

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Staatsinstituts für medizinische Wissenschaften in Leningrad. — Vorstand: Prof. *Ssyssojew*.)

Über die Reaktion des Endothels der Art. carotis des Kaninchens bei doppelter Unterbindung.

Von

Assistent **B. F. Malyschew.**

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1929.)

Einleitung.

Die allseitig bearbeitete Frage über die Umwandlungsfähigkeit des Endothels zu neuen Zellformen wird noch immer lebhaft erörtert und kann bis heute nicht als gelöst angesehen werden. Erstens behandelt die Mehrzahl der neuesten, dieser Frage gewidmeten Untersuchungen das Endothelsystem nicht als Ganzes, sondern wendet sich vornehmlich denjenigen seinen Teilen zu, deren Aktivität am deutlichsten zutage tritt, nämlich dem reticulo-endothelialen System, und zum Teil dem Endothel der Capillare, während das Endothel der großen Gefäße bisher wenig beachtet worden ist. Ferner sind selbst über das reticulo-endotheliale System und das Endothel der Capillaren die Schriftangaben recht widersprechend.

Während *Marchand*, *Herzog*, *v. Möllendorff*, *Ssyssojew*, *Siegmund*, *Oeller* u. a. diesen Zellen weitgehende Möglichkeit, sich zu differenzieren, zuschreiben, selbst bis Verwandlung des Endothels in myeloide Zellen, nimmt *Maximow* für das Capillarendothel eine beschränkte Möglichkeit der Umwandlung an, vornehmlich in der Richtung zu Fibroblasten. In bezug des Endothels der großen Arterien und Venen wird, wie aus dem Schrifttum ersichtlich, eine noch enger beschränkte Fähigkeit der weiteren Entwicklung angenommen, und eine eingehende Erforschung dieser Frage schien mir deshalb erwünscht.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch dar, die Verwandlung des Endothels in einem Abschnitt der an 2 Stellen unterbundenen Art. carotis des Kaninchens zu verfolgen.

Diese Methode schien mir aus folgenden Gründen empfehlenswert: Die Intima der Art. carotis des Kaninchens besteht aus einer Reihe Endothelzellen, und entbehrt der Bindegewebsschicht und Zellenformen zwischen dem Endothel und der Lamina elastica interna (*Thoma*, *Strauch*). Ferner ist festgestellt, daß

die Vasa vasorum der Art. carotis nur bis zu den äußeren Schichten der Muscularis dringen.

Diese anatomische Beschaffenheit erlaubt uns einigermaßen, die Annahme, daß wir beim Studium des Zellenbestandes im Lumen des Arterienabschnittes nur Endothelzellen antreffen und Zellen aus dem umlaufenden Blut, die sich gerade zwischen den beiden Ligaturen befanden.

Die Hauptaufgabe meiner Untersuchungen war die Beantwortung folgender Fragen:

1. Ist das aus dem physiologischen Gleichgewicht gebrachte Endothel der Art. carotis imstande, sich an der Bildung freier Histiocyten zu beteiligen? — 2. Nehmen die Endothelzellen Teil an der Bildung einer neuen Bindegewebsschicht von der Lamina interna nach innen und welche Rolle spielen sie bei der Bildung von elastischen Fasern und Muskelzellen?

Zur Erforschung der Ernährungsbedingungen der Gefäßwand habe ich bei Kaninchen Vitalfärbung mit Trypanblau mittels intravenöser Einspritzungen angewandt.

Schrifttumsmittelungen hinsichtlich der Versuche mit doppelter Unterbindung der Art. carotis beim Kaninchen.

Die zahlreichen Arbeiten, welche die Unterbindung der Art. carotis behandeln, stellen sich alle die Lösung zweier Fragen zur Aufgabe: einerseits die Bedingungen der Blutgerinnung im Gefäßlumen, andererseits die Rolle des Endothels bei der Neubildung des Bindegewebes.

Verschiedene Verfasser (*Senftleben, Rindfleisch, Bubnoff, Cohnheim*) stellen die Möglichkeit einer Umwandlung des Endothels in Bindegewebe völlig in Abrede, und schreiben diese Eigenschaft den Wanderzellen, die in das Gefäßlumen eindringen, zu. Diese Ansicht wird auch in den Arbeiten der letzten Jahre vertreten (*Dobrowolskaja, Toro, Husell*). Die Möglichkeit der Verwandlung der Lymphocyten und Monocyten des umlaufenden Blutes in Fibroblasten und fibroblasten-ähnliche Gebilde ist neuerdings auch durch Versuche mit Blutauspflanzungen bestätigt worden (*Timofejewsky und Benewolenskaja, Maximow und Bloom, Rhoda Erdmann*). *Muscatello* und *Merkel*, die die Fähigkeit der Wanderzellen und „Leukocyten“, sich in Fibroblasten zu verwandeln, in Abrede stellen, bestreiten diese Möglichkeit auch in bezug des Endothels und nehmen an, daß dieses nur die Eigenschaft besitzt, die freie Fläche des Bindegewebes und der Kanäle der Thromben zu bedecken.

Im Gegensatz zu diesen Ansichten haben die Untersuchungen von *Baumgarten* und seiner Schule (*Boether, Rizzor*) von zahlreichen Arbeiten bestätigt (*Raab, Pflitzer, Burdach, Pick, Heukind, Thoma, Sokoloff, Beneke, Peckelharig, Orth, Borst, Martin Heyde, Jores* u. a.) einwandfrei die Fähigkeit des Endothels, sich in Fibroblasten zu verwandeln, bewiesen. Die Arbeiten *Baumgartens* und seiner Schule haben ferner festgestellt, daß alle diese Vorgänge der Gewebebildung im Abschnitt der unterbundenen Arterie vom Anfang bis zum Ende ohne jegliche Thrombenbildung verlaufen.

Nur über die zur Wucherung und Umwandlung des Endothels führenden Ursachen bestehen einige Meinungsverschiedenheiten.

Während *Baumgarten* annimmt, daß die Endothelwucherung eine Folge der durch das Trauma hervorgerufenen Entzündung der Gefäßwand sei, schreiben

Beneke und *Peckelharing* die größte Bedeutung mechanischen Einflüssen zu, nämlich der Blutdrucksenkung und der Veränderung der Spannung der Gefäßwand. Als Beweis für ihre Ansicht führen sie den Umstand an, daß, je nachdem, welche Unterbindung zuerst angelegt worden ist, die Reaktion des Endothels einen verschiedenen Verlauf nehmen kann. *Baumgarten* und *Sokoloff*, welche die Reaktion in der Umgebung der Unterbindungen, wo sie am deutlichsten ausgesprochen ist, beobachteten, konnten die Befunde von *Beneke* und *Peckelharing* nicht bestätigen.

Alle diese Arbeiten, durch welche die fibroplastische Funktion des Endothels der Art. carotis unbestritten festgestellt wird, lassen die Frage der Möglichkeit einer Umwandlung des Endothels in der Richtung der freien Histiocyten oder in der Richtung der Reihe der myeloiden Zellen völlig unberührt.

Nur in der neuesten Zeit findet man Andeutungen bezüglich einer solchen Differenzierung des Endothels der großen Gefäße. *Ritter* beobachtete bei Versuchen mit doppelter Unterbindung der Venen bedeutende Zunahme der nephrocytären Funktion des Endothels; *v. Möllendorff* führt die Möglichkeit einer myeloiden Umwandlung bei doppelter Unterbindung großer Venen beim Meerschweinchen an.

Eigene Untersuchungen.

Material und Methodik.

Es wurden im ganzen 49 Versuche mit doppelter Unterbindung der Art. carotis beim Kaninchen ausgeführt. Alle Versuche lassen sich in 4 Gruppen teilen.

1. *In der 1. Gruppe* wurden die beiden Unterbindungen $\frac{1}{4}$ —1 cm voneinander entfernt, unterhalb der Art. thyreoidea inf. an die von umgebendem Bindegewebe isolierte Arterie angelegt. In einigen Versuchen wurde die periphere Unterbindung zuerst angelegt, die zentrale später, in anderen Versuchen umgekehrt. Im 1. Falle war die Arterienwand gedehnt und das Rohr mit Blut gefüllt; im 2. Falle enthielt das Gefäß bedeutend weniger Zellen. Die Versuchsdauer: 6, 12, 18 Stunden, 1, 2, 3 Tage (2 Versuche), 4, 5, 6 (2 Versuche), 7 (2 Versuche), 8 (2 Versuche), 9, 10 (2 Versuche), 12, 14 (2 Versuche), 16, 17 (2 Versuche), 18, 20, 21 Tage, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, 3, 6 Monate und 1 Jahr.

2. *In der 2. Versuchsgruppe* wurde die vom Bindegewebe isolierte Arterie zwischen zwei Unterbindungspaares durchgeschnitten. In diesen Versuchen wurde die Gefäßwand stärker geschädigt. Im Lumen des Gefäßes ließen sich häufiger Thromben beobachten, jedoch wurde durch dieses Verfahren eine vollkommene Isolierung des Arterienabschnittes gesichert. Versuchsdauer: 2, 4, 8, 12, 16, 18, 21 und 28 Tage.

3. *In der 3. Versuchsgruppe* wurde die Arterie gleichfalls zwischen zwei Unterbindungspaares durchgeschnitten. Das unterbundene Gefäß wurde darauf aus dem umgebenden Bindegewebe gelöst und in die Bauchhöhle des Kaninchens versenkt. Versuchsdauer: 4, 8, 10, 11, 14, 21 Tage, 1 und 2 Monate.

In den Versuchen der 1. und 2. Gruppe wurde 2 Stunden und nach der Operation in die Ohrvene 10 ccm 10proz. Trypanblaulösung eingeführt. Diese Einspritzungen wurden in den Versuchen bis 6 Tage täglich wiederholt, in Versuchen von 6 Tagen bis 3 Wochen alle 2 Tage, in Versuchen, die über 3 Wochen dauerten, wurde keine Vitalfärbung angewandt. In der 3. Versuchsgruppe wurde in die Bauchhöhle nach der Operation 10 ccm von 10proz. Trypanblau eingeführt. Im weiteren Verlauf wurde die Vitalfärbung wie in den vorhergehenden Gruppen fortgeführt.

Die Stückchen wurden in Zenker-Formol fixiert, in 10proz. Formalinlösung und in 20proz. Sublimat + Formalin.

Von Färbemethoden wurden folgende angewandt: Azur-II-Eosin, May-Grünwald-Panchrom, van Gieson, Mallory, Carmin, Fuchselin für elastische Fasern, Weigert für Fibrin und die Reaktion von *Perls* auf Eisen.

Das Gesamtbild der Veränderungen im unterbundenen Arterienabschnitt.

1. und 2. Versuchsreihe.

Die von mir im Abschnitt des unterbundenen Art. carotis beobachteten Veränderungen stimmen im allgemeinen mit den zuerst von *Baumgarten* beschriebenen überein. Sie bestehen in der Hauptsache darin, daß die Zellformen des Blutes allmählich verschwinden und Schwellung des Endothels eintritt, die in der Nähe der Unterbindungen am stärksten ausgesprochen ist.

Diese Veränderungen verliefen in meinen Versuchen, ebenso wie in denen *Baumgartens*, ohne Thrombenbildung. Thromben wurden häufiger in den Versuchen der 2. Gruppe beobachtet. Die Thromben waren stets in der Nähe einer der Unterbindungen gelegen und erreichten meist nicht die zentralen Teile des Arterienabschnittes; bisweilen ließen sich auch in den zentralen Teilen des Arterienabschnittes kleine, der Gefäßwand anliegende Thromben beobachten.

Von den verschiedenen Blutzellen waren am wenigsten widerstandsfähig die pseudoeosinophilen Leukocyten. Nach 5—7 Tagen schrumpfen sie, verlieren ihre Umrisse und ihre Körnelung; im Leib erscheinen Fetttropfchen; die Kerne zeigen Karyorrhexis oder Pyknose. Die Lymphzellen bleiben länger erhalten; jedoch läßt sich auch in diesen Zellen häufig Karyorrhexis oder Pyknose der Kerne beobachten. Bei diesen Zellen habe ich nicht die geringste Neigung zur Vermehrung oder zur Umwandlung in andere Zellenformen entdecken können.

Am widerstandsfähigsten sind die roten Blutzellen. Die meisten behalten ihre Größe, Form, die Fähigkeit, sich zu färben, während 4—5 Wochen, bis zum Zeitpunkt, wo das Hineinwachsen des Granulationsgewebes in das Lumen der Arterie beginnt. Unter den Erythrocyten, die sich erhalten haben, erscheinen nach 2—3 Wochen Mikrocyten und Poikilocyten. Ihre Zahl wächst mit der Zeit an, einige Zellen verlieren ihre Fähigkeit, sich zu färben. Zuweilen verläuft der Zerfall der Blutzellen schneller und dann findet man am Ende der 3.—4. Woche eine farblose, trübe Flüssigkeit, die, nach *Weigert* auf Fibrin gefärbt, nur Spuren desselben aufweist. Das Verhalten der Thrombocyten zu verfolgen, gelang mir nicht. In geringer Anzahl findet man sie bis 7 oder 10 Tage.

Nach Verlauf der ersten 24 Stunden läßt sich eine Vergrößerung der Endothelzellen und Mitosen in ihnen feststellen.

Am 2. Tage tritt die Reaktion des Endothels stärker hervor. Die Endothelzellen wuchern stark. In einigen ist der basophile Charakter des Protoplasmas stärker ausgeprägt, einige lösen sich von der Gefäßwand. Gleichzeitig läßt sich Phagocytose von seiten der Endothelzellen beobachten: sie nehmen rote Blutzellen und Kernbröckel der pseudo-eosinophilen Leukocyten und der Lymphocyten auf. Am 5. bis 7. Tage erscheinen im Lumen der Arterie syncytiumartige Gebilde, die aus miteinander verbundenen Endothelzellen, deren Grenzen verwischt sind, und aus Zellen, die sich morphologisch nicht von Hämocytoblasten unterscheiden, bestehen. Zwischen dem 8. und 28. Tage finden sich ferner im Gefäßlumen junge myeloide Zellen: Promyeloocyten, Myeloocyten und Metamyeloocyten, die karyokinetische Figuren enthalten; in selteneren Fällen kommen Erythroblasten vor. Ende der 2. Woche fällt eine deutliche Verdickung der Arterienintima auf, die durch die stark wuchernde, konzentrisch innerhalb der Lam. elast. int. gelegenen Endothelzellen entsteht. Während der 3. Woche gehen diese Zellen in Fibroblasten über und man findet zwischen ihnen feine kollagene und elastische Fasern.

Gleichzeitig lassen sich unter den in Fibroblasten übergehenden Endothelzellen Zellen beobachten, die Ähnlichkeit mit glatten Muskelzellen haben.

Nicht alle Endothelzellen lagern sich in konzentrischen Reihen innerhalb der Lam. elast. int. Schon am 5. Tage nimmt bei einigen derselben das Wachstum eine zur Gefäßachse perpendikuläre Richtung ein. Es bildet sich eine Reihe von Endothelsträngen, die mit eben solchen, von der gegenüberliegenden Wand ausgehenden Endothelsträngen anastomosieren, infolgedessen sogenannte Gefäßkavernomen entstehen.

In frühen Stadien, zwischen dem 4. und 5. Tage, zeigt die Gefäßwand bei vitaler Färbung eine diffuse blaue Färbung. — Farbeablagerung im Protoplasma der Endothelzellen in Gestalt von feinen Körnern läßt sich am 7. bis 8. Tage feststellen. Deutlicher treten größere Körner von Trypanblau am 8. bis 9. Tage auf. Zur selben Zeit erscheinen im Gefäßlumen Histiocyten, in deren Protoplasma Farbenkörnchen abgelagert sind. Die Zahl der Histiocyten steigt mit der Zeit an.

Während des Zeitraumes von 3 Monaten bis zu 1 Jahr bildet sich im Innern der unterbundenen Arterie ein neues Gefäßrohr, das aus Endothel, einer Lam. elast. int. und einigen (3—5) Reihen Muskelzellen und elastischen Fasern besteht, welche der erhaltenen Lam. elast. int. des unterbundenen Gefäßes fest anliegen. Das Arterienrohr ist häufig stark verengt, jedoch habe ich, gleicherweise wie *Baumgarten*, eine vollständige Verödung auch bei lange andauernden Versuchen nie beobachtet.

Das Bindegewebe in der Umgebung des Gefäßes reagiert mit der Bildung von Granulationsgewebe, das reich an Capillaren ist und nach 4—5 Wochen in das Lumen der unterbundenen Arterie hineinwächst, stets in der Umgegend der Unterbindungen. Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Zahl der isolierten Endothelzellen der Histiocyten und der myeloiden Zellen ab, und das Blut unterscheidet sich morphologisch nicht vom Blut der unterbundenen Vergleichsarterie.



Abb. 1. Aktivierung des Endothels in frühen Versuchsstadien. Hypertrophie der Endothelzellen. Mitosen in Endothelzellen. Tangentialer Schnitt. Stadium 2 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$, Ok. 2.

Die Reaktion des Endothels in frühen Versuchsstadien.

Mit Ausnahme weniger Zellen, die während der Arterienunterbindung geschädigt wurden, weist das Endothel schon in den frühen Versuchsstadien eine starke Aktivität auf, insbesondere in der Nähe der Unterbindungen. Nach Ablauf der ersten 24 Stunden haben die in die Länge gezogenen, abgeflachten Endothelzellen an Umfang zugenommen. Die Kerne nehmen ovale oder runde Gestalt an und allmählich erscheint in ihnen ein zartes Chromatinnetz und 1 oder 2 Nucleoli; das Proto-

plasma weist zuweilen schaumige Struktur auf. Gleichzeitig findet auch Vermehrung der Endothelzellen statt.

In diesen Versuchsstadien erscheint das Endothel in Gestalt von blaßgefärbten, schwach umrißnen vielgestaltigen Zellen, die mittels Protoplasmafortsätzen miteinander anastomosieren (Abb. 1).

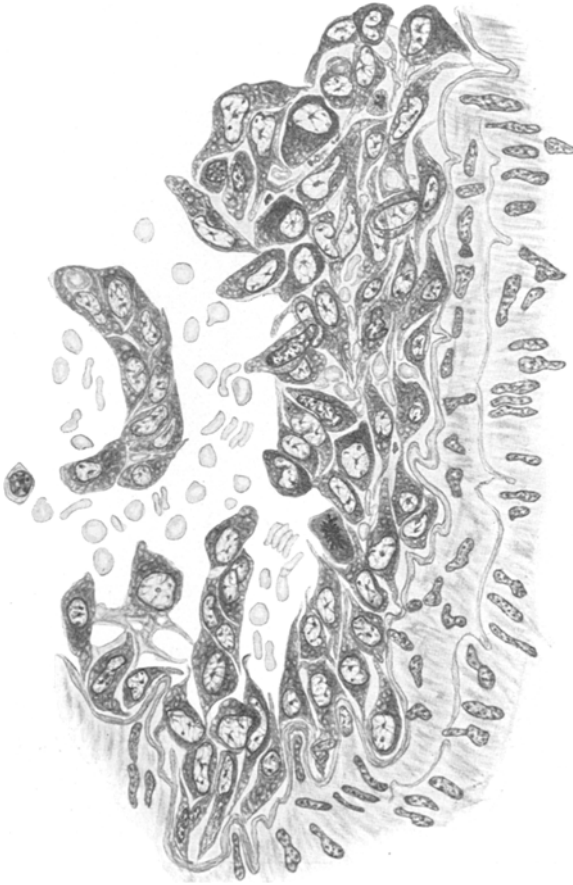


Abb. 2. Scharf ausgesprochene Wucherung des Endothels an der Gefäßwand und freies Wachstum der Endothelzellen, die sich syncytiumartig vereinigen. Stadium 6 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

Zwischen dem 3. und 6. Tage schichtet sich das Endothel in der Nähe der Unterbindungen zu einigen Reihen von teils in die Länge gezogenen, teils vieleckigen oder eiförmigen Zellen, die sich schärfer voneinander abgrenzen. Der Kern wird abgerundet und reicher an Chromatin. Der Leib einiger Zellen wird basophil (Abb. 2).

Größtenteils liegen die vergrößerten, wuchernden Endothelzellen fest der Arterienwand an; einige derselben, die näher zur Lichtung gelegen sind, isolieren sich schon zum Schluß des 2.—3. Tages und liegen frei im Gefäßlumen. Ein Teil der Zellen behält lange die gestreckte Gestalt und den großen, chromatinarmen Kern. Andere Zellen, in denen sich schon vor der Isolation Strukturveränderungen im Kern vollziehen, während ihr Leib stärker basophil wird, lösen sich schon abgerundet von der Gefäßwand ab. In diesen Zellen finden sich oft Mitosen.

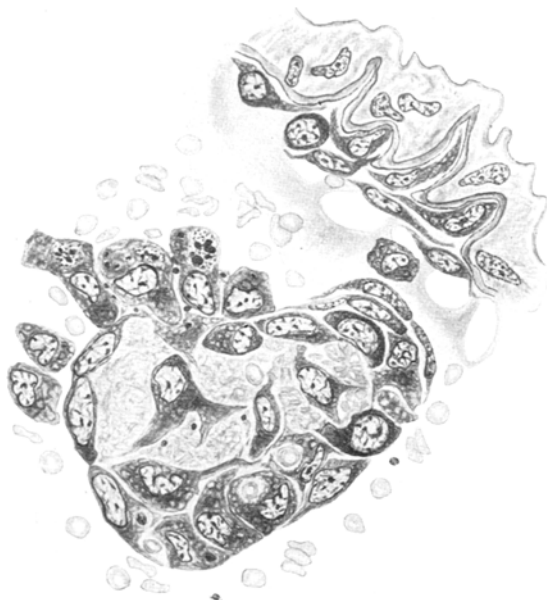


Abb. 3. Wachstum freier Endothelzellen in der Umgebung zerfallender Erythrocyten oder hyalinisierter Thrombocyten. Stadium 6 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

Viele, sowohl isolierte, wie auch nicht abgelöste vergrößerte Endothelzellen nehmen Erythrocyten, Kernbröckel und pseudoeosinophile Körner auf.

Zum Schluß des 3. bis 4. Tages lassen sich im Lumen der Arterie Gruppen von dicht aneinanderliegender, bald langgestreckter, bald vieleckiger oder eiförmiger Zellen beobachten, deren Verbindung mit den der Wand anliegenden Endothelzellen selbst in Reihenuntersuchungen nicht festzustellen ist.

Diese Zellkomplexe nehmen am 6. bis 7. Tage stark an Umfang zu, sind zuweilen in der Nähe der Unterbindungen gelegen, zuweilen in den zentralen Teilen des Arterienabschnittes und stets in einiger Entfernung von der Gefäßwand (Abb. 2 und 3).

Auf Grund der ausgeführten Beobachtungen ist zu vermuten, daß das Endothel im unterbundenen Arterienabschnitt zu Wachstum und Differenzierung in isoliertem Zustande, nach dem Typus des Explantates, fähig ist, während das Protoplasma des unterbundenen Arterienabschnittes den Nährboden darstellt.

Da, wo die durch die Unterbindung zusammengepreßten Arterienwände fest aneinanderlagen, wich die Reaktion des Endothels einigermaßen von dem oben beschriebenen Bilde ab.

In diesen Bezirken verschmelzen die gestreckten, mittels ihrer Fortsätze anastomosierenden und stark wuchernden Endothelzellen zu ziemlich festen syncytiumartigen Gebilden. Zahlreiche Kerne von verschiedener Größe und Gestalt befinden sich in der stark vakuolisierten protoplasmatischen Masse, die das Lumen des zusammengepreßten Arterienabschnittes ausfüllt.

Das Protoplasma der Syncytiumgebilde enthielt gleichfalls phagocytierte Erythrocyten und Kernbröckel.

In späteren Versuchsstadien wurde beobachtet, daß einzelne abgerundete Endothelzellen sich von diesen, aus dem zusammengepreßten Gefäßabschnitt ausgehenden Syncytiumgebilden abschnürten und isoliert im Lumen der verbundenen Arterie lagen.

Entwicklung des Endothels in der Richtung zu freien Histiocyten.

Während die Möglichkeit der Verwandlung des Reticuloendothels in freie Histiocyten durch zahlreiche Arbeiten unbestritten festgestellt ist (*Maximow, Tschaschin, G. Herzog, Ssysojew, Chlopin* u. a.), geben für andere Endothelzellen — das Endothel der Capillaren bzw. der großen Gefäße — nur wenige Verfasser eine solche Fähigkeit zu.

Die von *Herzog* an Fröschen mit intravenöser Einführung von Tusche angestellten Versuche zeigten, daß die Tusche in Gestalt von Körnern verschiedener Größe von den Endothelzellen der Lungencapillaren gespeichert wird. — Nach einigen Tagen löst sich ein Teil dieser Tusche enthaltenden Zellen von der Gefäßwand ab und verwandelt sich in Makrophagen. Einige dieser Zellen wandern durch die Gefäßwand und verwandeln sich in amöboide Bindegewebezellen. — *Mandelstamm* führte Trypanblau in Cerebrospinalflüssigkeit ein und fand Ablagerung von feinen Farbenkörnern im Endothel der Arterien und Venen der weichen Hirnhaut. Das Endothel der Capillaren speicherte die Farbe in bedeutend größerer Menge auf.

v. Möllendorff ist es beim Studium des Bindegewebes sensibilisierter Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) gelungen, die Verwandlung von Endothelzellen der postcapillaren Venen in Histiocyten zu beobachten.

Rosental und *Schilling* sind der Ansicht, daß das Reticuloendothel nur dem aktivierten Zustand des Endothels anderer Herkunft entspricht und daß die phagocytäre Funktion der Endothelzelle bei gewissen Bedingungen stark zunehmen kann.

Die an Hunden ausgeführten Versuche von *Ritter* scheinen diese Ansicht hinsichtlich der großen Venen zu bestätigen. *Ritter* erhielt, indem er einen Abschnitt großer Venen an 2 Stellen verengte und ins Innere des Abschnittes Bakterien, Tusche, kolloide Farben und Eisen einführte, bedeutende Erhöhung

der phagocytären Fähigkeiten des Endothels, besonders bei vorhergehender Sensibilisation der Tiere mit Eiweißstoffen.

Meine Versuche bestätigen die Beobachtungen der genannten Verfasser auch hinsichtlich des Endothels der Art. carotis. Wie schon erwähnt, fanden sich nach Verlauf von 2—8 Tagen im Leib vieler Endothelzellen, die an Umfang zugenommen hatten und noch in Verbindung mit der Gefäßwand standen, phagocytierte Erythrocyten, Kernbröckel und pseudoeosinophile Körner und Farbenkörner von Trypanblau (Abb. 4). Diese Zellen verwandeln sich, indem ihr Kern reicher an Chromatin wird, sie selbst sich abrunden und sich von der

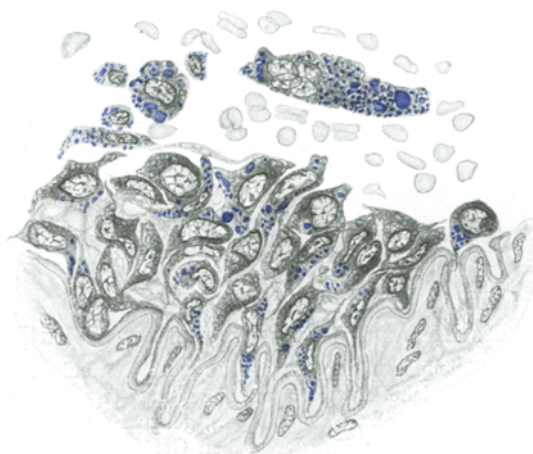


Abb. 4. Farbespeicherung im Leib der an der Gefäßwand wuchernden Endothelzellen. Isolierung einiger farbeenthaltender Zellen in das Gefäßlumen. Eine vielkernige Riesenzelle, vielleicht endothelialen Ursprungs, deren Protoplasma große Farbenkörner enthält. Stadium 8 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

Gefäßwand lösen, in freie Makrophagen. In isoliertem Zustande fahren sie fort zu phagocytieren und sich mittels Mitosen zu vermehren. Die Zahl der Makrophagen wächst mit der Zeit bedeutend an (Abb. 5).

Bildung von myeloiden Zellen im unterbundenen Arterienabschnitt.

Die im unterbundenen Abschnitt der Art. carotis entdeckte Blutbildung habe ich anfangs für eine zufällige Erscheinung angesehen; die Beständigkeit, mit welcher vom 8. Tage an bis zu 1 Monat (in 12 von 20 Fällen) Herde von myeloiden Zellen auftraten, veranlaßten mich, diesem Umstand größere Beachtung zu schenken, um so mehr, da auch im Schrifttum die Möglichkeit einer solchen Differenzierung angedeutet worden ist.

Ich übergehe die Angaben über die Entwicklung der Zellen des myeloiden Gewebes aus den Reticuloendothelzellen (*Siegmund, Ssysojew, Hoff*) und aus

dem Endothel der Capillaren (*G. Herzog, Oeller* u. a.), um eingehender die Arbeiten von *v. Möllendorff* in Betracht zu ziehen, der die in Rede stehende Verwandlung auch in bezug auf die postcapillaren Venen des Kaninchens und der Venae jugularis des Meerschweinchens für möglich hält.

v. Möllendorff studierte die Fähigkeit der Bindegewebezellen sensibilisierter Kaninchen und Meerschweinchen und fand $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach subcutaner Reinjektion von Schafserum myeloide Metaplasie in den postcapillaren Venen, in einiger Entfernung von der Injektionsstelle. Die Venen waren z. T. mit basophilen Zellen, mit großem, bleichem, bohnenförmigem Kern, z. T. mit Leukocyten und allen Übergangsformen zwischen basophilen Zellen und Leukocyten überfüllt. Im Lumen befanden sich gar keine Erythrocyten, so daß die Venen morphologisch gleichsam aus dem Blutstrom ausgeschlossen waren. — Nach der Ansicht von

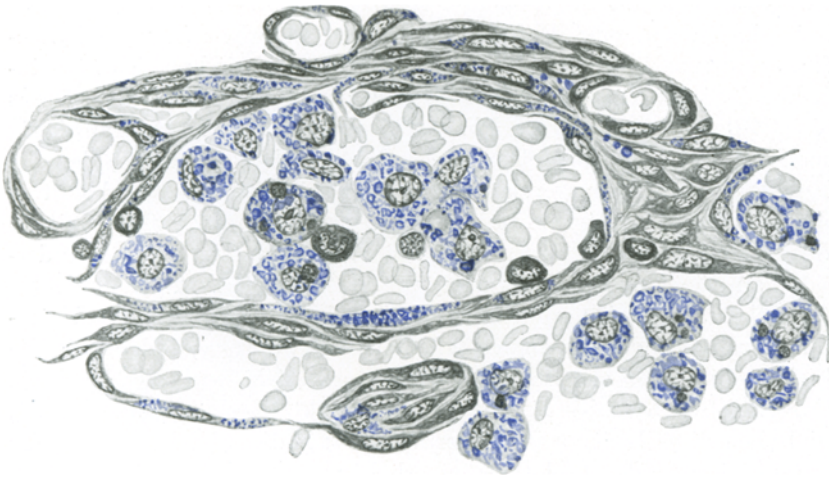


Abb. 5. Ein kleines Kavernom. Farbablagerung in den meisten Endothelzellen an den Wänden der Kavernomhöhlen. In den Höhlen freie, mit Farbe gefüllte Histiocyten. Stadium 14 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

v. Möllendorff entstehen sowohl die basophilen Zellen, wie auch die aus denselben differenzierenden Leukocyten an Ort und Stelle aus Fibrocyten und Endothelzellen. In einer anderen Arbeit erhielt *v. Möllendorff* an der Venae jugularis des Meerschweinchens die gleichen Ergebnisse. *v. Möllendorff* führte bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen in das Lumen der an 2 Stellen unterbundenen V. jugularis physiologische NaCl-Lösung und inaktiviertes Schafserum ein. Ein Teil der Gefäßabschnitte wurde vollständig isoliert und in keimfreiem Serum vom Meerschweinchen in den Thermostaten gestellt. Es zeigte sich, daß die Einführung von physiologischer NaCl-Lösung und Serum bei normalen Tieren sowohl in der Gefäßwand, wie auch im Lumen der Vene stark ausgesprochene Leukopoese hervorruft. Bei sensibilisierten Tieren tritt entweder gar keine Leukopoese ein, oder dieselbe ist bedeutend schwächer ausgeprägt. Da die Versuche sich in den gleichen Bedingungen, wie die Gewebekulturen in vitro, befanden, spricht *Möllendorff* die Ansicht aus, die Leukopoese entwickle sich aus den Bestandteilen der Gefäßwand und aus dem Endothel.

Diese Arbeiten von *Möllendorff* stießen auf gewichtige Einwände seitens mehrerer Verfasser (*Aschoff, Lubarsch, Gerlach* und *B. Fischer*) während des Vor-

trages von *Büngler* auf dem deutschen Pathologenkongreß in Danzig 1927, und in der Arbeit von *Falk*, welche die Versuche von *Möllendorff* nachprüften.

In seiner unlängst in der Münch. med. Wschr. veröffentlichten Arbeit besteht *v. Möllendorff*, obwohl er zugibt, die Zunahme der Leukocytenmenge im ausgepflanzten Venenabschnitt könne nur eine scheinbare gewesen sein, doch darauf, daß im Lumen eines solchen Gefäßabschnittes sich mehr basophile einkernige Zellen befinden, als in dem Vergleichsabschnitte.

Von mir angestellte Versuche mit Ringer-Lock-Durchspülung der Gefäße des Kaninchenohres und die Versuche von *Ssyssojew* mit Ringer-Lock-Durchspülung des gesamten Gefäßsystems des Tieres berechtigen keinesfalls dazu, eine Differenzierung des Endothels in neue Zellenformen anzunehmen. Gleichzeitig mit der Flüssigkeit habe ich Streptokokkenkulturen eingeführt und nie im Gewebe des überlebenden Ohres eine Zellenreaktion (außer Phagocytose) auf diese Kultur ausfindig machen können; demzufolge ist es schwer, sich vorzustellen, daß die Endothelzellen der ausgepflanzten V. jugularis imstande sein könnten, die ihnen eigene Fähigkeit zu betätigen. Dazu kommt, daß wir mittels der Durchspülung des Venen- oder Arterienabschnittes, sei es, daß derselbe an seiner Stelle bleibt oder, wie ich verfuhr, in die Bauchhöhle überpflanzt wird, den größten Teil der im Lumen, zwischen den Unterbindungen befindlichen freien Zellenformen entfernen; indem wir die Zellen entfernen, werden gleichzeitig auch nicht nur die Produkte ihres Stoffwechsels, sondern auch die Produkte ihres Zerfalls entfernt, und eben diese besitzen in hervorragendem Maße die Eigenschaft, die Differenzierung des Endothels zu erhöhen.

Ferner muß erwähnt werden, daß man, um ein positives oder negatives Urteil über den Differenzierungsprozeß im Endothel fällen zu können, mit der Versuchsdauer zu rechnen hat. Die Versuchsdauer ist bei *Falk* und *Möllendorff* so gering ($\frac{1}{4}$ —10 Stunden), daß, wie meine Versuche beweisen, irgendeine Reaktion von seiten des Endothels in so kurzer Zeit nicht zu erwarten ist.

Oben ist schon erwähnt worden, daß zu Ende des 4. bis 5. Tages unter den wuchernden Endothelzellen hypertrophierte Zellen, die keinen Anteil an der Bildung freier Histiocyten nahmen, auftreten. Die Kerne dieser Zellen runden sich ab, verlieren ihre diffuse Färbung; allmählich erscheint ein deutlich ausgeprägtes Chromatinnetz und 1 bis 2 Nucleoli. Der Zelleib wird gleichfalls abgerundet und basophil. In solchem Zustande liegen diese Zellen teils an der Gefäßwand, zwischen den Zellen des wuchernden Endothels, teils lösen sie sich in das Gefäßlumen ab und werden zu Zellen verwandelt, die nicht von Hämocytoblasten zu unterscheiden sind (Abb. 6). Diese Zellen werden nicht nur aus den neuen Generationen der wuchernden Endothelzellen in der Umgebung der Unterbindungen gebildet, sondern auch aus dem Endothel des zentralen Teiles des Gefäßabschnittes, wo die Vermehrung der

Zellen bedeutend schwächer ausgesprochen ist. — Hämocytoberlastenartige Zellen können auch aus Endothelzellen, die im Gefäßlumen Stränge bilden, entstehen.

Im Zeitraum von 8 Tagen bis zu einem Monat erscheinen zugleich mit den beschriebenen Zellen auch junge myeloide Formen — Pro-

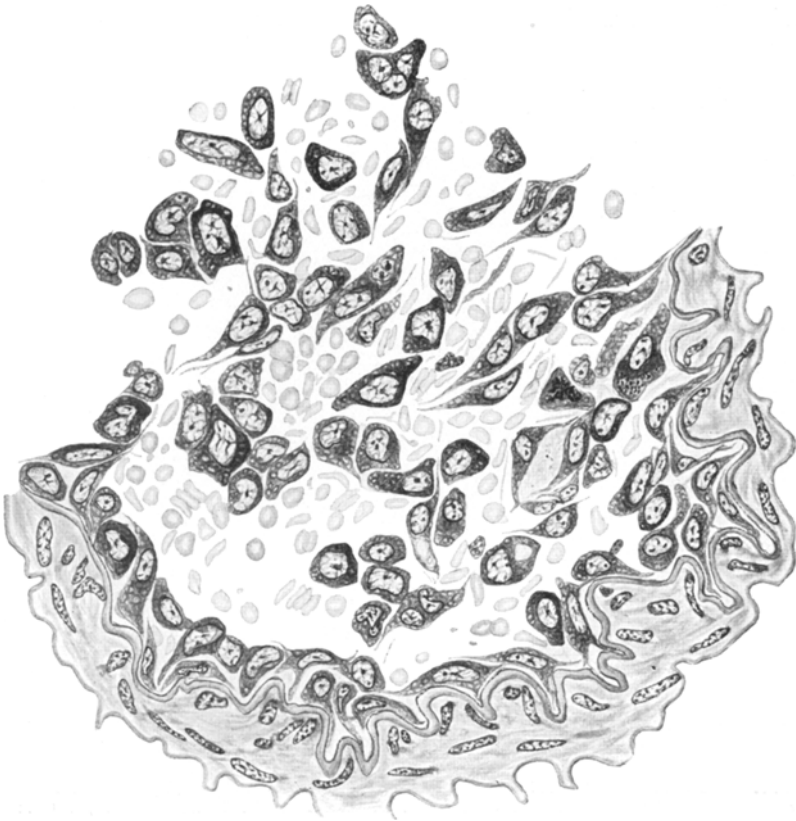


Abb. 6. Proliferierung und Isolierung der Endothelzellen, mit zunehmender Basophilie des Protoplasmas einiger Zellen. Stadium 8 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

myelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten — entweder einzeln oder in größeren Haufen mit Mitosen.

Ihren Höhepunkt erreicht die Myelopoese zwischen dem 16. und 21. Versuchstage.

In einem 3wöchigen Versuch fand sich im Arterienlumen, das fast frei von Erythrocyten war, ein Herd myeloider Zellen (Abb. 7). Der Herd, welcher im Gefäßlumen eine bedeutende Ausdehnung hatte, war nur an einem Pol mittels Strängen aus in die Länge gezogenen

Endothelzellen mit der Gefäßwand verbunden. Er bestand aus Zellen von unregelmäßiger Form, mit einem eiförmigen, sich bald blaß, bald kräftig färbenden Kern, und bleichgefärbtem, vakuolisiertem Protoplasma. Die mittels kaum bemerkbarer Protoplasmafortsätze miteinander verbundenen Zellen glichen Reticulumzellen. Im Protoplasma einiger Zellen konnten phagocytierte Erythrocyten und Kernbröckel wahrgenommen werden.

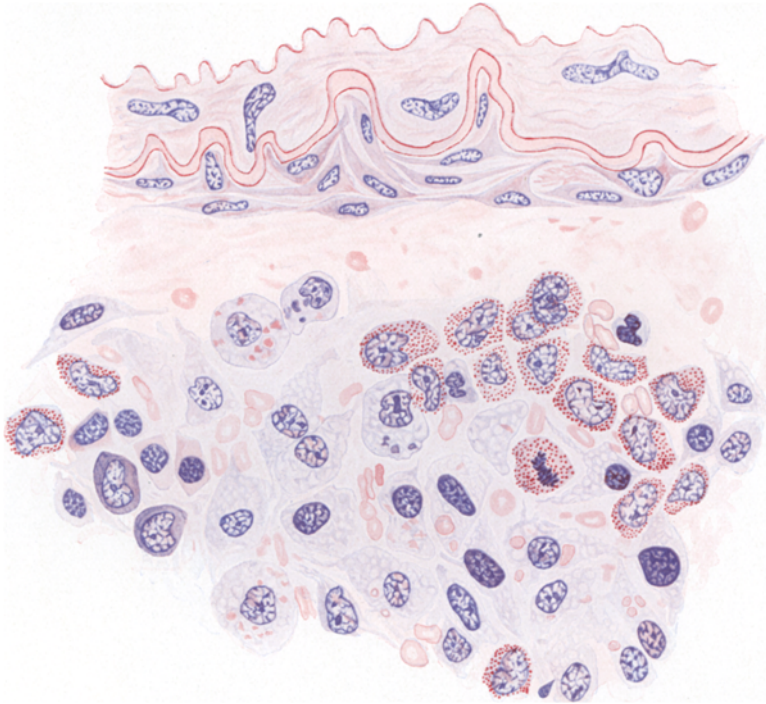


Abb. 7. Ein Herd aus myeloiden Zellen, Promyelocyten, Myelocyten und Erythroblasten. Erythrocyten fehlen fast völlig im Lumen der Arteriole. Stadium 21 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

Zwischen diesen Zellen gruppierten sich Herde aus Hämocytoblasten und myeloiden Zellen — Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten — die Teilungsfiguren erhielten. Außer myeloiden Zellen wurden in dem Herde auch junge, hämoglobinhaltige Formen beobachtet, basophile und polychromophile Erythroblasten, mit dem für diese Zellen typischen runden Kern, der feine eckige, gleichmäßig voneinander entfernte Chromatinteilchen enthielt. Das Protoplasma dieser Zellen war bald deutlich basophil, bald färbte es sich rosa-violett.

In der Mehrzahl der Versuche der ersten Reihe vollzogen sich alle Vorgänge in der unterbundenen Arterie, ohne Thrombosenerscheinungen.

Infolgedessen lagen die myeloiden Zellen meist gleichmäßig verteilt im Gefäßlumen, bald einzeln, bald kleine Herde bildend. Die verwandtschaftlichen Verhältnisse zwischen den einzelnen Zellformen festzustellen, war in diesen Versuchen schwer. Sie traten in den Versuchen der zweiten Reihe deutlicher zutage. Hier entstanden im Arterienlumen häufig an der Gefäßwand liegende Thromben. Zwischen der 2. und 3. Woche bildeten sich in ihnen Stränge von Endothelzellen, die sich teils in der Richtung der Histioeyten und Fibroblasten entwickelten,

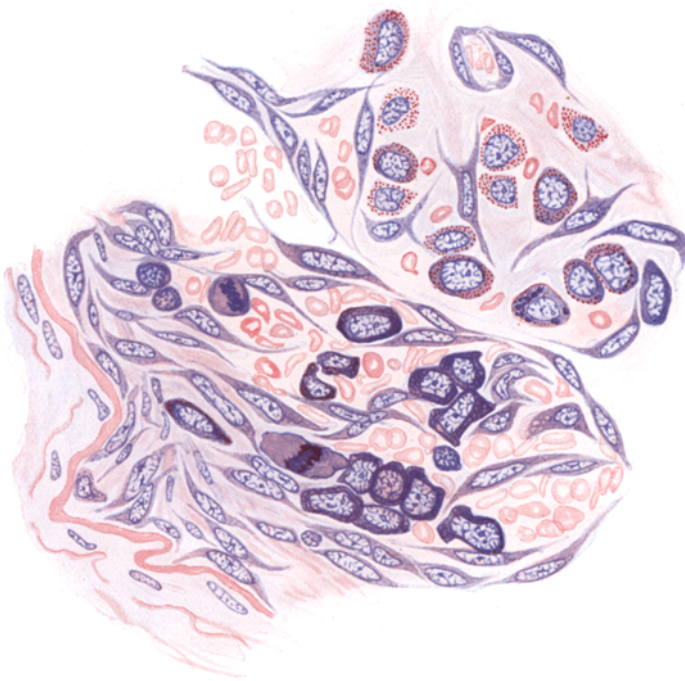


Abb. 8. Unterer Teil der Abbildung: Hämocytoblasten im Thrombus, Mitosen enthaltend. Oberer Teil: Auf dem folgenden Schnitt derselben Serie Herd aus Promyelocyten und Myelocyten. Stadium 17 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

teils jedoch sich vergrößerten, sich abrundeten, die Struktur ihres Kernes und Protoplasmas veränderten und in Zellen, die den Hämocytoblasten glichen, verwandelt wurden. In diesen Versuchen konnte man auch in einer Schnittreihe, sogar auf einem Präparate, neben basophilen Gebilden, Herde aus jungen myeloiden Zellen wahrnehmen (Abb. 8).

Zuweilen befinden sich die myeloiden Zellen in der Intima der Arterie, unter den wuchernden Endothelzellen.

Außer den Granulocyten entwickeln sich zuweilen im Gefäßlumen und an der Gefäßwand, wie es scheint aus Endothelzellen, vergrößerte,

an Umfang die Hämocytoblasten mehrfach übertreffende Zellen, mit eiförmigem oder unregelmäßigem Kern und einer reichen Schicht von basophilem Protoplasma. Es ist möglich, daß diese vergrößerten Hämocytoblasten das Anfangsstadium der Entwicklung der Megakaryocyten darstellen (Abb. 9).

Die kleinen Lymphocyten, die in wachsender Anzahl in denselben Versuchsstadien erscheinen, wie die myeloiden Zellen, entstehen wohl aus den Zellen, die Hämocytoblasten gleichen.

Ende der 4. Woche geht die Myelopoese zurück, die Zahl der myeloiden Zellen, der Hämocytoblasten und auch der freien Histiocyten nimmt ziemlich rasch ab.

Nach 6 Wochen hat sich die Arterie völlig von diesen Zellen befreit. Von dieser Zeit an unterscheidet sich das Blut morphologisch nicht vom Blut der Vergleichsarterie.

Soweit es sich beobachten ließ, hört die extramedulläre Blutbildung auf, sobald das Hereinwachsen des Granulationsgewebes in die unterbundene Arterie beginnt. Dementsprechend läßt sie sich während der Versuchsdauer von 8 Tagen bis zu 1 Monat beobachten.

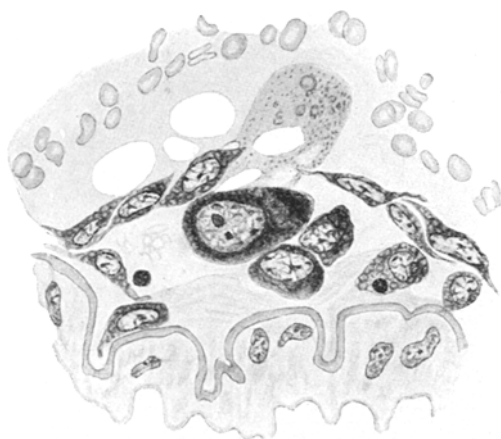


Abb. 9. Abgerundete basophile Endothelzellen, die an vergrößerte Hämocytoblasten erinnern. Es konnte das Anfangsstadium der Entwicklung der Megakaryocyten sein. Stadium 6 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

Das Fehlen von myeloiden Verwandlungen in anderen Organen und von myeloiden Zellen in der Vergleichsarterie, das Fehlen der Einwanderung von Hämocytoblasten und jungen myeloiden Formen durch die Gefäßwand, das Vorhandensein aller Übergangsformen zwischen Hämocytoblasten und Metamyelocyten berechtigt ausschließlich autochtone Entwicklung der myeloiden Zellen im Inneren der Art. carotis anzunehmen. Ich behalte mir jedoch vor, ein entscheidendes Urteil in der schwierigen Frage der Entstehung der myeloiden Zellen abzugeben.

Ich bezweifle nicht, daß aus Endothelzellen sich neue Zellen bilden können, die gestaltlich den Hämocytoblasten völlig gleich erscheinen; die gestaltliche Gleichheit bürgt jedoch nicht für die Gleichheit der ihnen innewohnenden Fähigkeiten.

Wir wissen, daß beim Auspflanzen von Netzstückchen (*Maximow*) mesoteliale Zellen in typische Hämocytoblasten verwandelt werden; diese typischen Hämocytoblasten entwickeln sich indessen

nicht zu Zellen der myeloiden Reihe. Dieselben Angaben macht auch *O. Lewin* beim Überpflanzen des freigemachten Netzes in die Leberwunde des Kaninchens. Von diesen Beobachtungen ausgehend, haben wir nicht in genügendem Maße Anlaß, die gefundenen myeloiden Zellen mit den hämocytoblastenartigen Zellen endothelialen Ursprungs in Verbindung zu bringen, um so mehr, da mit gleichem Recht auch andere Annahmen gemacht werden können. Wie wir wissen, kreisen im Blut omnipotente Retikuloendothelzellen, diese Zellen können in den Arterienabschnitt zwischen beiden Unterbindungen eingeschlossen worden sein. Bei erhaltener Fähigkeit könnten sie sich bei veränderten Lebensbedingungen, unter dem Einfluß der Reizung durch Zerfallprodukte, sowohl in Granulocyten, wie auch in hämoglobinhaltige Zellen verwandeln.

Es ist schon erwähnt worden, daß fast gleichzeitig mit den myeloiden Zellen auch kleine Lymphocyten erscheinen. Obwohl das gleichzeitige Auftreten dieser und jener Zellen keinen Bezug auf ihren Ursprung hat, um so mehr, da die mikroskopische Untersuchung uns keine objektiven, greifbaren Tatsachen gibt, können wir nicht umhin, auch diese Ansicht, die sich auf Untersuchungen anderer Verfasser begründet, anzuführen (*Maximow, Zawarzin, Chlopin, Mjassojedoff*).

Sehr zweifelhaft ist die Annahme, die Mutterzellen wanderten durch die Gefäßwand in die Umgebung der Unterbindungen. Trotz eingehender Untersuchung ganzer Reihen von Präparaten habe ich diese Erscheinung nicht wahrgenommen. Ebenso unwahrscheinlich ist die Annahme, die myeloiden Zellen entwickelten sich aus hämocytoblastenartigen Zellen, die sich zuweilen unter dem Endothel beobachten lassen und die als embryonale Zellen beobachtet werden konnten.

Diese Ansicht wird in genügendem Maße durch das Bild der Entwicklung dieser Zellen aus dem wuchernden Endothel, durch Strukturveränderung, widerlegt.

Entwicklung des Endothels in der Richtung zu Fibroblasten und die Bildung des sogenannten Arterioms der Arterie.

Die Rolle der Endothelzellen der Art. carotis beschränkt sich nicht nur auf die Bildung von freien Histioocyten und Hämocytoblasten ähnlichen Zellen; das Endothel differenziert sich auch in der Richtung der Fibroblasten und beteiligt sich, wie erwähnt wurde, an der Bildung einer neuen Bindegewebeschicht innerhalb der Lam. elast. int.

Die Fähigkeit des Endothels, sich in Fibroblasten zu differenzieren, ist in der Literatur hinreichend erhöht worden. Außer den oben angeführten Arbeiten mit doppelter Unterbindung der Art. carotis, haben zahlreiche neueste Untersuchungen (*Maximow, Ssysojew, Chlopin, Siegmund* u. a.) die Möglichkeit einer solchen Differenzierung sowohl für die Retikuloendothelzellen wie auch für die Endothelzellen anderer Lokalisation festgestellt.

Meine Untersuchungsergebnisse können nur die den Endothelzellen eigene Fähigkeit, in Fibroblasten überzugehen, nochmals auch für das Endothel der Art. carotis bestätigen.

Ende des 5. bis 6. Tages bildet ein Teil der Endothelzellen (vornehmlich in der Umgebung der Unterbindungen), mitotisch sich stark vermehrend, eine Schicht von langgestreckten, mittels ihrer Fortsätze anastomosierenden Zellen, welche infolge amöboider Bewegungen auf der inneren Fläche der Lamina elast. interna zu den zentralen Teilen des unterbundenen Arterienabschnittes vorwärts rücken. Die bald runden, bald in die Länge gezogenen Kerne dieser Zellen sind ziemlich scharf umrissen; sie enthalten bald einige ungleichmäßig gelegene Chromatinbröckel von unregelmäßiger Form, bald verstäubtes Chromatin mit 1 oder 2 Nucleoli. Das Protoplasma dieser Zellen ist zuweilen basophil. Ende der 2. Woche bilden diese Zellen, gemeinschaftlich mit den wuchernden Endothelzellen des zentralen Teiles der Arterie, innerhalb der Lam. elast. int. eine deutlich wahrnehmbare Zone aus Fibroblasten.

In unmittelbarer Verbindung mit den in Fibroblasten differenzierenden Zellen, bildet sich am 8. bis 10. Tage kollagene Substanz. Die kollagene Substanz tritt bei Färbung der Präparate nach *Mallory* als blauer Streifen an der Peripherie der Protoplasmafortsätze der Fibroblasten hervor, während das Protoplasma selbst sich grau-violett färbt. Gleichzeitig kann man zwischen den Zellen der neugebildeten inneren Schicht auch dünne elastische Fasern finden, die nicht nur in der Nähe der Lamina elast. int. gelegen sind, sondern auch in den näher zum Gefäßlumen gelegenen Schichten der Intima. Die elastischen Fasern werden mit der Zeit zahlreicher. Zuerst liegen sie in verschiedenen Richtungen zwischen den Zellen der neugebildeten Bindegewebeschicht (zwischen den Fibroblasten).

In späteren Versuchsstadien, von 6 Monaten bis zu 1 Jahr, werden die Fibrillen dicker und bilden wellige Membranen, die eine zur Achse der Arterie kreisförmige Lage einnehmen und deren Inneres, unmittelbar unter dem Endothel gelegen, alle Merkmale der Lamina elast. int. aufweist, nämlich ununterbrochen und stark wellenförmig ist.

Nach dem Erscheinen der elastischen Fasern, ungefähr Ende der 2. Woche, lassen sich in der neugebildeten Fibroblastenschicht auch glatte Muskelzellen wahrnehmen, mit dem für sie charakteristischen ovalen oder stäbchenförmigen, zuweilen geschnürten Kern, der ein deutlich ausgeprägtes Chromatinnetz und einige Nucleoli enthält, mit in die Länge gezogenem homogenem Protoplasma, das sich nach *v. Gieson* gelb färbt. Anfangs liegen die Muskelzellen in verschiedenen Richtungen in der Nähe der Lamina elast. int. der unterbundenen Arterie.

Bei der Versuchsdauer von 3 Monaten zu 1 Jahr bilden die Muskelzellen 2 Schichten — eine innere, ringförmige Schicht, die unmittelbar

nach außen von der neugebildeten Lamina elast. int. gelegen ist, und aus 3—5 Reihen Muskelzellen besteht, und eine äußere Schicht, die aus Gruppen von Muskelzellen besteht, welche hinsichtlich der Gefäßachse meist in die Länge gelegen sind.

In meinen Versuchen bildete sich also, wie auch in den Versuchen von *Baumgarten*, *Heubner*, *Jores* u. a., infolge der doppelten Unterbindung der Art. carotis, im Inneren des unterbundenen Abschnittes, ein neues Arterienrohr (das Arteriom der Arterie, *Heubner*).

Wie bekannt, sind die muskulär-elastischen Hyperplasien der Gefäßintima nicht nur in den Versuchen mit doppelter Unterbindung und Beschädigung der Arterienwand beschrieben worden (*Borst* und *Enderlen*, *Ssolowjeff* u. a.), sondern auch am Sektionsmaterial: *Friedmann*, in kleinen Nierenarterien bei Nierencirrhose; *Szasz-Schwarz*, *Pankoff*, *Sohma*, *Böshagen*, *Kohn* und *Karaki* u. a., an Uterus- und Ovarialarterien während der Schwangerschaft und bei senilen Veränderungen; *Borchard*, in den Arterien der Extremitäten. Alle angeführten Verfasser stellen sowohl die Fähigkeit des Endothels, Muskelzellen sich umzuwandeln, wie auch seine Beteiligung an der Neubildung der elastischen Fasern nicht in Abrede. — *Jores* nimmt an, daß die Bildung des neuen Arterienrohrs im Inneren des alten sich in dem Sinne deuten lasse, daß die neue Muscularis aus der stark entwickelten Intima differenziert werde. Grundsätzlich hat auch *Maximow* nichts gegen diese Ansicht einzuwenden. *Maximow* meint, daß obwohl die Bildung von Muskelzellen aus Fibroblasten im erwachsenen Organismus nicht bewiesen ist, andererseits auch Tatsachen, die dagegen sprächen, fehlen. — Die Ergebnisse meiner Versuche bieten auch keinen Anlaß, diese Möglichkeit in Abrede zu stellen.

Ohne auf die Frage der Differenzierung der elastischen Fasern aus der undifferenzierten Zwischensubstanz (*Huek*) näher einzugehen, möchte ich einen Umstand anführen, der, wie mir scheint, als umgehender Beweis für die Beteiligung der Endothelzellen an der Bildung der elastischen Fasern werden kann. In zwei und sechswöchigen Versuchen habe ich während der Bildung des Arterioms im Gefäßlumen, an der Gefäßwand gelegene Thromben mit Organisationserscheinungen in denselben gefunden. Die freie Fläche des Thrombus war mit einigen Reihen von Zellen bekleidet, die morphologisch teils den Fibroblasten, teils den Muskelzellen glichen. Bei Färbung auf elastisches Gewebe traten zwischen diesen Zellen zahlreiche elastische Fasern hervor, die im Bereich des Thrombus nirgends mit der Lam. elast. int. in Berührung standen. Im Thrombus selbst waren gleichfalls keine elastischen Fasern zu finden. Die Bildung elastischer Fasern ohne jegliche Berührung mit der Gefäßwand und in ziemlicher Entfernung von derselben, unter Bindegewebezellen (Fibroblasten), die sich aus dem Endothel differenzieren, geben Anlaß, die Möglichkeit der Beteiligung des Endothels an der Bildung der elastischen Fasern zuzugeben.

Über das sogenannte Kavernom der Arterie.

Es gibt endlich noch eine bei den Versuchen mit doppelter Unterbindung der Arterie auftretende und bis jetzt im Schrifttum nicht

genügend beleuchtete Erscheinung zu besprechen, die in der Entwicklung von angiomatösem Gewebe im Lumen des unterbundenen Gefäßes besteht; das neugebildete Gewebe gleicht morphologisch dem kavernösen Angiom und ist in einer Reihe von Fällen als kavernöse Verwandlung des Thrombus beschrieben worden.

Am Sektionsmaterial sind solche Kavernomen in der V. porta beobachtet worden und sind nach der Ansicht einiger Verfasser (*Versé, Emmerich*) als eigenartige Rekanalisation des thrombosierten Gefäßes anzusehen. Andere (*Beitzke, Hart*) halten sie für Entwicklungsanomalie der V. porta. *Pick* beschreibt seinen Fall als wirkliche Geschwulst (Hämangiom).

v. Baumgarten stellt eine Rekanalisation des Thrombus im Sinne von *Borst*, d. h. eine Verbindung der neugebildeten Capillaren des organisierten Thrombus mit dem nichtthrombosierten Gefäßlumen, in Abrede. Er spricht die Ansicht aus, daß viele Fälle, die als kavernöse Metamorphose des Thrombus beschrieben worden sind, tatsächlich primär, ohne jeglichen Thrombus entstehen, und daß die angiomatösen Höhlen sich infolge der Intimawucherung bilden (Endoarteriitis obliterans), gleichzeitig mit Kanälen, die den Rest des Gefäßlumens darstellen.

Meine Versuche bestätigen die Möglichkeit des Auftretens des sogenannten Kavernoms des Thrombus, beim völligen Fehlen eines Thrombus im Gefäßlumen, als Ergebnis der Endothelwucherung. Schon am 5. bis 6. Versuchstage lassen sich im Lumen der Arterie, an Stellen, die durch die Unterbindung zusammengepreßt sind, unter den in einigen Reihen gelegenen Endothelzellen solche bemerken, die sich in die Länge ziehen und senkrecht zur Gefäßwand wachsen. Diese Zellen teilen sich mitotisch, lagern sich in einige Reihen und bilden Stränge, die mit ähnlichen, aus der gegenüberliegenden Gefäßwand ausgehenden, anastomosieren. Durch die Bildung dieser Endothelstränge wird das Gefäßlumen in eine Reihe von Höhlen geteilt (Abb. 10 u. 5).

In späteren Versuchsstadien zweigen sich von diesen Strängen in den verschiedensten Richtungen Endothelstränge zweiter Ordnung ab. Dieselben wachsen in den mittleren Teil der Arterie hinein und bilden, indem sie mit ihren langen Fortsätzen mit den benachbarten Strängen anastomosieren, die Wände der angiomatösen Höhlen, d. h. des Kavernoms des Thrombus (Abb. 11).

Ein Teil die Wände dieser Höhlen bildender Endothelzellen entwickelt sich zu Fibroblasten. Im Inneren der Höhlen sieht man Erythrocyten und auch zahlreiche Makrophagen, deren Protoplasma zuweilen Kernfragmente und Erythrocyten, zuweilen zahlreiche Farbenkörner enthält. Die die Wände der Höhlen bekleidenden Endothelzellen speichern zuweilen in ihrem Leib eine Menge von ziemlich großen Farbenkörnern. Hämosiderin konnte weder in den Wänden der Kavernomhöhlen, noch in der Arterienwand selbst, festgestellt werden.

In der Gefäßwand beobachtete Veränderungen.

Die Veränderungen in der Gefäßwand selbst berühre ich nur soweit es zur Lösung meiner Aufgaben unumgänglich notwendig ist, ohne

mich bei der schon genügend im Schriftum beleuchteten Frage der Veränderungen der Gefäßwand bei ihrer Schädigung aufzuhalten (*Mal-koff, Fabrés, Andriewitsch, Sumicava, Jassinowsky, Jores, Borst und Enderlen, Schmidt, Ssolowjew u. a.*).

Meine Schlußfolgerungen in betreff der Reaktion des Endothels beruhen vornehmlich auf den Versuchen der ersten 2 Reihen, wo eine Schädigung der Gefäßwand soweit als möglich vermieden wurde und

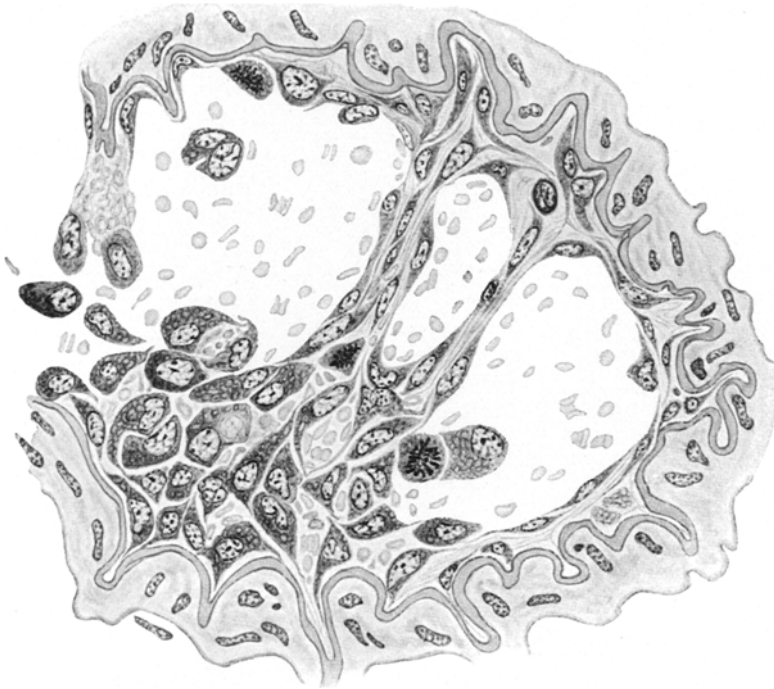


Abb. 10. Endothelzellen bilden senkrecht zur Gefäßwand gelegene Stränge. Anfangsstadium der Entwicklung eines Kavernoms, ohne Thrombus. Mitosen in den Endothelzellen. Stadium 7 Tage. Leitz, Immers. $\frac{1}{12}$. Ok. 2.

morphologisch nur in der Umgebung der Unterbindung vorlag. In diesen Bezirken der Muskularis wurden Unregelmäßigkeiten in der Lage der elastischen Membranen und der Muskelzellen beobachtet, auch Pyknose der Muskelkerne. In den zentralen Teilen der unterbundenen Arterie, in den unmittelbar der Lam. elast. int. von außen anliegenden Schichten, erschienen die Muskelzellen schon am 8. bis 10. Tage wesentlich aktiviert. Sie bildeten hier Gruppen von dicht aneinander liegenden Zellen, deren in die Länge gezogene, eiförmige und oft stark geschnürte Kerne zahlreiche Amitosen enthielten. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der sich amitotisch vermehrenden Muskelzellen durch die

Lam. elast. int. dringt und an der Bildung der Muskelwand des sogenannten Arterioms teilnimmt.

Viele Forscher halten die Regeneration der Muskelzellen der mittleren Arterienwand bei ihrer Beschädigung für zweifelhaft (*Malkoff, Marchand, Sumicava, Borst* und *Enderlen*). Meine Ergebnisse stehen nicht im Einklang mit dieser Ansicht, sondern entsprechen vielmehr den Ergebnissen

von *Jassinowsky, Smith* und hauptsächlich von *Ssolowjew*, der die Regeneration der Muskularis bei verhältnismäßig geringfügigen Schädigungen derselben untersuchte und bedeutende Teilnahme der Muskelzellen, die sich auch in seinen Versuchen amitotisch teilten, am Regenerationsvorgang feststellte.

Das umgebende Bindegewebe reagiert, wie schon gesagt, mit Bildung von capillarenreichen Granulationsgewebe, das zu Ende der 4. Woche in die Lichtung der unterbundenen Arterie hineinwächst, stets (wie *Ssokoloff* festgestellt hat) in unmittelbarer Nähe der Unterbindungen.



Abb. 11. Kavernom der Arterie. Stadium 21 Tage. Schwache Vergrößerung.

III. Versuchsgruppe. Versuche mit Überpflanzung des unterbundenen Abschnittes der Art. carotis in die Bauchhöhle.

Versuche mit Überpflanzung (Transplantation) von Arterienstücken in die Bauchhöhle hatten den Zweck, die Ernährungsmöglichkeiten des Gefäßes durch unmittelbares Eindringen der Nährmittel durch die Gefäßwand nachzuprüfen. Es war anzunehmen, daß, falls dieser Vorgang sich so abspielen kann, den Tatsachen entspricht, der isolierte Arterienabschnitt keine nekrobiotischen Veränderungen erleidet, und die Möglichkeit gewonnen wird, die Reaktion der Muskularis und der Endothelzellen bei fast vollkommener Isolierung zu verfolgen.

Im Schrifttum finden wir Angaben (*Sensileben, Burdach*) über Unterpflanzung in die Bauchhöhle der fixierten Arterienstückchen. Die Untersuchungen von

Senftleben und *Burdach* lösten die Frage über die Herkunft des Bindegewebes im Arterienlumen von ganz verschiedenem Standpunkt aus.

Senftleben schrieb auf Grund seiner Befunde von viel Carminkörner enthaltenden Makrophagen im überpflanzten toten Gewebe, den einwandernden amöboiden Zellen und dem einwachsenden Granulationsgewebe eine ausschließliche Bedeutung für die Neubildung des Bindegewebes zu.

Burdach wandte gleichfalls die Methode von *Senftleben* an, jedoch mit gewissen Vorsichtsmaßregeln in betreff der Auswahl des Arterienstückchens, das frei von Anastomosen sein mußte, und mit großer Schonung beim Anlegen der Unterbindungen; er fand im Verlaufe von 11—17 Versuchstagen im Lumen der überpflanzten Arterie weder amöboide Zellen, noch hineinwachsendes Granulationsgewebe. Auf Grund dieser Ergebnisse nimmt er an, daß bei der Entwicklung des Bindegewebes im Lumen der nichtfixierten Arterie die örtlichen Zellen, das Endothel, beteiligt sind.

Da ich mir die Aufgabe gestellt hatte, die Reaktion des Endothels in der überpflanzten Arterie zu verfolgen, nahm ich nicht fixierte Stückchen und überpflanzte sie schon während der Operation in die Bauchhöhle.

Im großen und ganzen bewährten sich in diesen Versuchen die schon früher gewonnenen Ergebnisse. Wie in den Versuchen der beiden ersten Reihen, ließ sich Aktivierung des Endothels beobachten, Differenzierung in der Richtung zu Fibroblasten und Histiocyten, Wachstumsfähigkeit in isoliertem Zustande, nach dem Typus des Explantates. In einer dreiwöchigen und einem einmonatigen Versuch waren im Gefäßlumen Promyelocyten und Myelocyten in geringer Anzahl wahrzunehmen. Alle Vorgänge verliefen, wie auch in der vorhergehenden Reihe, ohne Thromboseerscheinungen. Auch die Bildung von Kavernomen der Arterie ließ sich in diesen Versuchen beobachten. Farbeablagerung in Körnern, im Protoplasma der Endothelzellen trat in dem gleichen Versuchsstadium auf, wie in den Versuchen der ersten Reihe.

Ich möchte nur noch auf zwei Tatsachen hinweisen, die, wie mir scheint, als Beweis für die Möglichkeit des Wachstums und der Differenzierung von Bestandteilen der Arterienwand, bei Überpflanzung in die Bauchhöhle, dienen können.

Schon am 8. bis 10. Tage lassen sich unter den wuchernden und in der Richtung der Fibroblasten sich entwickelnden Zellen, die innerhalb der Lam. elast. int. liegen, in verschiedenen Richtungen verlaufende feine elastische Fasern beobachten, welche in späteren Versuchsstadien konzentrisch zur Gefäßwand gelegene elastische Membranen bilden. Zu derselben Zeit erscheinen unter den Zellen der neugebildeten Bindegewebsschicht Muskelzellen in bedeutender Anzahl, die sich durch amitotische Teilung vermehren. Die Muskelzellen der Muskularis teilen sich auch amitotisch.

Auf diese Weise entwickelt sich im Lumen der überpflanzten Arterie bei Versuchsdauer von 2 Wochen bis zu 1 Monat eine neue muskulös-

elastische Schicht, deren Bildung kaum mit dem Hineinwachsen von Granulationsgewebe in Verbindung zu bringen ist.

Der zweite Umstand wäre die Beobachtung, daß das ins Lumen der überpflanzten, unterbundenen Arterie hineinwachsende Granulationsgewebe die Atrophie und des transplantierten Stückchens fördert. Das Hineinwachsen von Granulationsgewebe in das Lumen der unterbundenen Arterie beginnt nach meinen Versuchsergebnissen nach 1 Monat. Bis zu diesem Zeitpunkt verlaufen alle Veränderungen, sowohl in der Gefäßwand wie auch im Lumen der Arterie nach demselben Typus wie in den Versuchen der ersten Reihe.

Innerhalb der Lam. elast. int. entwickelt sich, wie schon erwähnt, eine muskulös-elastische Schicht, die den Arterienkanal verengerte, jedoch niemals verödete. Eine Atrophie des Muskularis ließ sich bei dieser Versuchsdauer nicht feststellen.

Bei der Versuchsdauer über 1 Monat trat Verödung des Kanals der überpflanzten Arterie durch Hineinwachsen von Granulationsgewebe aus der Umgegend der Unterbindungen ein und erst von diesem Augenblick an ließ sich schnell vorwärts schreitende Atrophie und Aufsaugung des Stückchens beobachten.

Zu Ende des zweiten Monats fand sich nur ein kleines, der Dickdarmwand angeklebtes Stückchen von Gewebe vor, das spärliche Muskelzellen und Stückchen von elastischen Fasern enthielt und in dem der Bau der Gefäßwand völlig vermißt wurde.

Auf Grund dieser Beobachtung ist anzunehmen, daß das in das Arterienlumen hineinwachsende Granulationsgewebe nicht das Material zur Entwicklung der muskulös-elastischen Schicht im Inneren der Arterie bietet, sondern im Gegenteil die schnell fortschreitende Atrophie des überpflanzten Stückchens fördert.

Schlußfolgerungen.

1. Bei allen Veränderungen, die im Inneren des an 2 Stellen unterbundenen Abschnittes der Art. carotis des Kaninchens vor sich gehen, gehört der Endothelzelle die Hauptrolle.

2. Die Endothelzellen lösen sich in das Lumen der unterbundenen Arterie ab, vermehren sich hier, wachsen in isoliertem Zustande nach dem Typus des Explantats und wandeln weiterhin bald in der Richtung der Fibroblasten, bald in der Richtung der Histiocyten und Makrophagen, bald in der Richtung von Zellen, die sich gestaltlich nicht im geringsten von Hämcytoblasten unterscheiden, um.

3. Zwischen dem 8. bis 28. Versuchstage läßt sich im Lumen des doppelt unterbundenen Arterienabschnittes vollständige Hämatopoese beobachten, nämlich Myelo-Erythropoese und Megakaryocytose. Der

ganze Vorgang der Hämatopoese verläuft ausschließlich intravaskulär und autochthon.

4. Bei der Entwicklung zu Fibroblasten bilden die Endothelzellen innerhalb der Lam. elast. int. eine neue Bindegewebsschicht, die sich in späteren Versuchsstadien in eine muskulös-elastische verwandelt (Arteriom der Arterie). Die elastischen Fasern und Muskelzellen dieser neugebildeten Schicht entwickeln sich voraussichtlich unter Beteiligung der aus dem Endothel differenzierten Fibroblasten.

5. Das im Schrifttum beschriebene Bild des „Kavernoms des Thrombus“ kann in den Versuchen mit doppelter Unterbindung bei völligem Fehlen eines Thrombus im Gefäßlumen auftreten und ist das Ergebnis einer eigenartigen Endothelwucherung.

6. In den Versuchen mit Überpflanzung von unterbundenem Arterienstückchen in die Bauchhöhle verlief die Reaktion des Endothels nach demselben Typus wie in den Versuchen ohne Transplantation, mit Bildung von Histiocyten und myeloiden Zellen. Im Inneren der überpflanzten Arterie entwickelte sich gleichfalls eine muskulös-elastische Schicht, wobei die Regeneration der Muskelzellen sogar stärker ausgesprochen war. Ins Lumen der unterbundenen Arterie bei diesen Versuchen hineinwachsendes Granulationsgewebe verursacht schnell fortschreitende Atrophie und Aufsaugung des ausgepflanzten Stückchens und nimmt nicht teil an der Bildung der muskulös-elastischen Schicht.

Schrifttum.

- Andriewitsch*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1901 (russ.). — *Anitschkow*, Beitr. path. Anat. **59** (1914); **70** (1922). — *Aschoff*, Beih. z. Med. Klin. **1914**, H. 1. — *Burdach*, Virchows Arch. **100** (1885). — *Baumgarten*, Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase usw. München 1925. — *Beitzke*, Charité-Ann. **34** (1910). — *Benda*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Henke-Lubarsch **2** (1924). — *Beneke*, Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie **2 II**, Kap. 6. — *Binet et Verne*, Presse méd. **1925**, Nr 46. — *Bloom*, Zbl. Path. **40**, Nr 1/2 (1927). — *Boether*, Beitr. path. Anat. **2** (1887). — *Borchard*, Virchows Arch. **259**, H. 2. — *Borst*, Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie **1**. — *Borst und Enderlen*, Dtsch. Z. Chir. **99** (1909). — *Böshagen*, Z. Geburtsh. **53** (1904). — *Bubnoff*, Virchows Arch. **44** (1868). — *Büngler*, W., Verh. dtsh. path. Ges., XXII. Tagung, Danzig **1927**. — *Chlopin*, Arch. exper. Zellforschg **1** (1925). — *Cohnheim*, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin 1882. — *Dobrowolskaja-Sawadskaja*, Lyon chir. **1924**, 594. — *Durante*, Med. Jb. **1871**, zit. nach *Baumgarten*. — *Emmerich*, Frankf. Z. Path. **10** (1912). — *Fabris*, Virchows Arch. **165** (1901). — *Falk*, Virchows Arch. **68**, H. 2. — *B. Fischer-Wasels*, B., Klin. Wschr. **1928**, 2038 u. 2085. — *Hart*, Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 48. — *Herzog, G.*, Beitr. path. Anat. **61**, H. 2 (1915). — *Herzog*, Klin. Wschr. **1923**, Nr 15—16. — *Hesse, M.*, Virchows Arch. **59**, H. 1/2 (1928). — *Heubner*, Dieluetischen Erkrankungen der Hirnarterien. Leipzig 1874. — *Heukind und Thoma*, Virchows Arch. **109** (1887). — *Heyde, M.*, Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **5** (1906); zit. nach *Baumgarten*. — *Hoff, F.*, Virchows Arch. **260** (1925) — *Krkh.forschg* **4**, H. 2

(1927). — Hueck, Münch. med. Wschr. **1922**, 1325. — Jassinowsky, Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — Jores, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von Henke-Lubarsch **2** (1924). — Kon und Karaki, Virchows Arch. **191** (1908). — Lange, Virchows Arch. **106** (1909). — Lewin, O., Virchows Arch., im Druck. — Malkoff, Beitr. path. Anat. **25** (1899). — Malyschew, Virchows Arch. **259**, H. 2. — Mandelstamm und L. Kryloff, Z. exper. Med. **60**, H. 1/2 (1928); **62**, H. 3/4 (1928). — Marchand, Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart 1901 — Beitr. path. Anat. **4** (1899) — Arch. ital. di Ematol. e Sierol. **5** (1924). — Maximow, Klin. Wschr. **1925**, Nr 31 und **1926**, Nr 47 — Arch. exper. Zellforschg **4** (1927) — Arch. mikrosk. Anat. **73** (1909) — Fol. haemat. (Lpz.) **8** (1909) — Beitr. path. Anat. **41** (1907) — Handbuch der Histologie (russ.) **1924** — J. inf. Dis. **37**, 418 (1925); zit. nach Timoffejewsky. — Merkel, Habilitationsschrift Erlangen 1908. — Mjassojedoff, Fol. haemat. (Lpz.) **32**, H. 4 (1926). — Möllendorff, Münch. med. Wschr. **1926**, Nr. 4 u 40 — Z. Zellforschg **6**, H. 1/2 (1927). — Muscatello, Mem. del Inst. Lomb. d. Sc. e Let. **19**, Ser. III. F. **11** (Milano 1911). — Oeller, Krxh.forschg **1** (1925) — Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 41 u. **1924**, Nr 11. — Orth, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie **1** (1887). — Pankow, Arch. Gynäk. **80** (1907). — Peckelharing, Beitr. path. Anat. **8** (1890). — Petroff, J. R., Beitr. path. Anat. **71** (1922). — Pflitzer, Virchows Arch. **77** (1879). — Pick, Z. f. Heilk. **6** (1886) — Virchows Arch. **197** (1908). — Raab, Virchows Arch. **75** (1879). — Ranke, Beitr. path. Anat. **73** (1925) u. **75** (1926). — Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig **1886**, 1531. — Ritter, A., Über die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthrombose. Jena 1926. — Rizor, Inaug.-Diss. Tübingen 1903. — Rosental, Z. Immun.forschg **31** (1921). — Schilling, Z. klin. Med. **58** (1910) — Virchows Arch. **196** (1909). — Senftleben, Virchows Arch. **44** (1868). — Siegmund, H., Münch. med. Wschr. **71**, Nr 1 (1928) — Z. exper. Med. **50** (1926) — Verh. dtsch. path. Ges., 19. Tagung **1923**; 20. Tagung **1925** — Klin. Wschr. **1922**. — Smith, zit. nach Borst und Enderlen, s. d. — Sohma, Arch. Gynäk. **84**, 162 (1908). — Socoloff, Beitr. path. Anat. **14** (1883) — Ssolowiew, Virchows Arch. **261**, H. 1 (1926). — Ssysojew, Virchows Arch. **259** (1926) u. **250**, H. 1/2 — Verh. d. Petersb. path. Ges. **1920** (russ.) — Arb. d. Inst. med. Wiss. Leningrad **1928**, H. 3 (russ.). — Stroganoff, Arch. de Physiol. **3** (1876). — Sumikawa, Beitr. path. Anat. **34** (1903). — Timoffejewsky und Benewolenskaja, Virchows Arch. **264**, H. 3 u. **268**, H. 3. — Torhorst, Beitr. path. Anat. **46** (1904). — Toro und Husell, Klin. Wschr. **1928**, Nr 24; ref. Arztverein Debreczin, März 1928. — Tschaschin, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1913 (russ.) — Fol. haemat. (Lpz.) **17** (1917). — Verse, Beitr. path. Anat. **48** (1910). — Westphalen, Virchows Arch. **106** (1886). — Zawarzin, Z. mikrosk.-anat. Forschg **6**, H. 3/4 (1926). — Zzatz-Schwarz, Rev. Gynec. (port.) **7** (1903).