr läßt sich eine nach dem nekrotischen Teil zu gelegene stark verfettete Unterzone und eine nach der Peripherie zu gelegene Unterzone beginnend der Verfettung unterscheiden. In dieser letztgenannten Unterzone trifft man neben fetthaltigen Zellen stets fettfreie oder nur mit einzelnen Fettröpfchen ausgestattete Zellen an. Einzelne verfettete Epithelioidzellen erscheinen wie Vorposten der Verfettungszone um ein geringes weiter peripheriewärts vorgeschoben. Die Verfettung ergreift somit in ihren Anfangsstadien, wie wir sie in der äußeren Unterzone antreffen, die Epithelioidzellen nicht genau gleichzeitig. Peripherisch von den als Vorposten erscheinenden ersten verfetteten Zellen ist das Tuberkelgewebe vollständig fettfrei. Auch die Riesenzellen, die außerhalb der Verfettungszone liegen, weisen kein Fett auf (vgl. Fig. 1, Taf. X). Die Riesenzellen verhalten sich im allgemeinen genau so, wie die Epithelioidzellen: Sie verfetten nur, insoweit sie im Bereich der allgemeinen Verfettungszone ihre Lage haben und gleichzeitig mit den ihnen benachbarten Epithelioidzellen. Wo im lebenden Tuberkelgewebe, wie es insbesondere in älteren Konglomerattuberkeln der Fall ist, Fettherdchen auftreten, da ist stets, wie man an Übergangsbildern verfolgen kann, ein neues Nekrosezentrum im Entstehen begriffen. Die Fettfärbung zeigt die sich vorbereitende Nekrose an, noch bevor mit anderen Färbungen an der betreffenden Stelle irgendeine Veränderung an den Zellen zu bemerken ist.

Außer den Untersuchungen an erwachsenen Rindern, deren Ergebnisse vorstehend geschildert wurden, habe ich weiter noch Untersuchungen an *jungen Kälbern* vorgenommen, um festzustellen, ob im frühen Lebensalter die gleichen Verhältnisse hinsichtlich der Verfettung des Tuberkels vorliegen wie bei erwachsenen Tieren. Es wurden untersucht 3 Lebern, 3 Lymphknoten, 2 Lungen, 2 Milzen. In allen Fällen handelte es sich um kongenitale Tuberkulose. Das Alter der Kälber betrug etwa 3 Wochen.

Die Resultate der Untersuchungen stimmten vollständig mit denen an tuberkulösen Herden erwachsener Rinder überein.

Von Interesse war der Befund in einer Leber, deren Parenchym eine bedeutende Fettinfiltration zeigte. Das Organ beherbergte fast hanfkörngroße Tuberkel, deren fettfreies lebendes Gewebe (nur das Zentrum wies

Verfettung und beginnende Nekrose auf) zum stark fetthaltigen Leberparenchym scharf kontrastierte, eine Tatsache, die ich auch, freilich weniger ausgesprochen, an der Leber eines erwachsenen Rindes feststellen konnte.

Schwein.

Es gelangten zur Untersuchung: 12 Lebern (ganz junge submiliare, miliare, supermiliare, hanfkorn- und erbsengroße Tuberkel), 11 Lungen (hämatogene Herde von supermiliarer Größe, hanfkorn- und erbsengroß, tuberkulöse Bronchopneumonie jüngeren und älteren Datums), 7 Lymphknoten (junge Miliar tuberkulose und ältere Herde), 4 Milzen (ältere verkäste Herde), 1 Rückenmark (älterer Herd).

Bezüglich des Baues des Tuberkels beim Schwein möchte ich vorausschicken, daß sich die spezifischen Herde im allgemeinen verhalten wie beim Rinde. Das lebende Tuberkelgewebe besteht in der Hauptsache aus hellen, meist tangential zu dem nekrotischen Zentrum orientierten Epithelioidzellen und Riesenzellen. Leukozyten sind in den zentralen oder in den an das Nekrotische anstoßenden Partien sehr spärlich vorhanden. Die Riesenzellen sind meist weniger zahlreich und weniger der typischen Langhansschen Form entsprechend wie beim Rinde. Die peripherische Zone des Tuberkels ist leukozytenreich; an sie schließt sich bei etwas älteren Herden eine Schicht neugebildeten fibrillären Bindegewebes an. An der nekrotischen Mittelpartie des Tuberkels ist eine an das lebende spezifische Gewebe angrenzende blasser Zone junger Nekrose mit Chromatinfragmenten und eine zentral gelegene, mit Kernfarben tief dunkel tingierbare dichtere schollige Masse, die der eigentlichen Verkäsung entspricht, zu unterscheiden.

Die Ergebnisse der Untersuchung der tuberkulösen Herde auf Fett entsprechen im großen und ganzen denen beim Rinde.

Ganz junge Tuberkel sind fettfrei. Auch hier lassen die Riesenzellen keine Spur von Fett erkennen. Das Gleiche gilt für ganz frische tuberkulöse Bronchopneumonien.

Mit dem Heranwachsen der Tuberkel zu miliarer Größe macht sich dann im Zentrum der Herde Verfettung der Epithelioidzellen und der Riesenzellen bemerkbar, in gleicher Weise, wie es oben für das Rind beschrieben wurde, worauf die Nekrose der verfetteten Partie folgt. In älteren tuberkulösen Herden mit umfangreicherer Nekrose ist der Fettgehalt in der Mehrzahl der Fälle etwas geringer als beim Rinde. Auch bieten die Fettpräparate kein solch regelmäßiges Bild. Zwar markiert sich auch beim Schwein deutlich die Zone zellulärer Verfettung an der Grenze des lebenden und abgestorbenen Gewebes gegenüber der weniger fetthaltigen nekrotischen Partie, aber diese verfettete Grenzzone stellt häufig keinen geschlossenen Ring dar, sondern zeigt hier und da Lücken, in deren Bereiche die Epithelioid- und Riesenzellen nur wenig Fett enthalten. Auch ist die Abgrenzung der Verfettungszone gegenüber dem lebenden Tuberkelgewebe in der Regel weniger scharf wie beim Rinde, und es tritt Fett in der Nähe der Verfettungszone oft unregelmäßig verteilt in den spezifischen Elementen des lebenden Tuberkelgewebes auf. Der Eindruck der Unregelmäßigkeit wird allerdings dadurch wesentlich verstärkt, daß die Nekrose an sich unregelmäßiger einsetzt und meist von verschiedenen Zentren aus beginnt. Infolgedessen bleiben beim Zusammenfließen der Nekrosezentren zwischen diesen

oft halbinselförmige Partien lebenden Tuberkelgewebes erhalten, die den Verlauf der verfetteten Grenzzone sehr wechselnd erscheinen lassen. Die Unregelmäßigkeit in der Verfettung macht sich auch am nekrotischen Gewebe geltend, das sich im allgemeinen verhält wie beim Rinde, jedoch selten schöne konzentrische Fettschichten, sondern nur eine die Schichtung andeutende Maserung erkennen läßt. Endlich ist noch zu bemerken, daß das dunkle, der eigentlichen Verkäsung anheimgefallene Zentrum älterer Herde auch hier so gut wie gar kein Fett enthält.

P f e r d.

Es wurden untersucht 4 Lymphknoten (jüngere und ältere Herde), 4 Milzen (ältere Herde), 3 Lungen (ganz frische submiliare, ferner miliare und ältere Herde) und 2 Lebern (Miliartuberkulose).

Die tuberkulösen Herde beim Pferde, die in der Regel den Bau des Epithelioidzelltuberkels mit ziemlich gut ausgebildeten Riesenzellen erkennen lassen, zeigen vielfach die Nekrose später als diejenigen von Rind und Schwein.

Submiliare und miliare Tuberkel enthalten kein Fett, auch supermiliare und noch größere Herde oft nicht. In älteren Herden mit Nekrose treffen wir bei Fettfärbung die entsprechenden Bilder wie beim Rinde an. Das für dieses Tier Ausgeführte gilt auch für das Pferd.

Z i e g e.

Zur Untersuchung gelangten 2 Lungen mit submiliaren, supermiliaren und erbsengroßen Tuberkeln.

Die mit zentraler Nekrose ausgestatteten Tuberkel bestehen peripherisch aus einer leukozytenreichen Zone; sodann folgt zentralwärts eine leukozytenarme Zone spezifischen Gewebes, bestehend aus hellen Epithelioidzellen und Riesenzellen. Die Epithelioidzellen sind vielfach radiär, wirbelförmig zum nekrotischen Zentrum angeordnet, wobei die Kerne im peripherischen Teil des Zelleibes gelegen sind, während der zentralwärts gerichtete Teil ohne scharfe Grenze an das nekrotische Gewebe anstößt. Die Riesenzellen zeigen die L a n g h a n s c h e Form gut ausgeprägt. Die blasse nekrotische Partie ist oft von konzentrisch geschichteten Kerentrümmerringen durchzogen oder weist eine entsprechende Felderung auf. Inmitten des nekrotischen Gewebes bemerkt man als Ausdruck der beginnenden Verkäsung eine dunkel tingierte dichte schollige Masse.

Die Fettpräparate weisen die gleichen Eigentümlichkeiten auf wie beim Rindertuberkel.

H u n d.

Untersucht wurden 2 Lebern mit Miliartuberkeln und hanfkorngrößen Herden.

Das im gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Präparat fast homogen erscheinende nekrotische Zentrum weist ziemlich gleichmäßig verteiltes Fett auf. In der an das Tote anstoßenden Grenzzone tritt Fett in den Epithelioidzellen auf, ohne daß sie sich jedoch als eine so ausgesprochen fetthaltige Schicht wie beim Rinde präsentiert. Im übrigen liegen hier die Verhältnisse wie beim Rinde.

K a t z e.

Die Präparate umfassen 1 Lunge, 1 Leber, 1 Niere und 1 Lymphknoten von ein- und demselben Individuum. Bei Leber und Niere handelt es sich um junge Miliartuberkel, bei der Lunge um supermiliare und bei dem Lymphknoten um

ältere Herde. Die Tuberkel zeigen keine ausgeprägten Riesenzellen, sondern in der Hauptsache Epithelioidzellen.

In den Miliartuberkeln findet sich kein Fett. In der Nierenrinde, die bei der Katze ja stets eine starke physiologische Fettinfiltration aufweist, hebt sich das fettlose Tuberkelgewebe schön gegen das fettreiche Nierenparenchym ab (Fig. 7, Taf. X). Die größeren Herde mit Nekrose verhalten sich wie beim Rinde (vgl. auch Fig. 2, Taf. X).

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Bei allen untersuchten Tieren ließ sich übereinstimmend folgendes über das Auftreten von Fett in tuberkulösen Herden feststellen.

In ganz jungen Miliartuberkeln findet sich kein Fett. Bei etwas älteren Miliartuberkeln läßt sich Fett im Zentrum der Herde nachweisen, bevor nekrotische Veränderungen wahrnehmbar sind. Letztere entwickeln sich im Anschluß an die Verfettung in der verfetteten Partie des Tuberkels. In älteren tuberkulösen Herden mit Nekrose macht sich Fett besonders an der Grenze zwischen abgestorbenem und lebendem Gewebe bemerkbar, und zwar ist es die Grenzzone des lebenden Gewebes, die der Verfettung anheimfällt. Das übrige lebende Tuberkelgewebe ist fettfrei. Die nekrotische Partie des Tuberkels ist ebenfalls fetthaltig, jedoch tritt hier das Fett bei der Fettfärbung mit Scharlachrot und Sudan weniger hervor als in der Grenzzone des lebenden Gewebes. Die nekrotische Partie läßt bei Fettfärbung meist eine Schichtung erkennen, dergestalt, daß stärker fetthaltige Schichten mit weniger fetthaltigen abwechseln. In dem der eigentlichen Verkäsung anheimgefallenen Teil des Nekrotischen läßt sich Fett gar nicht oder nur in Spuren nachweisen.

Die Fettablagerung im Tuberkel ist eine zelluläre. Sie erfolgt in den Epithelioidzellen und den Riesenzellen. In leukozytären Elementen und zwischen den Zellen konnte Fett nicht sicher festgestellt werden. Die Fettablagerung erfolgt im Zytoplasma der beiden genannten Zellarten, und zwar in dessen peripherischen Teilen. Die lebenden Epithelioid- und Riesenzellen außerhalb des Bereiches des verfettenden Zentrums in jungen Tuberkeln oder der verfettenden Grenzzone am Nekrotischen bei älteren Tuberkeln sind, wie schon bemerkt, fettfrei.

Aus dem letztangeführten Satze geht hervor, daß die Fettablagerung keine Eigentümlichkeit der spezifischen Tuberkelzellen, der Epithelioid- und Riesenzellen, an sich ist. Es verfetten die Zellen nur im Zentrum der jungen Herde, wenn sich hier nekrotische Veränderungen vorbereiten, aber bevor solche Veränderungen bemerkbar sind, und in älteren Herden an der Grenze zur nekrotischen Partie. Da die verfettenden Zellen gut erhalten sind und im besonderen ihr Kern keinerlei Zerfallserscheinungen zeigt, so ist zu schließen, daß die Fettablagerung in den lebenden Zellen vor sich geht. Im bereits abgestorbenen Gewebe findet eine Fettablagerung nicht mehr statt. Der Fettgehalt der nekrotischen Partie des Tuberkels ist darauf zurückzuführen, daß letztere sich aus Elementen zusammensetzt, die vor ihrem Tode verfettet waren und deren

Fett bei der Nekrose erhalten blieb. Die Verfettung der spezifischen Zellen des Tuberkels ist der Vorläufer ihres Todes; sie ist gewissermaßen der Indikator ihres bevorstehenden Absterbens.

Wodurch wird die Verfettung der Epithelioid- und Riesenzellen verursacht? Man könnte da zunächst an einen Mangel an Nährstoffen, insbesondere an Sauerstoff denken, dadurch bedingt, daß der Tuberkel infolge Mitbeteiligung der Endothelien an der Wucherung keine wegsamen Blutgefäße aufweist. Dieses Moment kann indessen nicht die eigentliche Ursache der Verfettung sein, weil zur Ablagerung von Fett in den Zellen die Zufuhr von entsprechendem Nährmaterial erhalten sein muß; denn die Zelle erzeugt, wie wir heute als sicher annehmen dürfen, Fett ja nicht durch Umsetzungen ihres eigenen Protoplasmas, sondern assimiliert das Fett und speichert es auf, das ihr mit den Säften zugeführt wird. Zum Zustandekommen der Fettablagerung muß also die Nährstoffzufuhr zu den Zellen erhalten sein, mag diese durch das Blut direkt oder beim Fehlen von wegsamen Gefäßen durch Lymphe, die aus der gefäßhaltigen Nachbarschaft herzuströmt (wie es beim Tuberkel der Fall sein dürfte), geschehen.

Ich erblicke die Ursache der Verfettung der Tuberkelzellen im wesentlichen in der Wirkung der toxischen Stoffwechselprodukte der in ihm vorhandenen Tuberkelbazillen. Diese finden sich beim jungen Miliar-tuberkel am zahlreichsten in dessen Zentrum. Man kann ihn sich gewissermaßen durchtränkt denken mit den Toxinen, die entsprechend der vorherrschenden Lage der Bazillen im Zentrum des Knötchens hier ihre höchste Konzentration erreichen und von hier aus nach seiner Peripherie zu diffundieren, wobei ihre Konzentration infolge Verdünnung mit der Gewebslymphe schrittweise abnimmt.

Wie es bei vielen anderen Giften der Fall ist, so hängt auch bei den Stoffwechselprodukten des Tuberkelbazillus die Wirkung auf die lebende Substanz ab von absoluter Menge und Konzentration des toxischen Stoffes. Geringe Mengen und Konzentrationen wirken erregend, größere schädigend. Die erregende Wirkung der Tuberkeltoxine spricht sich aus in der Zellproliferation an der Peripherie, die schädigende in der Verfettung und in der darauf folgenden Nekrose der Zellen im Zentrum des Knötchens. Die Nekrose ist ohne weiteres als Ausdruck schwerster Schädigung erkennbar. Nicht aber imponiert die Fettablagerung in den lebenden Zellen ohne weiteres als Ausdruck einer Schädigung; setzt doch die Fettaufspeicherung in den Zellen sogar eine gesteigerte Aufnahmefähigkeit des Zellprotoplasmas für Fettkörper voraus. Und doch liegt bei der Verfettung lebender Tuberkelzellen eine Zellschädigung vor, die bewirkt wird durch Toxinkonzentrationen, die sich zwischen den proliferationsanregenden und den nekroseerzeugenden bewegen. Diese mittleren Toxinkonzentrationen vermögen zwar nicht abtötend auf die Zellen zu wirken, aber sie greifen in die Lebensvorgänge ein und ändern den Stoffwechsel der Zellen; sie machen ihn gewissermaßen zu einem pathologischen,

dergestalt, daß neue Lebensvorgänge auftreten, die den Tuberkelzellen sonst fremd sind, daß infolge einer einseitigen Stimulation Nährstoffe, die in den mehr peripherisch gelegenen Tuberkelzellen als solche nicht nachweisbar sind, in größerer Menge aufgenommen und aufgespeichert werden. Dies geschieht so lange, bis die Zellen durch die immer stärker werdende Toxinwirkung derart geschädigt sind, daß sie absterben.

Es ist diese prämortale zelluläre Fettablagerung eine Erscheinung, die eine charakteristische Form der Nekrobiose¹⁾ darstellt, die man bisher mit dem Namen „fettige Degeneration“ belegte. Selbstverständlich gehen die Zellen dabei nicht infolge der Verfettung zugrunde, sondern infolge der sich steigernden Schädigung, die sie durch die Toxine der Tuberkelbazillen erfahren. Wir können die Wirkung der Stoffwechselprodukte des Tuberkelbazillus im Tuberkelgewebe kurz wie folgt präzisieren: Geringe Konzentrationen der Stoffwechselprodukte verursachen Proliferation, mittlere Konzentrationen Verfettung und starke Konzentrationen Nekrose der spezifischen Zellen.

Man findet bei verschiedenen Forschern die Neigung, die Verfettung der Riesenzellen für besonders charakteristisch für die Verfettung im Tuberkel zu halten, wobei stets auf die Eigentümlichkeit hingewiesen wird, daß die Riesenzellen in ihrer Peripherie, nicht aber in ihrem Zentrum, Fett aufweisen. Wie ich oben bereits hervorgehoben habe, verfetten nur die Riesenzellen, die im Bereich der Verfettungszone des Tuberkels liegen, und zwar gleichzeitig mit den ihnen benachbarten Epithelioidzellen. Ferner konnte ich feststellen, daß die Fettablagerung am Rande der Zellen keineswegs nur an den Riesenzellen, sondern in gleicher Weise auch an den Epithelioidzellen auftritt, bei denen die Lokalisation des Fettes in der Zellperipherie freilich nicht so augenfällig ist (vgl. Fig. 2, Taf. X). Die Riesenzellen verhalten sich im Tuberkel bei seiner Verfettung somit nicht anders, als die Epithelioidzellen. Herxheimer sagt, die „typische Lagerung“ des Fettes „am Rande der Riesenzellen, da wo noch Kerne vorhanden sind, während das kernlose Zentrum frei ist, fordert nun meiner Meinung nach zu einem Vergleich mit dem ganzen Tuberkel auf, wo auch das Fett am Rande des kernlosen Gebietes liegt. Hier aber bedeutet diese Kernlosigkeit Tod, Nekrose, und so liegt es sicher sehr nahe, auch das Zentrum der Riesenzellen als tot, nekrotisch, anzusehen.“ — Mir erscheint diese Auffassung nicht haltbar; denn auch in einkernigen Epithelioidzellen liegt das Fett, wie gesagt, vorwiegend am Rande der Zelle. Hier ist, wie der intakte Kern zeigt, daß Zentrum nicht nekrotisch (vgl. Fig. 2, Taf. X). Ferner müßten, wenn man aus der peripherischen Lagerung des Fettes in den Riesenzellen schließen wollte, daß ihr fettfreies Zentrum nekrotisch ist, auch Riesenzellen nachweisbar sein, die im Anfangsstadium ihrer Schädigung (analog dem ganzen Tuberkel) Fett gerade im Zentrum aufweisen; denn man kann doch nicht annehmen, daß das Zentrum der Riesenzellen von Anbeginn ihrer Ent-

¹⁾ Ich gebrauche das Wort „Nekrobiose“ nicht im alten Virchow'schen Sinne, sondern im Sinne moderner Biologie.

stehung an bereits nekrotisch war. War das Zentrum aber einmal lebend, dann konnte sich bei einer Schädigung der Zelle in ihm auch Fett ablagern, und wenn die Fettablagerung, wie wir es stets im Tuberkel sehen, der Vorläufer der Nekrose ist, dann müßte sich hier sogar vor der Nekrose Fett zeigen, dann müßte man aber auch einmal zentral verfettete Riesenzellen antreffen, was mir aber niemals gelungen ist. Mir scheint die peripherische Verfettung der Riesenzellen (und ebenso die peripherische Kernstellung) nur ein Ausdruck für die Verlegung des Schwerpunktes der Lebensprozesse an die Zellperipherie zu sein. Die Konzentration der Lebensprozesse auf die Peripherie, insbesondere auch die Fettanhäufung, dürfte zum Teil auf die bessere Zufuhr von Nährmaterial durch den Saftstrom zurückzuführen sein. (Selbstverständlich ist hier aber auch an die Wirkung der im kernfreien Zytosplasma der Riesenzellen gelegenen Tuberkelbazillen zu denken, worauf R. Koch in seiner klassischen Arbeit über die Ätiologie der Tuberkulose bereits hingewiesen hat.)

Das Studium der Verfettungsvorgänge im Tuberkel gewährt nach Vorstehendem einen Einblick in das Wesen der „fettigen Degeneration“, oder, wie ich sie besser nennen möchte, der *nekrobiotischen Fettinfiltration*, wie man ihn bei anderen pathologischen Verfettungen kaum gewinnen kann. An ein und demselben kleinen Gewebskomplex läßt sich stadienweise der Prozeß direkt verfolgen. Eine in der Hauptsache chemisch wirkende Noxe entfaltet schichtenweise ihren Einfluß auf die Zellen, die hierauf je nach dem Konzentrationsgrade der Noxe nacheinander mit Proliferation, Stoffwechselstörung (Verfettung) oder Nekrose antworten.

Wie schon oben betont wurde, ist die Verfettung der Tuberkelzellen von einer etwaigen physiologischen oder pathologischen allgemeinen Fettablagerung in dem betreffenden Organ vollkommen unabhängig (vgl. Fig. 7, Taf. X). Es erscheint dies schon *a priori* selbstverständlich, weil die Ursache der Verfettung der Zellen des Tuberkels in diesem selbst gegeben ist. Aber auch das Nichtauftreten von Fett in ganz jungen Tuberkeln und in der peripherischen Schicht älterer Tuberkel in fetthaltigen Organen ist zu beachten. In ihr zeigt sich die *biologische Selbstständigkeit der Tuberkelzellen gegenüber den Organzellen*¹⁾.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel X.

(Die Zeichnungen wurden vom Kunstmaler F. Moritz angefertigt.)

Fig. 1. Supermiliarer Tuberkel aus der Lunge des Rindes mit zahlreichen Riesenzellen und verfettetem Zentrum. Letzteres zeigt im Bilde unten eine verfettete Riesenzelle. Scharlachrot-Hämatoxylin. Starke Lupenvergrößerung.

¹⁾ Die entsprechende biologische Selbstständigkeit hinsichtlich der Fettablagerung habe ich auch bei Geschwülsten, und zwar bei Leberzelladenomen des Hundes festgestellt (vgl. die I.-Diss. von Liebrecht, a. a. O.). In drei verschiedenen Fällen zeigte sich, „daß die Adenome in Bezug auf die Fettablagerung sich anders verhalten als das normale Leberparenchym. Teils fehlt den Geschwulstknoten das Fett völlig, teils ist die Verfettung geringer, als diejenige des normalen Leberparenchyms, teils ist sie stärker.“

- Fig. 2. Verfettete Epithelioidzellen aus einer tuberkulösen Lymphdrüse der Katze. Peripherische Lagerung des Fettes, Zellkern gut erhalten. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $1/12$, Ok. 4.
- Fig. 3. Langhanssche Riesenzelle aus einem tuberkulösen Herde der Milz des Kalbes mit beginnender peripherischer Fettablagerung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $1/12$, Ok. 4.
- Fig. 4. Langhanssche Riesenzelle aus einem fungösen Larynxtuberkel des Rindes mit starker peripherischer Fettablagerung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Homog. Immers. $1/12$, Ok. 4.
- Fig. 5. Tuberkulöser Herd mit Nekrose von der Pleura pulmonalis des Rindes. Unten: nekrotische Partie; oben: lebendes tuberkulöses Gewebe. An der Grenze zwischen beiden zelluläre Verfettung. Scharlachrot-Hämatoxylin. Zeiss, Obj. A, Ok. 4.
- Fig. 6. Tuberkulöser Herd mit Nekrose aus der Bronchiallymphdrüse des Rindes. Die nekrotische Partie zeigt schichtenförmig abgelagertes Fett. Scharlachrot-Hämatoxylin. Starke Lupenvergrößerung.
- Fig. 7. Junger tuberkulöser Herd ohne Nekrose und ohne Riesenzellen in der starke Fettinfiltration zeigenden Nierenrinde der Katze. Das Tuberelgewebe ist fettfrei. Scharlachrot-Hämatoxylin. Starke Lupenvergrößerung.

XIX.

Ein Fall von traumatisch bedingtem Nierentumor, mit Bemerkungen zur Pathologie des „infiltrierenden Nierenkrebses“.

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

Von

Prof. R. Beneke (Marburg) und Dr. K. Namba (Japan).

(Hierzu Tafel XI.)

Der folgende, im Pathologischen Institut zu Marburg zur Untersuchung gelangte Fall karzinomatöser Nierenerkrankung verdient sowohl wegen seiner Entwicklung im Anschluß an ein Trauma, wie wegen des schwer zu deutenden histologischen Befundes Beachtung. Wir verdanken das Material dem Krankenhaus des Vaterländischen Frauenvereins zu Kassel, von dem wir auch die klinischen Angaben und den allgemeinen Sektionsbefund gütigst zur Verfügung gestellt erhielten.

H. S., 45 Jahre, Landwirt. Am 8. Dezember 1909 ins Krankenhaus aufgenommen. Der Patient gab an, bis zum 22. Mai 1909 ganz gesund gewesen zu sein. An diesem Tage stieß ihm die Deichsel eines unbespannten, den Berg herablaufenden Wagens stark in die linke Seite (Nierengegend). Kurz darauf entleerte er blutigen Urin und bekam seit jener Zeit andauernde Seiten- schmerzen und Mattigkeit. Bei der Aufnahme in dem Krankenhaus (Dezember 1909) zeigte sich Eiter und wenige Blutkörperchen in dem reichlichen Harnsediment, aber keine Nierenepithelien oder Gewebsfetzen. Links war ein schmerzhafter Nierentumor zu palpieren. Nachdem zystoskopisch die Diagnose Pyelitis gestellt war, wurde am 18. Dezember eine linksseitige Nephrotomie ausgeführt. Hierbei zeigte sich, daß die Niere sich nicht aus ihrer Fettkapsel herauslösen ließ, daß das Nierenbecken trüben Inhalt enthielt, aber keine Konkremente. Die Operation übte keinen besonderen Einfluß auf den Allgemeinzustand aus. Anfang Februar

Fig. 6

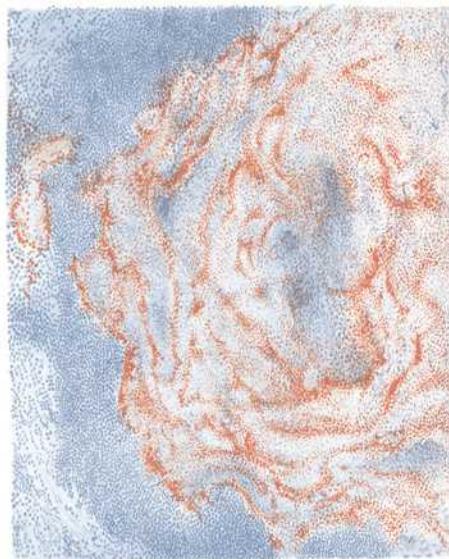


Fig. 7



Fig. 7

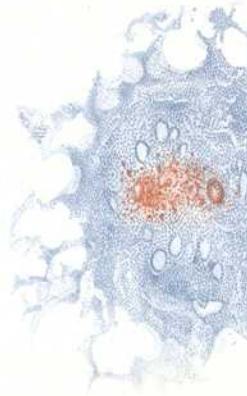


Fig. 2

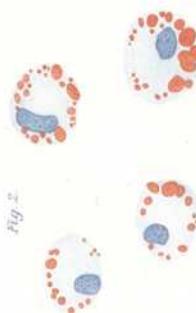


Fig. 3



Fig. 4

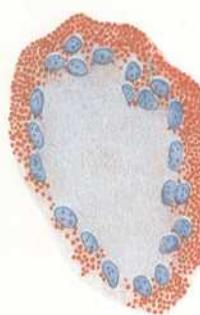


Fig. 5

