

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München. — Vorstand: Geh. Rat Prof. Dr. *Max Borst*.)

Bemerkungen zu Eben J. Careys Arbeit über die Möglichkeit glatte Muskulatur auf experimentellem Wege in quergestreifte zu verwandeln.

Von

Dr. Hans Schwarz-Karsten.

(Eingegangen am 10. Juni 1929.)

Im Jahre 1921 erschien eine Arbeit *Eben J. Careys*, in der er mitteilte, es sei ihm auf experimentellem Wege gelungen, die glatte Muskulatur der Blase eines 4 Wochen alten Hundes in quergestreifte zu verwandeln. Dieser Arbeit folgten im Jahre 1924 Mitteilungen über weitere gelungene Versuche an noch 5 jungen Hunden. *Carey* ging in der Weise vor, daß er in die Blase oberhalb der Symphyse eine verschließbare Metallkanüle einnähte. Durch diese leitete er mittels eines Schlauches aus einem erhöht aufgestellten größerem Gefäß Flüssigkeit (Borsäure oder physiologische Kochsalzlösung) in die Blase. Ein Zurückfließen in das Gefäß wurde durch ein Ventil zwischen diesem und der Kanüle verhindert, so daß die infolge des hohen Druckes in die Blase einströmende Flüssigkeit durch Zusammenziehungen derselben durch die Harnröhre entleert werden mußte. Durch diese Anordnung sollten ähnliche Bedingungen geschaffen werden, wie sie im arbeitenden Herzen bestehen. Durch allmähliche Steigerung des Druckes durch Höherstellen des Gefäßes und immer längere Ausdehnung der Versuchsdauer gelang es *Carey* bei seinen täglichen Spülungen immer größere Flüssigkeitsmengen durch die Blase zu leiten. Die Entleerung geschah durch Kontraktionen der Blase, die immer häufiger in der Minute erfolgten und schließlich stellte sich eine rhythmische Aktion derselben ein, so daß eine Arbeitsweise entstand, die der des Herzmuskels ähnelte. Die optimale Leistung der Blase war dabei 65—75 Zusammenziehungen in der Minute, bei Nachlassen des Druckes und Ermüdung der Blase ließ die Häufigkeit nach.

Carey glaubte so den funktionellen Reiz nachahmen zu können, der seiner Meinung nach in dem undifferenzierten Syncytium der embryonalen Herzanlage die quergestreiften Fibrillen entstehen läßt. Er fand auch bei der mikroskopischen Untersuchung seiner Tiere entweder die

gesamte oder einen Teil der glatten Blasenmuskulatur in quergestreifte verwandelt. Ein Erfolg, der aber doch hätte sehr überraschen müssen, da es sich ja hier nicht um die weitere Differenzierung embryonaler Zellen, sondern um die Umgestaltung völlig ausgebildeter, reifer Gewebszellen handelte, wie es die glatten Muskelzellen sind, deren scharf ausgeprägter Bau sich noch in anderen Punkten als in der Querstreifung von Herz- und Skelettmuskel wohl unterscheidet.

Ich habe nun von Herrn Geheimrat *Borst* den Auftrag erhalten, den Versuch zu machen, durch Nachahmung dieser Experimente das gleiche Resultat zu erzielen, ein Versuch, der, wie hier gleich vorweggenommen sei, nicht gelungen ist. Ich experimentierte mit 2 Hunden, zuerst einer Hündin (*Carey* hatte nur weibliche Tiere verwendet) und dann mit einem männlichen Hund, beide im Alter von etwa 12 Wochen. Die Kanüle wurde in der von *Carey* angegebenen Weise eingenäht. Herr Dr. *Königsdörffer* hatte die Freundlichkeit, die Operation auszuführen. Nach erfolgter Einheilung wurde mit den Spülungen begonnen. Auch hier war die Vorrichtung ähnlich der von *Carey*, nur verzichtete ich auf den Manometer und die von ihm vorgenommene graphische Registrierung der Blasentätigkeit. Die beiden folgenden Tabellen geben Aufschluß über die von den Blasen geleistete Arbeit.

Tabelle 1. *Hündin.*

Datum	Flüssigkeitsmenge	Spüldauer
3. VII. 1928	50 ccm	15 Min. durchschn.
4. VII. 1928	100 „	15 „ „
5. VII. 1928	100 „	15 „ „
6. VII. 1928	100 „	15 „ „
7. VII. 1928	125 „	15 „ „
8. VII. 1928	—	15 „ „
9. VII. 1928	200 ccm	15 „ „
10. VII. 1928	200 „	15 „ „
11. VII. 1928	200 „	30 „
12. VII. 1928	220 „	25 „
13. VII. 1928	250 „	20 „
14. VII. 1928	450 „	20 „
15. VII. 1928	550 „	30 „
16. VII. 1928	650 „	30 „
17. VII. 1928	1000 „	20 „
18. VII. 1928	1000 „	20 „
19. VII. 1928	1000 „	50 „
20. VII. 1928	1100 „	30 „
21. VII. 1928	1200 „	30 „
22. VII. 1928	—	—
23. VII. 1928	1600 ccm	40 Min.
24. VII. 1928	1700 „	50 „
25. VII. 1928	2000 „	50 „
26. VII. 1928	2300 „	55 „
27. VII. 1928	3000 „	45 „

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Datum	Flüssigkeitsmenge	Spüldauer
28. VII. 1928	3000 ccm	55 Min.
29. VII. 1928	—	—
30. VII. 1928	3900 „	70 Min.
31. VII. 1928	4500 „	75 „
1. VIII. 1928	5000 „	85 „
2. VIII. 1928	4500 „	90 „
3. VIII. 1928	5000 „	80 „
4. VIII. 1928	4000 „	75 „
5. VIII. 1928	—	—
6. VIII. 1928	Tötung des Tieres.	

Tabelle 2. *Hund männlich.*

24. X. 1928	3 Entleerungen	
25. bis 28. X. 1928	Pause, da die Kanüle noch nicht genügend eingeheilt schien	
29. X. 1928	3 Entleerungen zu etwa 4 ccm	
31. X. 1928	etwa 25 ccm	20 Min.
2. XI. 1928	100 ccm	20 „
3. XI. 1928	150 „	20 „
4. XI. 1928	—	—
5. XI. 1928	150 ccm	20 Min.
6. XI. 1928	200 „	25 „
7. XI. 1928	200 „	25 „
8. XI. 1928	300 „	25 „
9. XI. 1928	—	—
10. XI. 1928	200 ccm	25 Min.
11. XI. 1928	—	—
12. XI. 1928	300 ccm	30 Min.
13. bis 18. XI. 1928	Pause siehe unten!	
19. XI. 1928	200 ccm	30 Min.
20. XI. 1928	250 „	30 „
21. XI. 1928	500 „	40 „
22. XI. 1928	550 „	40 „
23. XI. 1928	—	—
24. XI. 1928	550 ccm	40 Min.
25. XI. 1928	—	—
26. XI. 1928	650 ccm	35 Min.
27. XI. 1928	800 „	40 „
28. XI. 1928	400 „	25 „
29. XI. 1928	900 „	60 „
30. XI. 1928	1000 „	40 „
1. XII. 1928	1500 „	35 „
2. XII. 1928	—	—
3. XII. 1928	2000 „	60 Min.
4. XII. 1928	2000 „	65 „
5. XII. 1928	1900 „	40 „
6. XII. 1928	2800 „	50 „
7. XII. 1928	3250 „	75 „
8. XII. 1928	—	—
9. XII. 1928	—	—

Tabelle 2 (Fortsetzung).

10. XII. 1928	2500 ccm	90 Min.
11. XII. 1928	3000 „	75 „
12. XII. 1928	2900 „	1 St. 45 Min.
13. XII. 1928	3500 „	2 „
14. XII. 1928	—	—
15. XII. 1928	2500 ccm	1 St.
16. XII. 1928	—	—
17. XII. 1928	3500 ccm	2 St.
18. XII. 1928	4700 „	2 „
19. XII. 1928	3600 „	2 „
20. XII. 1928	5000 „	1 „ 15 Min.
21. XII. 1928	4500 „	2 „
22. XII. 1928	5700 „	2 „ 15 Min.
23. XII. 1928	—	—
24. XII. 1928	5200 ccm	2 St. 30 Min.
25. XII. 1928	—	—
26. XII. 1928	—	—
27. XII. 1928	5000 ccm	2 St. 30 Min.
28. XII. 1928	4800 „	1 „ 45 „
29. XII. 1928	6000 „	3 „
31. XII. 1928	4750 „	2 „
1. I. 1929	Tötung des Tieres.	

Was Frequenz und Größe der Entleerungen anbelangt, so arbeitete die Blase beim ersten Versuch erst in der letzten Woche ziemlich regelmäßig, mitunter fast rhythmisch mit 2—3 Zusammenziehungen in der Minute und Entleerungen von 20—30 ccm. Gegen Ende der einzelnen Spülungen arbeitete sie offenbar infolge eingetretener Ermüdung unregelmäßiger; auch traten oft gehäufte kleinere Entleerungen ein. Auch ich konnte bei sinkendem Druck Nachlassen der Frequenz beobachten.

Beim zweiten Versuch gingen die Spülungen infolge des höheren Widerstandes in der langen männlichen Harnröhre langsamer vonstatten. Die Flüssigkeitsmenge mußte langsamer gesteigert werden und die Durchleitungszeit war eine längere, was alles aus der obigen Tabelle zu entnehmen ist. Die Aktion war sowohl in bezug auf Frequenz als auch auf die Größe der einzelnen Entleerungen viel unregelmäßiger als beim ersten Versuch. Und zwar erfolgten in den ersten Wochen 2—3 kleinere Entleerungen von je 5—10 ccm Flüssigkeit in der Minute. Im weiteren Verlauf des Versuches stieg ihr Volumen auf durchschnittlich 20 ccm, während die Frequenz am Anfang jeder Spülung etwa 20 in der Minute betrug, um im weiteren Verlauf derselben auf durchschnittlich 14 und schließlich 9 in der Minute zu sinken. Auch hier gab es dazwischen mitunter gehäufte, tropfenweise Entleerungen. Eine wirkliche rhythmische Tätigkeit konnte nicht erzielt werden.

Ich hatte mich infolge des negativen Ausfalles des Experimentse an einer Hündin entschlossen, den zweiten Versuch mit einem *männlichen*

Tier zu machen, da ich hoffte, durch die in diesem Fall erforderliche höhere Arbeitsleistung bei den Entleerungen die Muskulatur der Blase eher im gewünschten Sinne beeinflussen zu können. Ich dehnte außerdem den Versuch länger aus.

Die eingetretene längere Pause wurde dadurch verursacht, daß die für die dicken Bauchdecken des männlichen Hundes etwas zu kurz bemessene Kanüle eines Tages in die Tiefe zwischen die Muskulatur geschlüpft war und wieder herausgeholt werden mußte. Erst nach erfolgter neuerlicher Einheilung konnte weiter gespült werden. Ganz glatt war übrigens die Verheilung hier nie. Die Wunde blieb stets etwas offen, sezernierte und auch der Harn war mitunter etwas trübe.

Vergleichen wir nun die eigenen Versuche mit denen *Careys*. In seinen (wenigstens mir bekannten) Arbeiten hat er nur seinen ersten Versuch genauer beschrieben und noch einen von seinen späteren. Der erste stellt nun freilich an Dauer der einzelnen Spülungen und an gespülter Flüssigkeitsmenge ein Höchstmaß dar, an das meine Versuche nicht heranreichen. Nach allmählichem Ansteigen zu einer Flüssigkeitsmenge von etwa 5 l wurde in der vorletzten Woche bis 15 l angestiegen und in der letzten Woche Mengen von 35–50 l erreicht. Die letzte längste Spülung dauerte 10 Stunden. Der ganze Versuch lief 7 Wochen. Die Dauer des zweiten Versuches — 3 Wochen — bezeichnet *Carey* selbst als ein Minimum. (Es handelte sich um einen 8 Wochen alten Hund.) Davon wurde die erste Woche nicht gespült (Zeit bis zur Einheilung der Kanüle), dann wurde 9 Tage bis zu einer Menge von 4000 ccm und einer Zeitdauer von $1\frac{3}{4}$ Stunden ansteigend gespült, und erst in den letzten 6 Tagen kamen so ungeheure Mengen wie bei seinem ersten Versuch in Anwendung. (Und zwar: 15 l 3 Stunden, 30 l 5 Stunden, 66 l 8 Stunden 3×10 l.) Hier ergab die histologische Untersuchung nur im Fundus Querstreifung, die übrige Muskulatur war degeneriert.

Ich bin nun bei meinen Versuchen zwar nur zu einer Menge von 5000 bzw. 6000 ccm gelangt, spülte aber dafür $4\frac{1}{2}$ bzw. 7 Wochen, ohne daß eine Veränderung in der Muskulatur entstand. Daß nur diese wenige Tage dauernde starke Durchspülung der Blase, die *Careys* Versuch von 3 Wochen Dauer vor den meinen voraus hat, eine so tiefgreifende Umwandlung der Muskulatur erzielen könnte, erscheint doch unwahrscheinlich.

Bei Versuch 1 ergab die Sektion nur im Bereiche der Kanüle eine sicher erkennbare, nicht sehr starke Hypertrophie der Blasenwand, in dieser Gegend war auch die Schleimhaut etwas ödematös. Am übrigen Urogenitale fand sich nichts Bemerkenswertes. In einem frischen Zupfpräparat waren nur typische Epithelien und glatte Muskelfasern zu sehen. In beiden fielen reichlich gelbliche Granula auf.

Die Blase wurde teils in Zenker, teils in Formol fixiert, in Paraffin eingebettet, die Schnitte aus dem hypertrophischen Bereich mit Häm.-Eosin und nach Van-Gieson gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung ergab bei normalem Epithel im dem etwas gelockerten Bindegewebe der Schleimhaut etwas reichlicher weiße Blutkörperchen und gut gefüllte Blutgefäße. An den Zellen der hypertrophischen Muscularis ist an Längsschnitten die Fibrillierung sehr deutlich wahrzunehmen, an Querschnitten sieht man teils homogene, teils feingefelderte Fasern und an manchen Fasern Schrumpfungsbilder. Von einer Querstreifung oder etwas dem ähnlichen kann nichts wahrgenommen werden, außer dem vereinzelt Auftreten eines Befundes, der damit verwechselt werden könnte. Da er sich bei der zweiten Blase in viel stärkerem Maße findet, soll er *dort* besprochen werden.

An dieser, der Blase des zweiten Hundes, zeigte sich nun die gesamte Muscularis hypertrophiert. Nur an der Vorderwand oberhalb der Kanüle war ein Stück verhältnismäßig dünn geblieben, ja machte fast den Eindruck einer Verdünnung (Atrophie?). In der Nähe der Kanüle trug die Schleimhaut ein feinzottiges kleines Papillom. An Harnleiter und Niere kein besonderer Befund. Die Blase wurde in Zenker fixiert. Paraffinschnitte aus allen ihren Teilen in großer Anzahl hergestellt, mit Häm.-Eosin, nach Van-Gieson und Mallory gefärbt. Das mikroskopische Bild zeigt eine stellenweise gelockerte, ziemlich zellreiche Schleimhaut, in ihr kleine Leukocytenherde und zahlreiche kleine, blutgefüllte Gefäße; in dem sonst normalen Epithel zahlreich durchwandernde weiße Blutkörperchen, an den obengenannten Stellen ein Papillom mit reichlichen, prall gefüllten Gefäßen in seinen teils kurzen, teils schlanken verzweigten Zotten. Auch in der Muscularis sind kleine Leukocytenherde zu sehen. Die Gefäße überall prall gefüllt. Die Muskulatur selber zeigt die schon makroskopisch sichtbare Hypertrophie. Auch hier ist die Längsfibrillierung meist sehr deutlich zu sehen. Bei Betrachtung mit etwa 400facher Vergrößerung sieht man nun an vielen Stellen der Muskulatur eine Reihe von Veränderungen, die auf den ersten Blick vielleicht eine Querstreifung vortäuschen könnten. Doch fällt schon bei dieser Vergrößerung ihre unregelmäßige Verteilung und Anordnung auf. Bei noch stärkerer Vergrößerung (Immersion) aber erweist es sich, daß keine echte Querstreifung vorliegt. Es handelt sich um Bilder, die durch Schrumpfung und spiralige Aufwindung von Fasern vorgetäuscht werden, an anderen Stellen um Zerklüftungen des Protoplasmas¹; an wieder anderen Stellen scheinen feinste ausgefranzte Fäserchen aus anderen Muskeln oder des bindegewebigen Interstitiums quer über oder unter der Muskelfaser zu liegen. Alle diese genannten

¹ Besonders dicht fand ich solche Zerklüftungen auch an der Blasenmuskulatur eines erwachsenen normalen Hundes.

Veränderungen, besonders die beiden ersten, können eine Querstreifung vortäuschen. Es ist daher immerhin denkbar, daß *Carey* von einer von ihnen irregeführt wurde. Bedauerlich ist es auch, daß von für die Photographie so dankbaren Objekten, wie es Muskelquerstreifungen sind, nur undeutliche, schwach vergrößerte Übersichtsbilder in *Careys* Arbeiten gebracht werden, aus denen sich nichts Sicheres entnehmen läßt. Es ist insbesondere nicht ausgeschlossen, daß die zuerst genannte und am häufigsten zu beobachtende Schlängelung und Schrumpfung der Fasern von einem Abreißen derselben herrührt und dieses wieder eine Folge der übermäßigen Belastung durch die Spülungen ist. An diesen Fasern ist auch aus der Form ihrer Kerne eine Stauchung derselben zu erkennen. Wo die Schlängelung und Schrumpfung nicht so stark ausgeprägt ist, erscheint diese Art „Querstreifung“ nur schräg gestellt. Die obigen Erklärungen dürften wohl für alle in meinen Präparaten zur Erscheinung kommenden „Pseudoquerstreifungen“ ausreichen, alle sind sie ziemlich unregelmäßig angeordnet, oft nicht quer sondern schräg gestellt, nirgends zeigt sich die geometrische Gleichmäßigkeit, Feinheit und Schärfe, die die Bilder von Herz- und Skelettmuskel auszeichnen. Auch die Untersuchung mit polarisiertem Lichte zeigt nur die an und für sich schwache Doppelbrechung der glatten Muskelfasern, ohne daß alle diese obengenannten scheinbaren Querstreifungen irgendwie in Erscheinung treten.

Bei Querschnitten sieht man an vielen Fasern die schon bei Blase 1 beschriebene Felderung. An schrägen Schnitten kann auch sie mitunter den Eindruck grober Querstreifung machen. Die stellenweise auch reichlich anzutreffenden Kontraktionsknoten sind schon zu breit, um zu Verwechslungen Anlaß geben zu können.

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß bei meinen Versuchen eine Umwandlung der glatten in quergestreifte Muskeln nicht erfolgte. Es finden sich auch keine Bilder, die selbst bloß auf eine eben erst beginnende Entstehung der letzteren hindeuten würden.

Am Schlusse möchte ich noch Herrn Geheimrat Prof. *Borst* für die bei dieser Arbeit gewährte Unterstützung und Anregung bestens danken ebenso Herrn Prof. *Rabl*, mit dessen gütiger Erlaubnis ich die Arbeit am Histologischen Institut der Universität Graz beenden konnte.

Schrifttum.

Carey, E. J., Amer. J. Physiol. **58** (1921) — Amer. J. Anat. **29** (1921); **32** (1924).