

(Aus der medizinischen Klinik der Universität Würzburg. — Direktor Professor Dr. Morawitz.)

Über Beziehungen zwischen Dilatation, Durchlässigkeit und Phagocytose an den Capillaren der Froschzunge.

Von

Dr. Fritz Herzog,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 17. Dezember 1924.)

In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, daß intravenös beigebrachte Tusche in den Capillaren der Froschzunge abgefangen wird. Namentlich sind hier die Ausbuchtungen der Capillaren, die an der Froschzunge häufig zu beobachten sind, Lieblingsstellen für die Tuscheablagerungen, aber auch an zahlreichen anderen Stellen der Capillaren finden sich solche Tuschean- oder -einlagerungen vor. Es war dabei sicher zu beobachten, daß es sich nicht etwa um eine Ausfüllung des Gefäßlumens mit Tusche handelte. Das weitere Schicksal der Tusche war ein verschiedenes, teilweise lösten sich Stücke der zusammengeballten Tusche wieder ab, teilweise wurde aber diese von den Wandzellen, den Endothelien, aufgenommen. Diese Zellen zeigten die Fähigkeit, nach einigen Tagen sich von der Gefäßwand abzulösen und entweder nach innen zu wandern, um dort von der Strömung weggetragen zu werden, oder aber sich nach außen ins benachbarte Gewebe zu entfernen¹⁾, wo diese beweglichen Zellgebilde tagelang auf ihrer Wanderung zu beobachten waren. Was hier mit der Tusche vor sich ging, konnte in gleicher Weise auch nach Einspritzung von Kollargol festgestellt werden. Dieses eigentümliche Verhalten der Capillarwände legte die Frage nahe, auf welchen Eigenschaften die Fähigkeit der Capillarwand, Tusche sozusagen abzufangen, beruhe und ob sich hier Beziehungen zu anderen Vorgängen an der Capillarwand nachweisen ließen.

Es war aufgefallen, daß sich manche Strecken der Capillaren außerordentlich dicht mit Tusche beluden, so daß sie völlig undurchsichtig

¹⁾ Vielleicht veranlaßt durch entzündliche Vorgänge.

schwarz erschienen. Es ließ sich regelmäßig feststellen, daß diese in Betracht kommenden Strecken sich in erweitertem Zustande befanden, ja bisweilen entwickelte sich dort eine dauernde oder auch nur vorübergehende Stase.

Ebbecke weist darauf hin, daß zwischen dem Bewegungszustand einer amöboilen Zelle und der Durchlässigkeit der Oberflächengrenzschicht Beziehungen bestehen, daß die Stadien vermehrter Beweglichkeit zugleich solche erleichterter Stoffaufnahme sind. Er schreibt weiter: „Auf den Zellverband der Endothelzellen angewendet, bedeutet das eine mit den höheren Graden der Capillarerweiterung einhergehende, auf einer Änderung des kolloidalen Zustandes beruhende, vermutlich mit einer Quellung verbundene Durchlässigkeitssteigerung, die hier wie an anderen Organzellen Ausdruck einer Zellreizung ist.“

Krogh kommt auf Grund eigener Untersuchungen und der Befunde anderer Autoren (*Dale-Richards*, *Magnus*, *Bruck* u. a.) zu dem Schluß, daß Erweiterungen der Capillaren von einer Steigerung der Durchlässigkeit begleitet sind. *Schade* sondert ebenfalls aus der Gruppe der Ödeme eine Form ab, die durch die aus erweiterten Capillaren ausgetretene plasmatische Flüssigkeit bedingt ist und zu dem entzündlichen Ödem zu rechnen ist.

Es wurden deshalb an der Froschzunge Versuche in der Weise angestellt, daß 1. eine Erweiterung der Capillaren eingeleitet wurde, daß 2. eine Zunahme der Durchlässigkeit beobachtet werden konnte, und daß 3. eine allenfallsige Tuschean- und -einlagerung in die Wand festgestellt werden konnte. Um die Zunahme der Durchlässigkeit zu erkennen, wurde eine Farblösung Chicagoblau (*Krogh*) verwendet, die in Ringerlösung oder Froschblut keinerlei Ausflockung zeigte. Diese wurde in 1proz. Lösung zusammen mit Tusche (1 Tr. auf 1 ccm), im Ganzen 1—1½ ccm, in die Vena femoralis eingespritzt.

Zur Erzielung der Erweiterung wurde, wie aus den folgenden Versuchsprotokollen hervorgeht, verschieden verfahren. Es wurde verwendet: 1. mechanische Einwirkung, 2. Wärme, 3. chemische Einwirkung, hauptsächlich Urethan und Kochsalz.

Es sei gestattet, über die Versuche gruppenweise zu berichten. Die Versuche wurden alle öfters wiederholt; es sollen hier nur immer einzelne herausgegriffen werden.

I. Mechanische Einwirkung.

1. Versuch vom 29. VIII. 1924. 1½ ccm Chicagoblau und Tusche in die linke Vena femoralis eingespritzt. Blutumlauf in der Zunge gut. Stellenweise Tuscheanlagerung. Leichte Quetschung der Zungenspitze mit der Pinzette. Nach 2 Minuten sind die betroffenen Capillaren stark erweitert und weisen eine beschleunigte Blutströmung auf. In einzelnen Capillaren tritt danach Stase ein. — Aus den erweiterten Capillaren ist reichlich blauer Farbstoff in die Umgebung

eingetreten, so daß diese Capillaren von einem blauen Streifen beiderseits begleitet sind. In den gleichen Capillaren tritt eine stärkere Tuscheablagerung in der Wand ein, die an einzelnen Strecken, namentlich an solchen, wo Stase allmählich aufgetreten war, eine starke Schwarzfärbung der Gefäße hervorruft. Einzelne Capillaren waren durch den Eingriff bereits zu Beginn schwerer betroffen, zeigten Blutstillstand und ein unregelmäßiges Verhalten der Lichtung, je nachdem der Blutumlaufsstillstand sofort einsetzte oder noch kurze Zeit erhalten war, zeigten diese Capillaren keinen Tuschebelag oder starke Schwarzfärbung.

2. Versuch: Leichter Stich mit einer Nadel auf eine einzelne Capillare hat zur Folge, daß diese zunächst erweitert eine lebhaftere Strömung aufweist. In diesem Stadium tritt Chicagoblau bereits aus und Tusche fängt an, sich stellenweise dichter abzulagern. Wird die Reizung genügend stark gemacht, so kommt es zur Stase, dabei tritt eine starke Tuscheanhäufung ein, ebenso wie die Blaufärbung der Nachbarschaft stärker wird.

Andere Versuche mit mechanischer Reizung hatten das gleiche Ergebnis.

2. Anwendung von Wärme.

Versuch vom 2. IX. 1924. Nach Einspritzung von $1\frac{1}{2}$ ccm Chicagoblau und Tusche in die Vene wird die Zunge auf $\frac{1}{2}$ Minute in Ringerlösung, die auf 43° erhitzt war, gesteckt. Fast augenblicklich tritt eine mäßige Erweiterung der Capillaren (auch der Arterien und Venen) auf, dabei ist die Blutströmung beschleunigt. Nach 5 Minuten sieht man an zahlreichen Capillaren blaue begleitende Streifen, die von ausgetretenem Blaufarbstoff herrühren. Die Tuscheablagerung ist vermehrt, namentlich an den Stellen, an denen, wie aus der Stärke der Blaufärbung zu schließen ist, die Durchlässigkeit der Capillarwand erhöht ist.

Nach 10 Minuten wird die Zungenspitze wieder in eine Ringerlösung von 45° auf 2 Minuten getaucht.

Danach starke Erweiterung der Capillaren, lebhafteste Strömung. An einzelnen Stellen kommt es zur Stasenbildung. An solchen Stellen ist die Tuscheablagerung und der Farbstoffdurchtritt sehr stark. Im ganzen ist nach der 2. Erwärmung die Tuscheanhäufung sehr viel stärker als vorher.

Versuch vom 5. IX. 1924. Es wird auf die Zunge Ringerlösung von 55° aufgeträufelt. Danach fast augenblicklich Blutstillstand in der Zungenspitze mit allmählicher Entwicklung von Stase. In den angrenzenden Teilen des Zungengrundes tritt alsbald lebhafteste Blutströmung mit Erweiterung der Capillaren, Arterien und Venen auf. Durchtritt von blauem Farbstoff mit Tuscheablagerung in diesem Bereich. Hier zeigen auch die Venen starken Blandurchtritt und Tuscheablagerung. In der Zungenspitze tritt erst nach 30 Minuten stellenweise wieder Strömung ein, dann kommt es zu starkem Blandurchtritt und zu Tuscheablagerung an diesen Stellen. Am folgenden Tag ist die Zunge tief blau, zahlreiche Gefäßstrecken sind stark schwarz, auch venöse und arterielle Gefäße zeigen Tuschebeladung.

3. Wirkung von Chemikalien.

Versuch vom 29. VIII. 1924. $1\frac{1}{2}$ ccm Chicagoblaulösung und Tusche intravenös. Auflegung eines Kochsalzkryställchens.

Innerhalb von 2—3 Minuten tritt allmählich Erweiterung der Capillaren ein. An einzelnen Capillaren kommt es zur Stase. Auch hier stellt sich prompt ein starker Austritt von Farbstoff und vermehrte Tuscheeinlagerung ein. Auch aus einer größeren Vene ist deutlicher Farbstoffaustritt zu beobachten.

Am auffallendsten kommt dieser Vorgang zur Anschauung bei Anwendung eines kleinen Tropfens 20 proz. Urethanlösung auf die Zunge. *Krogh* gibt an, daß

hierdurch eine Höchsterweiterung der Capillaren erreicht wird, ohne daß sich die Arterien dabei beteiligen.

Versuch vom 31. VII. 1924. $1\frac{1}{2}$ ccm 1proz. Chicagolösung und Tusche intravenös. Nach Auftropfen der Urethanlösung erweitern sich die Capillaren stark (eine Capillare erweitert sich von etwa 15,5 auf $37\ \mu$). Starker Farbstoffaustritt. In $2\frac{1}{2}$ Minuten entsteht ein im ganzen $180\ \mu$ breiter blauer Farbstoffstreifen, in dessen Mitte die oben gemessene Capillare liegt. Etwas nach Beginn des Farbstoffaustrittes fängt die Capillarwand an sich durch Tuscheanlagerung zu schwärzen. Streckenweise ist dann das Gefäß als völlig schwarzer Streifen zu sehen. In vielen Capillaren tritt Stase ein. Bei späteren Beobachtungen zeigt sich, daß die Stase nach einigen Stunden wieder aufhört. In einzelnen Capillaren bleibt sie jedoch bestehen.

Weiter wurden Versuche gemacht mit *Histamin*, das aber sowohl intravenös als lokal gegeben, keine deutliche Erweiterung hervorrief. Dagegen hatte *Acid. arsenic.* intravenös (1proz. Lösung) eine deutliche erweiternde Wirkung (nach 13 Minuten) mit rasch einsetzender Stase, dabei Tuscheablagerung und Farbstoffaustritt mäßigen Grades. Da der Tod des Tieres gleich darauf eintrat, konnte eine längere Beobachtung nicht vorgenommen werden. Bei weiteren Versuchen mit kleineren Dosen war die Capillarreaktion nicht so auffallend, obwohl die Beobachtung hier länger fortgesetzt werden konnte.

Alle Versuche haben das Gemeinsame, daß eine Erweiterung der Capillaren von Farbstoffaustritt und Tuscheanlagerung begleitet ist. Dabei ist zu bemerken, daß auch die reaktive Hyperämie, wie sie z. B. nach dem Verbrühungsversuch an der Zungenbasis auftrat, also nicht in dem betroffenen Teil der Zunge selbst, die gleichen Erscheinungen aufweist. Allerdings lassen sich gewisse Abstufungen schon unterscheiden. So war bei der durch die Wärme hervorgerufenen Erweiterung längere Zeit nur Farbstoffaustritt zu beobachten, erst später schloß sich stärkere Tuscheablagerung an. Das Gleiche fand sich bei der Erweiterung durch Urethan, auch hier setzte zuerst ein Farbstoffaustritt ein, und darnach folgte die Tuscheeinlagerung. Die mit der Erweiterung einhergehenden Veränderungen der Capillarwand müssen also einen höheren Grad erreichen, bis sie zur Tuscheanlagerung führen. Am dichtesten ist die Anlagerung an den Gefäßstrecken, in denen es zur Stase gekommen ist, vorausgesetzt, daß nicht die Stase sofort einsetzte und eine Durchströmung der Strecke bereits am Anfang unmöglich machte. An solchen Stellen, an denen die Stase allmählich eintrat, kommt es dann auch zu einer starken Blaufärbung der Nachbarschaft. Gleichzeitig erreicht die Erweiterung an solchen Strecken die höchsten Grade, so z. B. stieg, wie oben bemerkt, bei einer Capillare nach Urethanaufträufelung auf die Zunge der Durchmesser von 15,5 auf $37\ \mu$. Es geht die Stase mit dem stärksten Durchtritt des Farbstoffs und der stärksten Tuschebeladung einher.

So läßt sich der Schluß ziehen, daß mit der Erweiterung der Capillarwand eine erhöhte Durchlässigkeit derselben einhergeht, wie sie durch den Austritt des blauen Farbstoffs bewiesen wird. Nimmt diese Durch-

lässigkeit höhere Grade an, so kommt es regelmäßig zur Anlagerung und Einlagerung von Tusche. Wie man sich die Veränderung der Wand die mit der Erweiterung Hand in Hand geht und zu den erwähnten Erscheinungen führt, zu denken hat, ist nicht ohne weiteres zu erkennen, vermutlich tritt eine Veränderung der Konsistenz im Sinne einer vermehrten Klebrigkeit ein. In den höchsten Graden derselben kommt es zur Stase, das heißt zum Austritt des gesamten Plasmas, so daß ein mit aneinandergepreßten roten Blutkörperchen gefülltes Gefäßrohr die Folge ist.

Nach der Versuchsanordnung erscheint der Einwand berechtigt, daß es sich bei den Vorgängen im wesentlichen um schwere Schädigungen der Capillarwand handelt, wie sie physiologischerweise im Organismus nicht vorkommen können. In der Tat sind wohl manche Gefäßstrecken, z. B. nach Urethaneinwirkung der Zunge, in denen es zu einer nicht wieder ausgleichbaren Stase gekommen war, als schwer geschädigt zu bezeichnen. Bei solchen Vorgängen, wie z. B. der reaktiven Hyperämie in der Umgebung einer „gereizten“ Stelle, ist aber die Annahme einer Gefäßschädigung nicht ohne weiteres berechtigt. Ferner finden sich an den Zungencapillaren häufig, wie schon oben erwähnt, gewisse Stellen, das sind namentlich ihre Ausbuchtungen, an denen ohne jeden örtlichen Eingriff Farbstoffaustritt und auch Tuscheanlagerung zu beobachten sind. Es kommen also schon normalerweise Stellen an der Gefäßwand zur Beobachtung, die mit den beschriebenen, durch lokale Eingriffe hervorgerufenen Zuständen größte Ähnlichkeit besitzen. Außerdem gibt es im tierischen Organismus ganze Gefäßgebiete, die normalerweise weitgehende Übereinstimmung mit den beschriebenen Veränderungen der peripheren Capillaren zeigen, das sind die Capillaren der Leber und wohl auch die Bluträume der Milz und des Knochenmarks. Nach *Krogh* sind die Lebercapillaren viel durchlässiger wie die des übrigen Organismus. Die Capillaren dürften (*Starling* und *Bayliss*) für alle Blutkolloide durchlässig sein. Auch bei meinen eigenen Versuchen konnte ich mich an mikroskopischen Schnitten der Leber von dem hochgradigen Austritt des blauen Farbstoffs überzeugen. Es ist ferner bekannt durch die Untersuchungen *Lepehnes* und anderer, daß gerade die Gefäßwandzellen der Lebercapillaren im hohen Grade die Eigenschaft besitzen, körperliche Bestandteile des Blutes an sich zu reißen. Die Lebercapillaren zeichnen sich also sowohl durch erhöhte Durchlässigkeit, wie durch die Fähigkeit, körperliche Bestandteile festzuhalten, aus. Es sei erwähnt, daß Schnitte von Lebern der Versuchsfrösche ebenfalls eine sehr starke Tuschebeladung der Endothelien der Capillaren aufwiesen. Die Lebercapillaren besitzen danach die gleichen Eigenschaften, wie sie an den Capillaren der Froschzunge bei den oben erwähnten Versuchen hervorgetreten sind. Durch die

Erweiterung also treten auch an den Capillaren peripherer Gefäßgebiete Veränderungen des Zellprotoplasmas der Endothelien auf, die sich normalerweise stets an den Capillaren der Leber und wohl des gesamten sogenannten reticulo-endothelialen Systems vorfinden; allerdings zeigen wenigstens an der Froschzunge auch in der *Norm* schon gewisse Stellen ähnliche Eigenschaften.

Es war bis jetzt nur von den Befunden die Rede, die sich gleich nach Beginn oder doch nur kurze Zeit darnach zeigten. Die Unterscheidung, ob es sich schon in dieser Zeit um eine Einlagerung der Tusche oder nur um eine Anlagerung handelt, ist schwierig. Die Ablösung von zusammenhängenden Tuscheteilchen, bisweilen von kleinen Schichten, läßt vermuten, daß die Tusche noch nicht in festere Verbindung mit dem Protoplasma der Wandzellen getreten ist. Andererseits sprechen gewisse Versuche wieder mehr dafür. Wenn man nämlich, bevor die blaue Farbstofflösung eingespritzt wird, Tusche einspritzt, dann eine Erweiterung einer Stelle der Zunge durch Urethan herbeiführt, so daß diese Capillarabschnitte Tuschebeläge zeigen, so kommt es nach einer später gemachten Farbstoffeinspritzung nicht mehr an diesen Stellen zu einem so starken Farbstoffaustritt ins Gewebe, wie bei einem Vergleichstier ohne Tusche, oder auch, wenn eine umschriebene Erweiterung herbeigeführt wird und dabei Tusche mit Blaustoff gleichzeitig in der Strömung sind. Die Capillarwände sind durch die Tusche dichter gemacht worden, was wohl mehr im Sinne der Einlagerung der Tusche in die Wand spricht. Daß es sich *später* um Einlagerungen in das Protoplasma der Wandendothelien handelt, ergeben die Beobachtungen nach etwa $\frac{1}{2}$ —1 Tag mit Sicherheit. In diesen Stadien ist die Tusche schon nicht mehr fein verteilt, sondern zu mehr oder weniger großen runden, aber auch unregelmäßigen Klümpchen im Leib der Endothelien zusammengeballt, und fängt an, sich um den Kern herum zu sammeln, wie es in den späteren Beobachtungszeiten immer deutlicher wird. Es ist zu einer *Phagocytose* in den Endothelien der Capillaren gekommen. Auch hier ist die Übereinstimmung mit den phagocytierenden Endothelien der Lebercapillaren weitgehend.

In noch späteren Stadien nach 1—2 Tagen, manchmal früher oder auch noch viel später, kommt es zur Ablösung dieser tuschehaltigen Zellgebilde ins Gewebe, so daß nach einigen Tagen solche Gefäßstrecken von einem Schwarm von tuschehaltigen Zellen umgeben sind. Die in der früheren Arbeit gemachte Vermutung, daß es sich bei diesen Gebilden im wesentlichen um abgewanderte Endothelien handelte, konnte auch hier wieder bestätigt werden. Es wurde die Abwanderung der tuschehaltigen Zellen unmittelbar beobachtet. Die Untersuchung in mikroskopischen Schnitten ließ erkennen, daß es sich um große Gebilde handelte, deren Kerne länglich oder wenig gekerbt waren. Was

in der erwähnten Arbeit mitgeteilt und in dortigen Abbildungen veranschaulicht wurde, war in gleicher Weise auch hier zu sehen.

Auf einem Punkt, der in den früheren Versuchen nicht so deutlich wie in den jetzigen erkannt werden konnte, sei besonders hingewiesen. Der Austritt des blauen Farbstoffes aus den Capillaren hatte zunächst zur Folge, daß sich um die Capillare ein Mantel von blauer Farbe bildete, der dann nach einiger Zeit (6 Stunden) mehr einer diffusen Blaufärbung des ganzen benachbarten Gewebes Platz machte, so daß schon mit dem bloßen Auge die Stelle der örtlichen Wirkung als blauer Fleck zu erkennen war. Diese diffuse Blaufärbung ging dann allmählich zurück, und an diesen Stellen traten nun zahlreiche, mit blauen Körnchen beladene Zellen hervor, die mit den bekannten „Pyrrolzellen“ wohl übereinstimmen. Diese Zellen sind entweder Adventitiazellen oder leiten sich von diesen Begleitzellen der Gefäße ab. In den mit Tusche beladenen Zellen, die längs der betroffenen Gefäße lagen, war eine Einlagerung des blauen Farbstoffes in Form von Granulis nie erkennbar. Nur solche tuschehaltigen Zellen, die in Häufchen beieinander lagen und eine rundliche Form angenommen hatten, enthielten aber auch nur vereinzelt wenige blaue Körnchen. Diese in Häufchen sich sammelnden Zellen stammen offenbar von den längs der Gefäße auftretenden tuschehaltigen Gebilden her, sie scheinen ein weiteres Stadium dieser veränderlichen Zellen darzustellen. *Die mit blauem Farbstoff* beladenen länglichen oder unregelmäßig geformten Zellen, „Pyrrolzellen“, bilden oft dichte Züge. Diese folgen nun nicht regelmäßig den Gefäßen, wie die tuschehaltigen Zellen, im Gegenteil, sie liegen gewöhnlich in anderen Richtungen. Auch die Anlagerung solcher blauer Gebilde in größerer Zahl an die Capillaren, welche eine stärkere Tuschebeladung der Wand zeigen, ist abgesehen von einzelnen Elementen nicht nachweisbar. Die Befunde zeigen, daß am Transport des Tusche von der Gefäßwand ins Gewebe diejenigen Zellen, die Farbstoff speichern und zu welchen die adventitiellen Zellen zu rechnen sind, sich im allgemeinen nicht beteiligen. Eher möchte man nach dem oben mitgeteilten Befund, daß von den in Gruppen sich sammelnden tuschehaltigen Zellen, einzelne eine Farbstoffspeicherung aufwiesen, schließen, daß unter Umständen die tuschehaltigen, von den unmittelbaren Wandzellen herstammenden Zellgebilde die Fähigkeit erlangen, blauen Farbstoff zu speichern. Diese Beobachtungen sind eine weitere Stütze und Ergänzung der in der früheren Arbeit auf Grund unmittelbarer Beobachtung und der Untersuchung mikroskopischer Präparate gewonnenen Ansicht, daß tuschebeladene Capillarendothelien sich bei der Abwanderung von der Gefäßwand selbst beteiligen.

Faßt man das mitgeteilte zusammen, so ergibt sich, daß mit der Erweiterung der Capillarwände sich bestimmte Funktionsänderungen

der Wandzellen derselben verbinden. Von diesen traten in unseren Versuchen zwei deutlich hervor, erstens die erhöhte Durchlässigkeit des Protoplasmas und die sich daran anschließenden Folgeerscheinungen für die Blutströmung im Gefäß und den Austritt des Gefäßinhalts ins Gewebe, zweitens die Phagocytose mit den sich hernach entwickelnden weiteren Vorgängen, die mit der Aufnahme und dem Abtransport des phagocytierten Materials zusammenhängen.

Literaturverzeichnis.

Ebbecke, *Ergebn. d. Physiol.* **22**, 1923. — *Krogh*, *Die Anatomie und Physiologie der Capillaren*. Übersetzt von *Ebbecke*. Berlin 1923. — *Bergliss* u. *Starling*, *Journ. of physiol.* **16**, 159, zit. bei *Krogh*. — *Dale* u. *Richards*, *Journ. of physiol.* **52**, 116; zit. bei *Krogh*. — *Bruck*, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **96**, 241. — *Schade*, *Zeitschr. f. klin. Med.* **106**, Heft 5, S. 364; *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie* **14**, 1. 1913. — *Lepekne*, *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **65**. — *Herzog, Fritz*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin* **43**, Heft 1/2.
