

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck]).

Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus.

II. Mitteilung.

Das subakut-chronische Stadium des Zellknötchens.

Von
F. Klinge.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Mai 1930.)

Zweck der vorliegenden Mitteilung ist, zu zeigen, daß das rheumatische Granulom, das Rheumaknötchen, nicht *das* anatomische Substrat des Gelenkrheumatismus schlechthin ist, sondern nur eine, freilich sehr bedeutsame, Phase im Werdegang der rheumatischen Gewebsveränderungen. Es soll dargelegt werden, daß das Zellknötchen sich erst sekundär aus dem früher beschriebenen Frühinfiltrat des Bindegewebes und der Muskulatur bildet und sein Entwicklungsgang verfolgt werden.

Es ist früher ausgeführt, daß in den ersten Wochen des offenkundigen Rheumatismus im Bindegewebe eine fibrinoide Aufquellung der Grundsubstanz mit Dissoziation der Fibrillen zu beobachten ist, und daß die Bindegewebszellen in den frühesten Herden klein, geschrumpft, wie zusammengesunken (Wasserverlust) sind, zum Teil auch von der fibrinoiden Verquellungsmasse überdeckt und in geringem Umfange wohl auch zugrundegegangen sind. Erst nach der zweiten Woche ändert sich das Bild der Fibrocyten der betroffenen Bindegewebsherde. Es ist schon darauf hingewiesen, daß zu dieser Zeit am Rand der verquollenen Herde, aber auch in ihrer Mitte, erst einzelne, dann reichlich Bindegewebszellen auftreten, von der Größe und Form der einfachen Bindegewebszelle über hypertrophische Formen bis zur bekannten Riesenzelle. In dem zuletzt beschriebenen Fall eines 3 Wochen alten Gelenkrheumatismus wurde schon in einzelnen Herden ein beträchtlicher Zellwall gefunden.

Untersucht man nun Fälle mit einer Vorgeschichte von mehreren Wochen, so ist das Bild ein ganz anderes: es liegt das rheumatische Granulom vor, das im Aufbau seiner Zellen zu bekannt ist, um es näher zu besprechen. Dagegen *nicht* so bekannt ist das Verhalten der faserigen

Bestandteile des Bindegewebes im Bereich des Granuloms. Man spricht von Nekrose des Granuloms und Fibrinexsudation, ohne die Bindegewebsfasern zu berücksichtigen. Dadurch könnte eine Vorstellung von der Natur des rheumatischen Knötchens entstehen, die nicht den Tatsachen entspricht. *Dem rheumatischen Prozeß in den Geweben liegt nicht ein Zellknötchen mit sekundärer Nekrose zugrunde, sondern eine fibrinoide Verquellung (Nekrose, wenn man will) der Grundsubstanz mit primärer Schädigung der Bindegewebszellen und erst sekundären Wucherungserscheinungen*, Befunde, die man als Resorptionsleistungen der Mesenchymzelle deuten kann. Dazu veranlassen neben allgemein-pathologischen Erwägungen besonders auch die Befunde von zelliger Resorption der im Stadium des Frühinfiltrats geschädigten Muskelzellen.

Wir wollen, um diese Behauptungen zu beweisen, wieder *einen* typischen Fall des granulomatösen Stadiums herausnehmen, und die Befunde an denselben Geweben und Organen in der gleichen Reihenfolge festlegen, wie wir es von den Fällen des Frühinfiltrats getan haben. Die technische Bearbeitung ist wieder die gleiche wie früher. Es ist ein Fall ausgewählt, der bald nach dem Tode mit Formol im ganzen eingespritzt wurde, so daß die Gewebe in bestem Fixierungszustand sind.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte der Medizinischen Klinik (Prof. Morawitz).

O. P., 19 Jahre, Buchbinder. — Aufgenommen am 27. 8. 28. Entlassen am 11. 10. 28. Wiederaufnahme am 27. 12. 28 -wegen neuer Schmerzen. Gestorben 12. 3. 29.

Familienvorgeschichte o. B. — Als Kind Masern, sonst früher nie krank gewesen. 1926 akuter Gelenkrheumatismus; damals wurde schon ein Herzfehler festgestellt. Seitdem bis Beginn der jetzigen Erkrankung keinerlei Beschwerden. Kein Alkohol- und Nicotinmißbrauch. Infect. ven. verneint.

Jetzige Beschwerden (28. 8. 28): seit etwa 5 Wochen Schmerzen in Finger-, Schulter- und Fußgelenken.

Befund: Mäßiger E.Z. — Zunge feucht, etwas belegt. Tonsillen vergrößert, zerklüftet. Herz: etwas nach links verbreitert. Systolisches Geräusch über der Spitze, das auch über dem ganzen Herzen zu hören ist. Spitzenstoß etwas hebend, außerhalb der Mammillarlinie. — Knie- und Ellenbogengelenke verdickt, bei Berührung schmerzhaft. Bewegungen in allen Gelenken möglich. Finger- und Fußgelenke sehr schmerzhaft. — Reflexe: o. B. — Harn: vereinzelt Leukocyten und Erythrocyten. — Temperatur am 27. 8. 28 rectal: 38,9. Temperatur sinkt schnell ab. Salicylbehandlung, Sandbad, Höhensonne. Bis zur Entlassung am 11. 10. 28 kein Fieber. Am 11. 10. 28 nur noch die Finger etwas schmerzhaft.

29. 12. 28 Wiederaufnahme: am 19. 12. mit Stechen auf der Brust, Fieber, Husten, Atembeschwerden und Auswurf erkrankt, gleichzeitig wieder Rheumatismus in beiden Knie- und Fußgelenken. Kurzatmig.

Herz: systolisches und diastolisches Geräusch über der Spitze. Verbreiterung. Lautes perikarditisches Reiben. Puls regelmäßig, beschleunigt, klein. Leber: druckschmerzhaft, 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. 4. 2. Ödeme. 20. 2. Unregelmäßige Herzaktion. 27. 2. Ascites. 4. 3. blutiger Auswurf. Temperatur vom 27. 12. 28 ab: anfangs schwankend zwischen 37,5° und 37°; vom 11. 1. 29 ab annähernd normal (um 37°).

Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

538/29. O. P., 19 Jahre, Buchbinder. Diagnose (Formolinjektion: in Vena subclav. dextra, V. fem. dextra, A. mesent.): Rezidivierende Endocarditis ulcerosa und verrucosa der Mitralis, geringer an der Aorta. Chronische Myo- und Perikarditis (rheumatisch). Chronische Perihepatitis. Hypertrophie und Erweiterung aller Herzabschnitte. Chronische Stauungshyperämie. Atrophie und Induration der inneren Organe. Anasarka, Ascites (5 Liter), Hydrothorax (rechts 1400, links 300 ccm). *Meckelsches* Divertikel.

Herz: beide Blätter des Herzbeutels vollständig verwachsen. Das Gewebe teils sulzig gequollen, teils in dünner Schicht derb, grauweißlich. Das Herz sehr groß. Die rechten Herzhöhlen stark erweitert und verdickt in der Wandung, ebenso der linke Vorhof. Rechte Kammer weniger erweitert, dagegen stark verdickt. In den Herzhöhlen flüssiges Blut und Leichengerinnsel, ebenso in der A. pulm.

Endokard glatt und glänzend. Am Schließungsrand der Aorta derbe, fest anhaftende, warzenartige Auflagerungen. Sehnenfäden der Mitralis

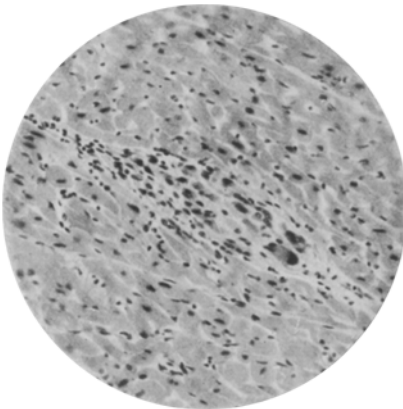


Abb. 1. Spindelförmiges Granulom des Herzmuskels.

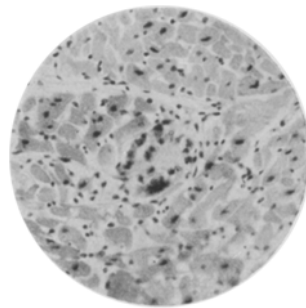


Abb. 2. Ähnlicher Knoten wie Abb. 1 im Querschnitt.

verkürzt und verdickt. Schließungsränder narbig und verengt, verdickt, mit teils fest anhaftenden verrukösen Erhebungen und teils geschwürigem Zerfall des Klappenrandes. Herzohren frei von Thromben. Foramen ovale ohne Schließungsmembran, weit offen. Kranzgefäße zartwandig. Im Myokard kleinste grauweißliche Pünktchen sichtbar.

Kniegelenke enthalten nur wenig schleimige Flüssigkeit. Synovia feinkörnig verdickt. Knorpel o. B.

Herz.

Linke Kammer an manchen Stellen übersät von typischen Granulomen des Zwischengewebes, unter dem Endokard, mitten in der Kammer und im Herzbeutel. Form der Herde meist spindelig, im Querschnitt kreisförmig oder oval. Wir können uns nicht mit der Beschreibung der bekannten Bilder bei den gewöhnlichen Färbungen aufhalten; Abb. 1 und 2 sollen als Unterlage dienen, daß die zu beschreibende Faserfärbung auch wirklich an charakteristischen Knötchen gemacht wurde. Es wurde so vorgegangen, daß immer aus einer Reihe die verschiedenen Färbungen an aufeinanderfolgenden Schnitten gemacht

wurden, so daß die serienmäßige Rekonstruktion ein genaues Bild gibt. Erwähnt mag noch werden, daß die großen Zellen des Granuloms alle die Methylgrünpyroninreaktion geben und daß — in den einzelnen Knoten wechselnd — „Fibrin“ färberisch nachzuweisen ist.

Färbt man einen solchen Herd nach Azan, so zeigt sich, daß dort, wo man mit Eosin und *v. Gieson* homogene, eosinophile Massen zwischen den Zellen findet, die *Fasern sich noch leidlich gut darstellen lassen*. Noch deutlicher wird das Faserbild bei Silberimprägnation nach *Tibor-Papp* (Abb. 3). Am längsgetroffenen Knoten erkennt man wieder die Aufsplitterung der Faserbündel, doch ist das Bild schon viel geordneter

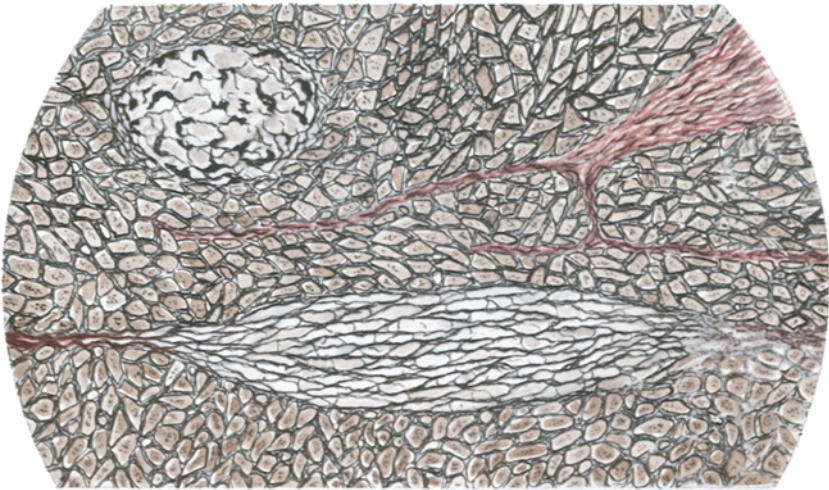


Abb. 3. Silberfärbung nach *Tibor-Papp* an Herzmuskelknötchen, die (entsprechend Abb. 1) im Längsschnitt und (entsprechend Abb. 2) im Querschnitt getroffen sind.

als im Silberpräparat des Frühinfiltrats. Die Bündel laufen ziemlich gut parallel, ohne die Aufwirrung ihres ganzen Faserbestandes zu zeigen. Zwischen den Bündeln liegen die Riesenzellen und homogene Massen. Am quergeschnittenen Herd ist der Aufbau gut zu erkennen; die Faserbündel sind zu parallel verlaufenden Strängen geordnet, zwischen denen die Riesenzellen, Bindegewebs-, Lymphzellen und fibrinoide Massen liegen.

Gegenüber dem Bild des Frühinfiltrats ist also festzustellen, daß die einzelnen Fibrillen sich wieder zusammengelegt haben zu Faserbündeln, die wohl auseinander gerückt und von Zellen getrennt sind, sonst sich aber nicht mehr bezüglich ihrer Architektur von denen des benachbarten Zwischengewebes abheben, in das sie übergehen. Mögen also auch einzelne Faseranteile untergehen (s. Querschnitt), so bleibt doch die überwiegende Mehrzahl der Faserbündel erhalten.

Vergleichen wir diese Befunde mit denen des Frühinfiltrats, so läßt sich bei Untersuchung verschiedener Fälle aus allen Stadien eine ununterbrochene Reihe von völliger Dissoziation der Bindegewebsbündel in einzelne Fibrillen bis zur Entwirrung, Zusammenlagerung der Fibrillen und Parallellagerung der Faserbündel finden. Im akuten Zustand sind die *Zellen* klein, im subakuten sind dieselben Zellen hypertrophisch geworden. Dazu kommt, daß die Zellen, besonders am Rand der Knoten, sehr dicht stehen, also gewuchert sind und in die zentralen, zellarmen oder auch völlig zellfreien Herde einwachsen.

Im *Herzbeutel* sind die Befunde besonders deutlich und schön, da hier mehrere beträchtlich große Herde zu sehen sind. Ihr Studium ergibt einmal, daß in den großen Knoten die Zellen in der Mitte auf große Abschnitte fehlen können, und daß hier die Cellularisation durch Eindringen der Zellen vom Rand her erfolgen kann, was man bei kleineren Herden ja auch sieht. Abb. 4 zeigt einen solchen großen Knoten des Perikards; bei \times ist ein kleines Gefäß getroffen, dessen oberer Rand mit in der Verquellung aufgegangen, während der größere Teil des Umfangs noch gut erhalten ist. Ein Teil der Bindegewebszellen am Rand der Verquellung des Bindegewebes ist schon hypertrophisch geworden und bildet — basophile — Riesenzellen (rechte Bildseite).

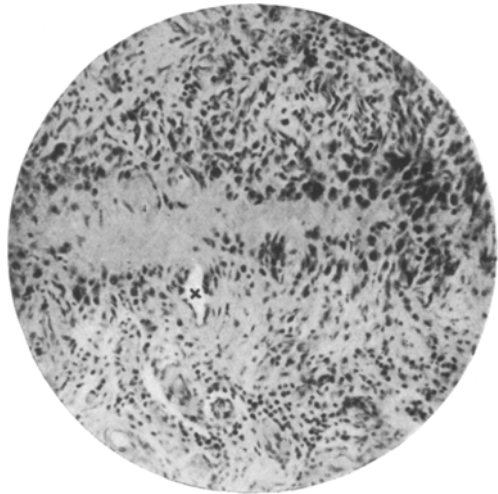


Abb. 4. Großer rheumatischer Herd des Perikards. Granulombildung am Rand der großen „Nekrose“ des Bindegewebes. Bei \times ist ein kleines Gefäß getroffen, dessen Wand zum Teil von nekrotischen Massen, zum Teil von gut erhaltenen Zellen gebildet wird.

Gefäße.

Wie im Herzmuskel, so finden wir auch in der Gefäßwand, Arterien und Venen, *zellige* Granulome, im Gegensatz zum Bild des Frühinfiltrats, bei dem die fibrinoide Verquellung im Vordergrund stand. Es sind jetzt die gleichen Bilder in der Gefäßwand zu sehen, die wir schon im Zwischengewebe des Herzens beschrieben haben; zwischen den auseinandergedrängten Fasern (Bindegewebs- und Muskulatur) liegen jetzt die großen charakteristischen plasmareichen Bindegewebszellen, vermischt mit einfachen Fibro- und Lymphocyten. Die Granulome liegen in allen

Gefäßwandschichten, Adventitia (am häufigsten), Media und Intima. Jede Schicht kann allein befallen sein, oder alle drei zusammen (Abb. 5). Die Intimaherde sehen, besonders wo sie umschrieben sind, wie organisierte Thromben aus, was sie zum Teil auch sein mögen. Sie verhalten sich bezüglich der Silber- oder Azanbilder der Fasern wie die interstiellen Herde, d. h. die Fasern sind zu leidlich geordneten Bündeln vereinigt, zwischen den Maschen liegen die großen Bindegewebszellen.

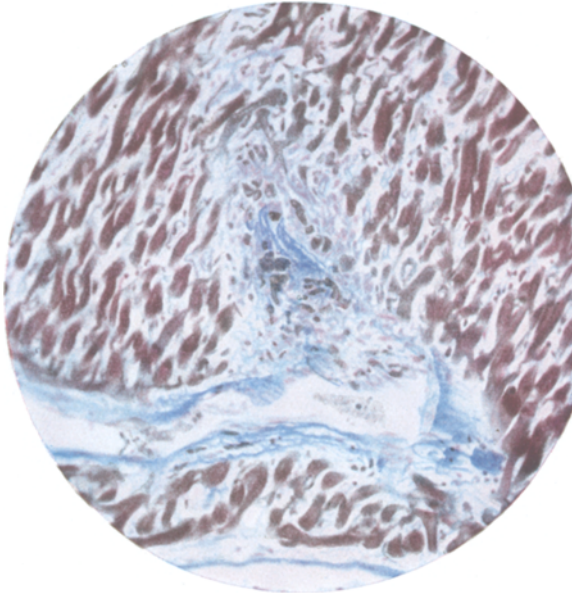


Abb. 5. Azan-Färbung. Granulom in Adventitia, Media und Intima einer Vene des Herzmuskelzwischengewebes.

Daß die Elastikabilder der Arterien- und Venenwand erhebliche Abweichungen von der Norm aufweisen können, ergibt sich schon aus der Betrachtung der Silberbilder. Wie im akuten und granulomatösen Stadium die kollagenen Fasern auseinanderrücken, so auch die elastischen; zuweilen trifft man in den Arterien Lücken und Verwerfungen der Lamina elastica interna, natürlich nur, wenn das Granulom in der Gefäßwand sitzt. Da dies gegenüber dem häufigen Sitz in der Adventitia seltener ist, findet man viele Gefäße, auch wenn sie von Granulomen umgeben sind, frei und mit gehörigem Elastikabild. Es kommen auch Intimapolster über unveränderter Lamina elastica vor.

Dieselben Veränderungen haben wir auch in den Gefäßen des Rachens und der Weichteile des Kniegelenks gefunden.

Gaumenmandeln.

Beide Gaumenmandeln wurden in Reihenschnitte zerlegt. Sie sind von mittlerer Größe, in eine verdickte, narbige Kapsel eingehüllt und



Abb. 6. Mehrere Granulome im peritonsillären Bindegewebe und im M. constrictor pharyngis. Die Zellknoten liegen um die Muskelbündel herum, diese zum Teil einschließend. Die Tonsille schließt an die untere Bildgrenze an.

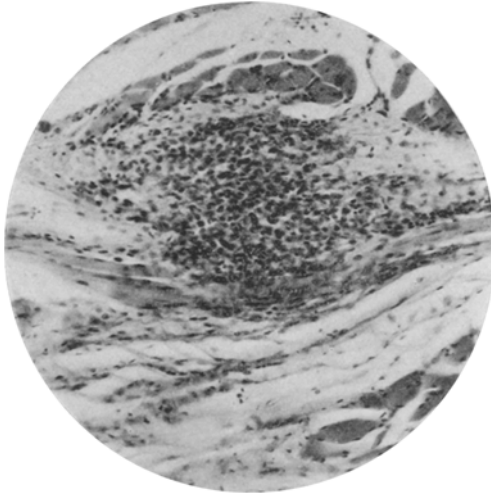


Abb. 7. Spindelförmiges Infiltrat im Zwischengewebe des peritonsillären Muskels, auf die Muskelfasern übergreifend.

enthalten tiefe Krypten, die mit Eiter und verschiedenartigen Kokken gefüllt sind. Das Kryptenepithel ist stark aufgelockert, von Leukocyten

durchsetzt und mehrfach in breite, fibrinoide, schorffartige Massen verwandelt. Die Lymphkörperchen sind reichlich, groß und enthalten

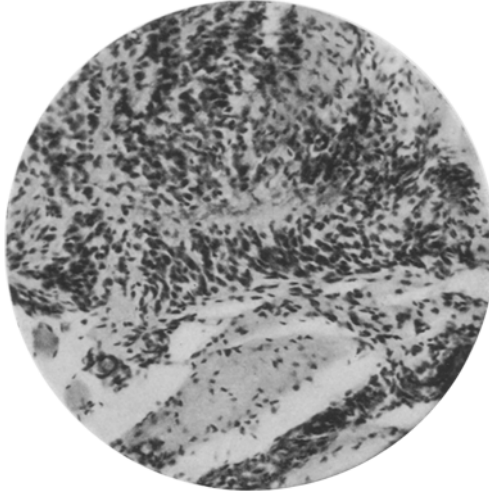


Abb. 8. Großes unregelmäßig gestaltetes Granulom im peritonsillären Bindegewebe, im Zentrum noch Reste der Verquellungsnekrose.



Abb. 9. Zerstörung der Muskelfasern und Granulombildung im M. constrictor pharyngis.

große „Reaktionszentren“. Lymphatisches Parenchym, einschließlich Follikel und Reaktionszentren sind von Plasmazellen übersät. Große Veränderungen finden sich in der nächsten Umgebung der Mandeln.

Freilich muß man erst viele Reihen durchmustern, bis man die herd-

förmigen typischen Bildungen der „Angina rheumatica“ (*Graeff*) findet. Man sieht dann in dem verbreiterten Bindegewebe, das die Tonsillen-

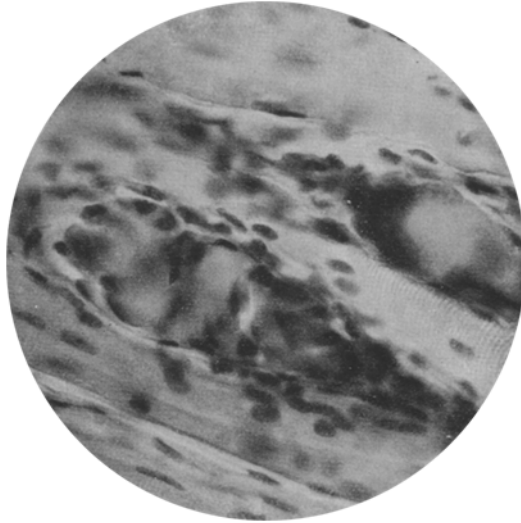


Abb. 10. Zellige Resorption von wachstartig nekrotischen Fragmenten der Fasern des Pharynxmuskels.

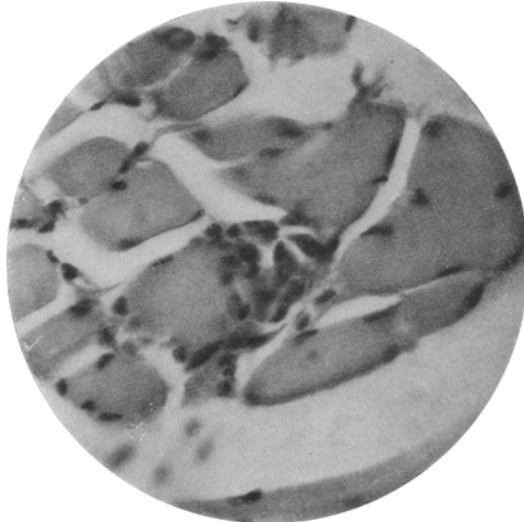


Abb. 10a. Zellige Resorption einer Muskelfaser (Querschnitt von Abb. 10).

kapsel darstellt, zahlreiche Herde, die durch ihren großen Zellgehalt auffallen. Abb. 6 zeigt einen solchen Abschnitt aus der Grenze des peritonsillären Gewebes gegen die Muskulatur. Diese Zellknoten, von

verschiedenster Gestalt, oft spindelförmig (Abb. 7) wie die Herzknotchen, oft ganz unregelmäßig gestaltet, liegen teilweise mitten im Bindegewebe. Vielfach grenzen sie an die Muskelbündel und umschließen diese auch. Sie enthalten zuweilen noch einen fibrinoiden Verquellungsherd in der Mitte (Abb. 8) und zeigen dann einen dichten Kranz hypertrophischer „sehnenartiger“ Bindegewebszellen, bei denen Riesenzellen vorkommen. Wir wollen hier nicht näher auf die Morphologie dieser Knotchen eingehen, da sie durch *Graeffs* Untersuchungen bekannt sind. Nur die abweichenden Befunde sollen hervorgehoben werden. Wie gesagt, liegen diese Zellknoten mit Vorliebe in der Nähe der Muskeln. Sie greifen auch auf die Muskulatur über; zum Teil wohl nur durch Druckatrophie, zum Teil aber sicher dadurch, daß die Perimysialzellen der geschädigten Muskelfasern sich an der Knotchenbildung beteiligen (Abb. 9). Auch sieht man dabei Riesenzellbildung um Muskeltrümmer (Abb. 10 u. 10a), die gar keinen Zweifel daran lassen, daß es sich um Resorptionsleistungen und die bekannten myogenen Riesenzellbildungen handelt.

Die großen Gelenke.

Untersucht wurden wieder die Kniee, ein Hüft- und Fußgelenk. Die Befunde sind gleich; wir beschreiben wieder ein Kniegelenk. Es wurden zahlreiche Blöcke aus den verschiedensten Teilen untersucht. Man muß

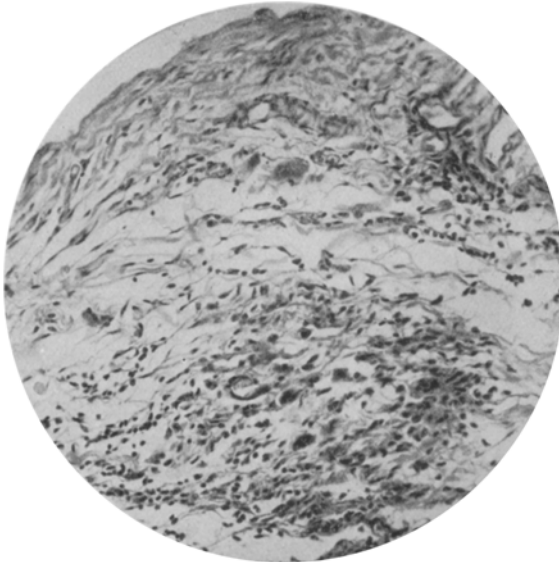


Abb. 11. Zellknoten mit Resten fibrinoiden Massen (graue Wolken zwischen den Zellen) in der ödematös gelockerten Kapsel des Kniegelenkes. Der obere Bildrand stellt eine im Längsschnitt getroffene Venenwand, nicht die Synovia, dar, die nach oben direkt anschließt.

lange suchen, bis man deutliche Befunde erhält und sich einen Überblick verschaffen kann.

Die Synovia sieht an den einzelnen Stellen ganz verschieden aus. Von einschichtigen Lagen gibt es alle Übergänge zu dicken Polstern, in denen das Synovialepithel in 10—20facher Schicht liegt. Die Synovia ist zottig hypertrophisch, feine, stark gegliederte und plumpe Zotten bildend. Das synoviale Bindegewebe ist an einigen Abschnitten nur etwas ödematös und derb, an andern aber schwer verändert. Die sonst spärlichen Bindegewebszellen sind gewuchert, so daß ein sehnenartiges Bild entsteht; diese zellreichen Abschnitte wechseln mit hyalinen Verquellungsbezirken, ohne oder mit nur einzelnen Zellen ab. Dazu findet man

Lymphzelleneinlagerungen, die die kleinen Gefäße einschneiden. Außer diesen mehr diffusen „unspezifischen“ Veränderungen findet man nun auch *Knötchen*, entweder nur aus Bindegewebszellen und Riesenzellen bestehend, oder (Abb. 11) mit Resten fibrinoider Massen. Die Gefäße der Gelenkumgebung sind dickwandig und zeigen zellreiche Intimapolster.



Abb. 12. Knötchen der Sehne der Quadriceps femoris nahe der Muskel-Sehnengrenze.

Solche riesenzellhaltige Knötchen finden sich nun an verschiedenen Stellen der Gelenkweichteile, und auch in der angrenzenden Sehne des Oberschenkelstreckers (Abb. 12), meist verbunden mit geringer Lymphzelleneinstreuung. Sehr oft sind Reste fibrinoider Verquellungsmassen vorhanden, oft aber ist das ganze Knötchen zellig.

Skelettmuskulatur.

Sucht man weiter — man muß allerdings sehr viel Material dazu in Serien verarbeiten — so findet man auch in der gelenknahen Muskulatur die gleichen Granulome, besonders wieder, wie im Rachen, an der Sehnenmuskulargrenze, aber auch mitten im Muskel. Abb. 13 zeigt zwei Knötchen des unteren gelenknahen Quadriceps, unweit seines Übergangs in die Sehne. Die Verhältnisse sind hier die gleichen wie im Herzen und Rachen. Das Knötchen sitzt im Zwischengewebe, greift aber auf die Muskelbündel über, deren Fasern zum Teil zerstört sind. Auch hier sieht man

zwischen den Bindegewebszellen und Riesenzellen noch Reste der fibrinoiden Massen und auch — wie im Pharynx — Reste nekrotischer Muskelfasern. Die lymphzellige Entzündung bleibt in geringen Grenzen; Leukocyten sind ganz spärlich vorhanden und fehlen in den meisten Herden.

Im Zwerchfell sind ähnliche Befunde zu erheben, nur sind hier an den untersuchten Stellen neben den Zerstörungen an der Muskulatur und der interstitiellen Knötchenbildung noch eindringlichere Lympho-Leukocyten-einlagerungen vorhanden, wohl ausgehend von der fibrinösen Perikarditis.

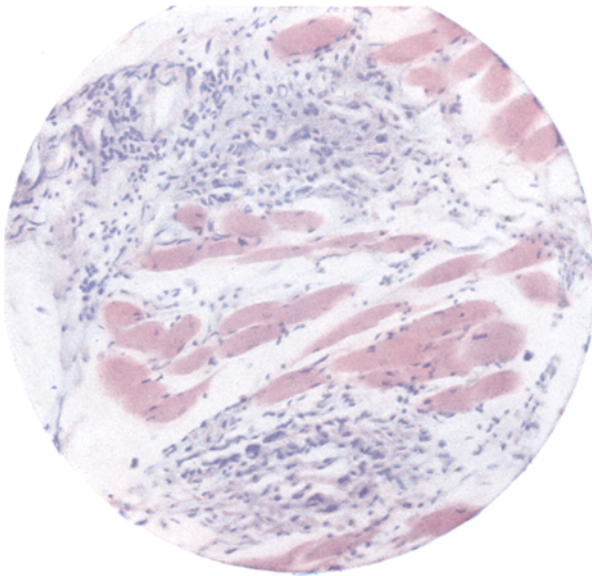


Abb. 13. Zellknötchen im sehnennahen Teil des Quadriceps femoris mit Resten fibrinoider Massen. „Unspezifische“ entzündliche Infiltration der Gefäßwänden.

Leber-Milz-Kapsel.

In der verdickten Leberkapsel sind die Befunde ähnlich wie an den beschriebenen anderen Stellen des Bindegewebes: neben Resten fibrinoider Verquellungsmassen, fibrinösen Auflagerungen und vereinzelt Lymphocyten findet man Knötchen aus hyperplastischen Bindegewebszellformen mit Riesenzellen (Abb. 14). Die Milzkapsel ist verdickt, besteht aus zellreichem Bindegewebe; ganz umschriebene Knötchen haben wir an den untersuchten Stellen nicht gesehen.

Zusammenfassend haben wir festzustellen, daß ein 19jähriger Mann, der 3 Jahre vor dem Tode zum ersten Male eine Polyarthritits, von der ein Herzfehler blieb, durchgemacht hat, 6 $\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode erneut an Polyarthritits erkrankt, nach 3 Monaten wieder gesund wird und

arbeiten kann, dann $2\frac{1}{2}$ Monate vor seinem Tode wieder an Gelenkrheumatismus mit Perikarditis erkrankt und stirbt unter den Zeichen der Herzinsuffizienz. Fieber besteht in den letzten 2 Monaten nicht mehr.

Das anatomische Zustandsbild der rheumatischen Veränderungen in den Geweben ist das Zellknötchen, das rheumatische Granulom. Das Alter dieser weit verbreitet im Körper nachgewiesenen Rheumatismusknötchen ist höchstens $6\frac{1}{4}$ Monate, wenn man annimmt, daß die untersuchten Herde schon bei Beginn der Polyarthritits (Ende August) gebildet worden sind. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen.

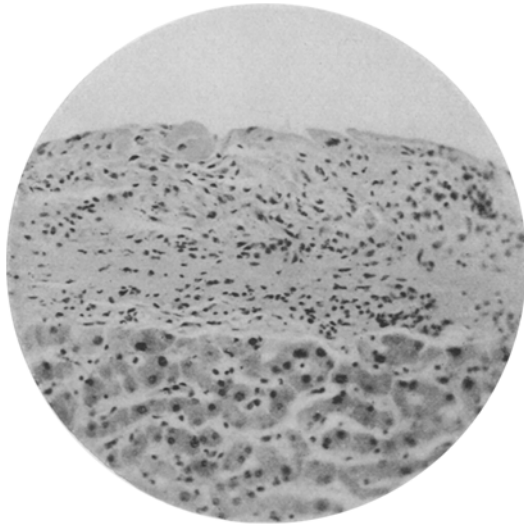


Abb. 14. Granulombildung in der Leberkapsel.

Anatomisch ist im peritonsillären Gewebe, im Herzen, Zwerchfell, in der Leberkapsel, in den Gelenkweichteilen neben gering entwickelter fibrinoider Verquellung des Bindegewebes und Zeichen von Untergang an Muskelfasern ein aus hypertrophischen Bindegewebszellen mit Riesenformen vermischtes Granulom nachzuweisen.

Der anatomische Befund dieses ausführlich wiedergegebenen Falles ist als Typ des morphologischen Bildes beim fieberhaften Rheumatismus in den ersten Monaten nach Beginn der Erkrankung zu betrachten. Er stellt den Typ des subakut-chronischen granulomatösen Stadiums dar.

Viele Bilder von anderen Fällen, die zwischen diesen hier beschriebenen Befunden und dem früher als Typ des Frühinfiltrats mitgeteilten stehen, zwingen dazu, dieses granulomatöse Stadium als die zwangsläufige Fortsetzung der Frühveränderung, bei der die Verquellung des Bindegewebes und Muskelnekrose das Bild beherrschen, aufzufassen.

Entstehung des Zellknötchens.

Wie entwickelt sich nun aus dem Verquellungsherd das Granulom? Die vergleichende Betrachtung der Bilder des Frühinfiltrats und der Zellknötchen mit all ihren Übergängen gibt die Antwort auf diese Frage. Im frischen Verquellungsherd fehlen die Zellen oder sind, wie beschrieben, doch sehr spärlich und verkümmert. Man hat den Eindruck, daß das Plasma und der Kern „eingetrocknet“ sind und ist geneigt, die Bilder zu deuten als entstanden durch Wasserabgabe an die verquollene Grundsubstanz. Dazu kommt, daß die Fibrocyten durch den Quellungsvorgang der Grundsubstanz direkt mechanisch zusammengedrückt und auch von der verquollenen Substanz überlagert werden. In größeren Herden muß auch mit einem Zelltod und Zerfall der Zelle gerechnet werden. Dieser Zerfallsvorgang spielt aber in der Masse der gewöhnlichen Rheumatismusknoten nur eine untergeordnete Rolle; denn sobald das perakute Stadium vorüber ist (schon nach 2—3 Wochen), sind die Bindegewebszellen wieder zu sehen. Man ist bei den beobachteten Bildern von reichlichem Auftreten der Zellen in noch ganz verquollenen Herden versucht, an die Schlummerzellentheorie zu denken; doch lassen sich die Befunde ungezwungen anders erklären. Es tritt keine völlige Nekrose der Zellen im ganzen Herd ein, ebensowenig sterben die Fasern ab. Wir sehen, daß die Maschen zwischen den Bindegewebsfasern immer vorhanden bleiben und in ihnen die Zellen liegen. Sie sind im Frühinfiltrat winzig klein, die Maschen der aufgewirbelten Fibrillen eng. Sobald aber der akute „Shock“ des Gewebes vorüber ist, erholt sich das Zellnetz wieder, die Fibrocyten treten in den wieder weit gewordenen Maschen zwischen den Faserbündeln wieder auf und werden dann bald durch Größenzunahme des Kerns und Vergrößerung des Plasmas wieder deutlich. Dazu kommt bald eine lebhafte Vermehrung der Zellen und in den größeren Herden ein Einwachsen vom Rand her in den verquollenen Bezirk. Durch die Plasmahypertrophie und die lebhafte amitotische Teilung kommt es zu den bekannten Riesenzellen, ein Vorgang, der als Folge der Resorptionsleistung nur als eine der Grunderscheinungen des Mesenchyms zu werten ist.

Ebenfalls eine Folge der veränderten Funktion ist der veränderte Chemismus der gewachsenen Zelle, kenntlich an der anderen Färbbarkeit des Plasmas der hypertrophischen Zelle durch die positive Methylgrünpyroninreaktion. Sie tritt ein, wenn die Bindegewebszelle als Folge der Resorptionsleistung — natürlich muß auch eine direkte formative Reizung durch das Rheumagift zugegeben werden — gewachsen ist.

Es ist also — neben den oben geschilderten seltenen Befunden von myogenen Riesenzellen — vornehmlich die Bindegewebszelle, die das Zellknötchen aufbaut, der Fibrocyt des lockeren und festen Bindegewebes, der Gefäßwand und des Muskelinterstitiums. Es ist nicht so, daß etwa *nur* die adventitiellen (histiocytären) Zellen das Granulom

bilden, sondern jede Bindegewebszelle jedes Standortes, jede Sehnenzelle (s. Abb. 12) kann, nach anfänglich regressiver Phase im „Shock“, durch den toxischen, bzw. funktionellen Reiz in die großzellige „histiocytäre“ Form übergehen; eine Auffassung, die sich mit den Ergebnissen unserer experimentellen Untersuchungen über die Makrophagenentstehung im vitalgefärbten Versuchstier deckt, über die *Bauer*¹ berichtet hat. Über die Rückbildungsfähigkeit der Granulomzelle zum einfachen Fibrocyt wird in der nächsten Mitteilung zu berichten sein.

Diese entwickelte Anschauung vom Werdegang des rheumatischen Zellknötchens, gewonnen durch das Studium vieler verschiedener Rheumatismusfälle an verschiedenen Lokalisationen gibt uns nun ein Mittel in die Hand, ein Urteil über das Alter eines bestimmten Infiltrats im Vergleich mit anderen abzugeben: Vorherrschen der fibrinoiden Verquellung spricht für junges Alter, lebhaft Reaktionen der fixen Zelle für lange Dauer.

Versuchen wir nun nach dem Gesagten uns über die zeitlichen Verhältnisse unseres Falles Rechenschaft zu geben, so ist festzustellen, daß die Herde des peritonillären Gewebes, die rein aus Zellen bestehen oder, bei größeren Knoten, doch nur einen kleinen fibrinoiden Kern enthalten, die ältesten sind. Wir dürfen ihre Entstehung nach unserer Erfahrung an den Beginn der Erkrankung vor 6½ Monaten setzen. Auf gleiche Stufe mit diesen müssen wir bestimmte Infiltrate des Herzens und der Gefäße stellen, über die in der späteren Mitteilung berichtet werden soll. Die Masse der geschilderten Herzinfiltrate und die Herde der Weichteile des Kniegelenks (Abb. 11—13) sind im Vergleich zu den Granulomen des Rachens jünger einzuschätzen; denn sie lassen noch die Verquellung der Grundsubstanz überall deutlich erkennen und zeigen erst beginnende zellige Aufsaugungsleistungen.

Wir hörten eingangs, daß nach einer Heilung des ersten akuten Schubes im Januar 1929 ein erneuter Anfall von Gelenkrheumatismus auftrat, der Knie und Fußgelenk befallen hat. Das morphologische Substrat dieses 3 Monate alten Vorgangs ist also ein Knötchen, das noch reichlich fibrinoide Massen, aber schon lebhaft Zellwucherung aufweist.

Wir glauben diese Befunde so deuten zu dürfen, daß die „rheumatische Erkrankung“ der Gaumenmandelumgebung nach dem Abklingen des ersten polyarthritischen Schubes nicht abheilte, sondern bis zum neuen polyarthritischen Anfall im Januar und bis zum Tode überdauerte.

Sobald die Verquellungsnekrose der Grundsubstanz im rheumatischen Herd durch Zelleistungen (und fermentativ?) aufgesaugt und geschwunden ist, in dem Maße wie das Knötchen rein zellig wird (nicht vor einem halben Jahr), machen sich Rückbildungserscheinungen des Granuloms bemerkbar: das Granulom vernarbt. Darüber soll später berichtet werden.

¹ *Bauer*: Z. mikroskop.-anat. Forschg 9, H. 1.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus.

III. Mitteilung.

Narbe und Rezidiv.

Von

F. Klinge.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Mai 1930.)

Bei der Besprechung des granulomatösen Stadiums des rheumatischen Prozesses (II. Mitteilung) ist schon gesagt, daß das zellige Knötchen schließlich in Narbe übergeht, derart, daß die Zellen des Granuloms allmählich zugunsten der faserigen Bestandteile zurücktreten. Das zellige Granulom stellt somit — vom morphologischen Standpunkt — den Höhepunkt des Vorgangs dar; ihm folgt das Endstadium, die Narbe.

Um diesen Entwicklungsgang zu verfolgen, wollen wir anknüpfen an den in der zweiten Mitteilung ausführlich geschilderten Fall. Es handelte sich dort um einen 19jährigen Kranken, der nach einem vor mehreren Jahren durchgemachten, mit Herzfehler „abgeheilten“ Gelenkrheumatismus erneut im August 1928 einen Gelenkrheumatismus bekam und, nach dessen Abklingen, kurz darauf im Januar 1929 einen neuen Anfall erlitt, an dem er im März 1929 starb. Wir haben im Herzmuskel reichliche rheumatische Einlagerungen der granulomatösen Phase beschrieben, die alle eine große Gleichförmigkeit des Aufbaus zeigten: noch ziemlich reichlich fibrinoide Massen vermischt mit vergrößerten Bindegewebszellen und mit Riesenformen.

Bei der Beschreibung hatten wir noch nicht erwähnt, daß außer diesen Herden noch andere, ebenfalls unter sich im Aufbau übereinstimmende Granulome vorhanden sind, die sich von jenen in manchen Punkten unterscheiden. Die fibrinoiden Massen sind ganz oder fast ganz verschwunden, und die Zellen des Granuloms machen einen mehr geordneten Eindruck und lassen vielfach die langgestreckte Form der Bindegewebszellen erkennen; sie sind in parallel verlaufenden Zügen gelagert. Bei gewöhnlicher Färbung sieht man die Bindegewebsstränge deutlich hervortreten (Abb. 1), die fibrinoiden Massen fehlen. Noch deutlicher

wird der Gegensatz dieser Herde zu den früher beschriebenen Granulomen, wenn man wieder die Silberdurchtränkung nach *Tibor-Papp* (Abb. 2) und die Azanfärbung (Abb. 3) anwendet. Dann zeigt sich an einem

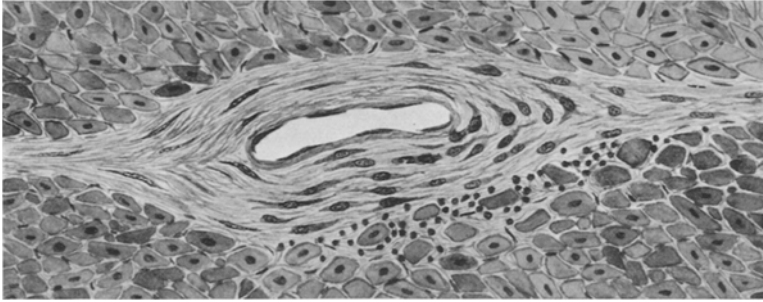


Abb. 1. Rheumatisches Granulom des Herzens in Umwandlung zur Narbe. Die Zellen des Knötchens (rechts und unter dem Gefäß) haben wieder die Fibrocytenform angenommen. Fibrinoide Massen sind nicht mehr vorhanden, dagegen ein fibrillenreiches Binde-(Narben)-Gewebe. Leukocyten fehlen. Lymphocyten sind spärlich noch an der Grenze gegen die Muskulatur an der Stelle geschwundener Muskelfasern vorhanden.

der Abb. 1 entsprechenden Schnitt, daß die kollagenen Faserbündel im Bereich der hypertrophischen Zellen wohl noch etwas voneinander abgerückt sind, daß sie aber sonst wieder dem des normalen Bindegewebes entsprechen. Die gute Silberimprägnation, die wir an

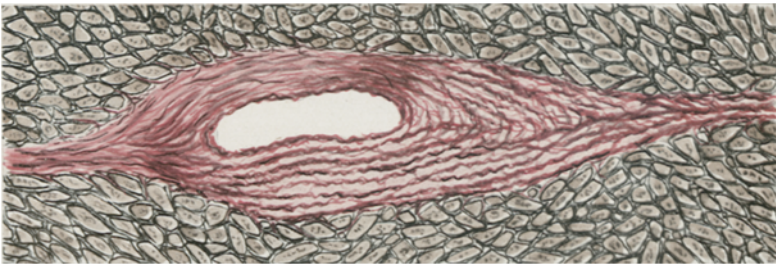


Abb. 2. Benachbarter Serienschchnitt von Abb. 1 nach *Tibor-Papp* gefärbt. Die Fibrillenbündel im Bereich des Granuloms (untere und rechte Bildseite) sind wieder derbe Stränge geworden, deren Fibrillen nur noch spärlich sich mit Silber imprägnieren lassen. Das Faserbild im Bereich des Knötchens unterscheidet sich vom benachbarten interstitiellen Bindegewebe nur durch die Spalträume zwischen den Faserbündeln.

den Knoten der frühesten Stadien als Folge der Auflockerung der die Faser beherbergenden Grundsubstanz kennen gelernt hatten (I. Mitteilung), ist nicht mehr vorhanden; die Faser nimmt den schmutzigg-violetten Farbton des derben kollagenen Bindegewebes an. Die Fasern sind wieder zu festen Bündeln gefügt, der Quellungs Vorgang der Grundsubstanz, der die Fibrillen im akuten Stadium auseinandergedrängt hat,

ist nicht mehr nachzuweisen, die Kittsubstanz der Fibrille ist entquollen und wieder fest geworden, so daß die einzelne Faser im Schnittpräparat nicht mehr mit Silber durchtränkt werden kann.

In den Maschen zwischen den Bindegewebsbündeln liegen die Zellen: einzelne noch von der plumpen unregelmäßigen Form des blühenden Knötchens, die meisten schon deutlich als langgeschwänzte Fibrocyten anzusprechen. Die Methylgrünpyroninreaktion ist in den meisten Zellen negativ: der chemische Zustand des Plasmas ist wieder dem der ruhenden



Abb. 3. Ein ähnliches Knötchen wie in Abb. 1 im Stadium der Vernarbung bei Azanfärbung. Bei \times unscharfe Grenze der Narbe gegen die Muskulatur.

Bindegewebszelle angeglichen; er zeigt nicht mehr die Abweichung wie im „blühenden“ Rheumaknötchen.

Wenn wir fragen, wann dieser Zustand erreicht ist, so können wir darauf — gestützt auf weitere untersuchte Fälle — antworten: etwa nach $\frac{1}{2}$ Jahr. Wir dürfen die beschriebenen Bilder als anatomische Unterlage des Polyarthritisanfalls vom August 1928, also $6\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode, betrachten. Es ist klar, daß diese Zeitangaben nur Annäherungswerte sein können; denn es ist anzunehmen und durch die Erfahrung bestätigt, daß die Entwicklungszeit von Fall zu Fall wechseln kann.

Die weitere Entwicklung ist dann leicht aus den Präparaten dieses und anderer Fälle abzulesen: die Bindegewebszelle wird immer kleiner, die kollagenen Faserbündel immer derber und breiter, die Lücken dazwischen schwinden; es bleibt eine zellarme Narbe, die am Rand in die

Muskulatur einstrahlt. Die geringe Lymphzellenansammlung verschwindet vollkommen.

Was wir von den Herden des Herzbindegewebes gesagt haben, gilt genau so von den Rheumainfiltraten anderer Lokalisation. Abb. 4 zeigt eine kleine Vene mit einem rheumatischen Infiltrat der Wand (Intima und Media), das dem gleichen Stadium entspricht wie die Bindegewebsherde der Abb. 1—3 und zeitlich genau so einzuschätzen ist. Man sieht, daß der Rückbildungsvorgang des Infiltrats der Venenwand sich genau so vollzieht wie im Bindegewebe; die Granulomzelle wird kleiner, tritt schließlich ganz gegenüber den faserigen Bildungen zurück.

Das Endstadium, das dann etwa nach einem Jahr zu sehen ist, ist eine ganz gewöhnliche bindegewebige Narbe: im Zwischen- gewebe, je nach dem früher stattgehabten Ausfall der Muskelfasern mehr oder weniger in die Muskulatur hineinreichend, in der Gefäßwand mit mehr oder weniger Zerstörung, bzw. Verlagerung der elastischen Bestandteile.

Um diesen letzten Punkt zu beleuchten, der für die Beurteilung der Entstehung von *Arterio- und Phlebosklerose* auf dem Boden rheumatischer Vorgänge einige Bedeutung hat, wollen wir noch kurz auf die Befunde nach jahrelang zurückliegendem Gelenkrheumatismus eingehen, und zu dem Zweck einen weiteren Fall

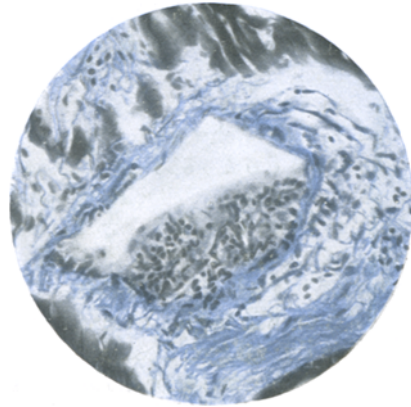


Abb. 4. Rheumatisches Intima-Media-Granulom einer kleinen Vene des Myokards in beginnender Vernarbung. Zwischen den noch reichlich vorhandenen Zellen sind blau gefärbte Fasern gebildet (Azanfärbung).

kurz erwähnen. Wir wählen zunächst einen solchen Fall aus, bei dem zwischen der Polyarthrit und dem durch Herzinsuffizienz herbeigeführten Tod ein langer Zwischenraum von 18 Jahren liegt.

Krankengeschichte: E. D., 34 Jahre alt, Näherin.

Mit 16 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit Jahren herzleidend, schon 1922 Mitralstenose festgestellt. Hat in verschiedenen Abständen das Krankenhaus aufgesucht. Seit 22. 8. 28 mit perpetueller Arrhythmie und Bradykardie bettlägerig. Zuletzt grippeähnliche Erscheinungen, hohes Fieber. Tod unter Erscheinungen der Herzinsuffizienz.

Sektionsbefund. *Chronische rekurrende verruköse Endokarditis der Mitralis, frische verruköse Endokarditis der Tricuspidalis. Dilatation des linken Vorhofs mit ausgedehnter, zum Teil in Erweichung begriffener Parietalthrombose des rechten Vorhofs und Ventrikels. Stauungsinduration der Lungen mit bronchopneumonischen Herden im Unterlappen, zum Teil in eitriger Schmelzung. Fibrinöse Pharyngitis. Ältere fibrinöse Pleuritis beiderseits und chronische Perikarditis. Chronisch entzündliche Milzschwellung mit Stauung und älterer fibröser Perisplenitis. Diffuse Fett-*

leber. Trübe Schwellung der Nieren. Rechtsseitige strangförmige Verwachsung über der Lungenspitze bei vernarbtem tuberkulösem Primärkomplex. Kreideherd im rechten Unterlappen. Status nach alter Sterilisationsoperation. Fibröse (rheumatische?) Knötchen der Galea. Synovitis des Kniegelenks.

Mikroskopisch haben wir wieder all die Organe untersucht, die uns im frischen Stadium beschäftigt haben; es lohnt sich nicht, den Befund einzeln mitzuteilen. Er ist sehr negativ und mit einem Wort abzumachen: zellarme *Narbe* mit vereinzelt Lymphzellenherden und vermehrten Adventitialzellen. Nur einzelne Organbefunde wollen wir herausnehmen.

Zunächst das Herz. Es ist voll von Schwielen, kleinen und großen; der Herzbeutel fest durch derbe Schwielen im ganzen verwachsen. Die Narben im Muskel liegen um die Gefäße, diese umscheidend, mit langer Zunge in die Muskulatur reichend oder auf das adventitielle Gewebe beschränkt. Auch mehrere große Schwielen im Herzmuskel, ohne nachweisbare topographische Beziehung zu größeren Gefäßen kommen vor; oft trifft man in der Narbe aber doch veränderte Gefäße. Diese großen Schwielen werden verständlich, wenn man gesehen hat, wie schwer die Gefäße im akuten Stadium bis zum völligen Verschuß (s. Abb. 6 der I. Mitteilung), erkranken können und wenn man an Embolien von der Endokarditis her denkt. In manchen anderen Fällen haben wir nur ganz kleine, flache, auf die Gefäßnähe beschränkte Schwielen gefunden.

Alles in allem gibt es nach unseren Untersuchungen keine Möglichkeit, mit der nötigen Bestimmtheit aus dem morphologischen Befund der Herzschielen etwas über die Entstehung auszusagen, und die rheumatische Schiele von solchen anderer Entstehung abzugrenzen. Häufig sehen wir bei unseren chronischen Rheumatismusefällen die flache Endokardschielen, die aus den Bildern des frischen Stadiums verständlich wird.

Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei den Gefäßveränderungen bezüglich der Erkennung ihrer Entstehung. Im vorliegenden Fall, eine 34jährige Frau, fällt auf, daß die Arterien und Venen des Myokards, des Perikards, des Zwerchfells, der Weichteile des Kniegelenks, der Zunge vielfach recht beträchtliche Intimasklerose, polsterartig oder diffus, aufweisen, Befunde, die bei einem 34jährigen Menschen, dessen große Gefäße frei von Atherosklerose sind und bei dem klinisch und autoptisch nichts für Lues spricht, auf die früher durchgemachte Entzündung zu beziehen sind. Wenn man an die beschriebenen Gefäßveränderungen im rheumatischen Frühinfiltrat wie im blühenden Knötchenstadium denkt, wird man sich nicht wundern, daß die Arterien und Venen in späterer Zeit „sklerotisch“ aussehen.

Natürlich ist die morphologische Abgrenzung gegenüber der gewöhnlichen Arteriosklerose nicht leicht, zumal bei älteren Menschen. Aufschluß kann oft die Elasticafärbung geben; aber nicht immer! Auch das wird verständlich, wenn man an die Veränderungen der frischen

rheumatischen Veränderungen denkt: nur wenn das Infiltrat der Gefäße ausgedehnt ist, sind Störungen der elastischen Struktur zu erwarten; wir sehen aber schon an dem Beispiel des adventitiellen Bindegewebes, daß das Zellknötchen sich ohne stärkere Beeinträchtigung der bestehenden fibrillären Struktur zur Narbe zurückbilden kann. Das gleiche gilt auch von den Gefäßen. Es darf also keineswegs bei einer Sklerose eines Herzgefäßes die „rheumatische“ Entstehung ausgeschlossen werden, wenn die elastischen Teile der Gefäßwand in Ordnung sind. Umgekehrt aber muß — bei Ausschluß von anderen Gefäßgiften — wie etwa Lues — bei Rheumabefund und -Vorgeschichte bei einem jungen Menschen

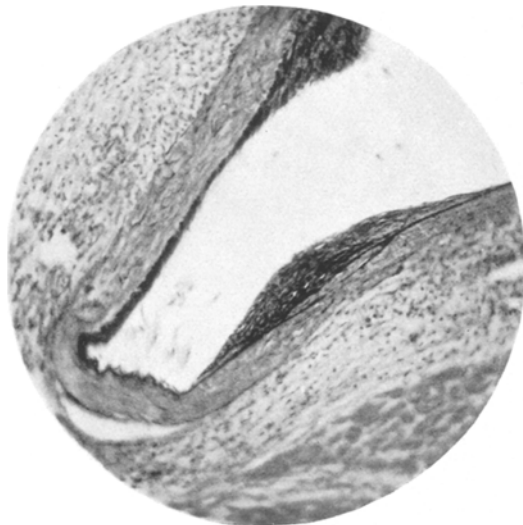


Abb. 5. Narbiges Endstadium eines rheumatischen Infiltrats der Gefäßwand: Unterbrechung der Lamina elastica interna mit Aufsplitterung in der Wand einer größeren Herzerterie. — 19jähriger Mann, etwa $2\frac{1}{4}$ Jahre vor dem Tode Gelenkrheumatismus mit Herzfehler.

eine „Sklerose“ der Herzgefäße dann auf den „Rheumatismus“ zurückgeführt werden, wenn bei sonstigem Rheumabefund Störungen der elastischen Teile nachweisbar sind. Wenn wir, wie z. B. Abb. 5 bei einem 19jährigen Menschen, dessen Befund wir in der II. Mitteilung ausführlich schilderten, in den Schwielen des Herzmuskels Sklerosen mit Unterbrechung der Lamina elastica interna der Arterien finden, so *müssen* wir sie auf den Rheumatismus beziehen. In der Vorgeschichte des Falles hörten wir ja, daß vor 2 Jahren der erste Rheumatismusfall angegeben wurde, und wir haben damals in der Beschreibung des Falles der Herzschiele schon Erwähnung getan.

Das eben von den Herzgefäßen, Arterien und Venen, Gesagte gilt für unseren Fall auch für die Gefäße der Zunge, Gelenkweichteile, des Rachens- und Zwerchfells. An all diesen Stellen haben wir in vielen Fällen

zum Teil sehr ausgedehnte Narben der Arterien und Venen mit Unterbrechung der elastischen Strukturen gefunden. Es ist klar, daß hier noch weitere Untersuchungen nötig sind, aber wir dürfen heute doch schon sagen: *es gibt auch einen „Rheumatismus“ der Arterien und Venen, der im Endstadium morphologisch den Eindruck von knotenförmiger Arterio- bzw. Phlebosklerose macht.*

Wie im Herzen, so sehen wir die „rheumatische“ Narbe auch in der Muskulatur des Rachens als eine Schwiele, der keine besonderen Kennzeichen anhaften. In unserem Fall erstreckt sich bei beiden Gaumenmandeln das verdickte Kapselgewebe zungenförmig in den Muskel

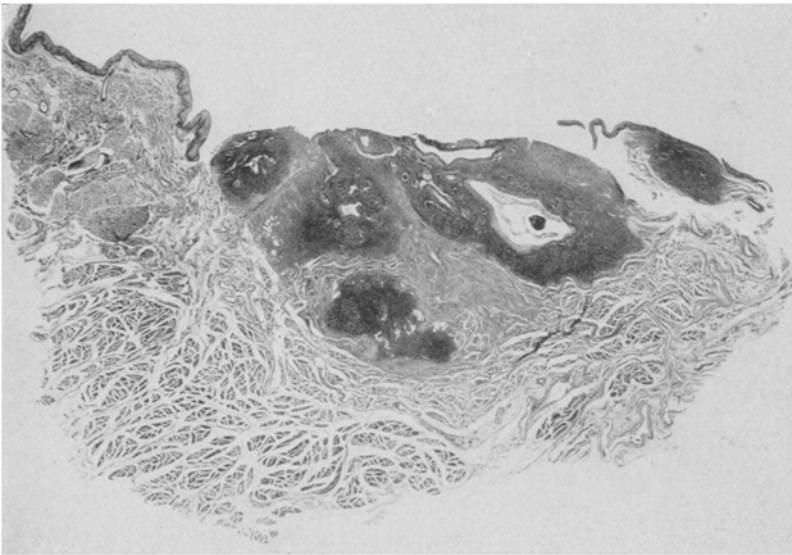


Abb. 6. Verschwielung der Umgebung der Tonsille. 42jähriger Mann. 2 Jahre vor dem Tode Gelenkrheumatismus mit Herzfehler.

hinein, Befunde, die wir freilich bei vielen Tonsillen mit und ohne rheumatische Vorgeschichte haben. Auch selbst, wenn die Verschwielung sehr hohe Grade erreicht, ist morphologisch nichts spezifisch „Rheumatisches“ zu sehen. Abb. 6 zeigt ein solches Bild ausgedehnter Verschwielung und Atrophie des Tonsillenparenchyms. Es stammt von der rechten Mandel unseres I. Falls (Mitteilung I) und muß als Rest der vor mehreren Jahren durchgemachten, mit Polyarthrit verbundenen Erkrankung angesehen werden. Auch das Elasticapräparat läßt nichts Besonderes erkennen; gewiß fallen Verklumpungen und dichte Geflechte der elastischen Fasern abwechselnd mit faserarmen kollagenen Narben auf, doch sieht man solche Bilder zu oft, als daß man sie für etwas morphologisch „Spezifisches“ halten dürfte.

Beträchtliche Sklerose zeigt auch das Zottenbindegewebe des Kniegelenks. In mehreren Fällen haben wir, nach viele Jahre zurückliegenden Polyarthritisanfällen, wie im vorliegenden, auch noch eine beträchtliche Hyperplasie des Synovialepithels gesehen, und auch makroskopisch haben wir bei Endokarditisleichen oft eine körnige Verdickung der Synovia in den Kniegelenken gefunden. Mikroskopisch sieht man in den sklerotischen Zotten der Synovia und im Kapselgewebe nicht selten Lymphzellenherde und zellreiche Adventitiasäume.

In der Muskulatur des Zwerchfells sind neben großen und kleinen Narben, die die Muskelbündel und Fasern wie im Rachen umscheiden, verdickte adventitielle Mäntel, besonders um kleine Gefäße mit perivaskulären Lymphzelleninfiltraten zu finden.

In der Skelettmuskulatur sind die Gefäße ebenfalls verdickt, die Interstitien verbreitert, besonders in Sehnennähe (Quadrizeps), große Narben mit strahligem Verlauf in die Muskulatur finden sich in der Zunge; in den Skelettmuskeln haben wir sie bisher nicht gefunden. Wir haben aber bisher wohl nicht genügend danach gesucht, um etwas Endgültiges darüber aussagen zu können. Wie notwendig ein systematisches Suchen nach den rheumatischen Herden des Körpers ist, wissen wir aus Erfahrung bei unseren frischen Fällen. Es erscheint uns aber sehr nahelegend, daß man die Muskelhärten und Muskelschwielen des Skelettmuskels — wie sie *Strauß*¹ beschreibt — mit der rheumatischen Erkrankung in unserem Sinne in Verbindung bringen kann. Sehr oft sieht man naturgemäß am Oberschenkel selbst äußerste Atrophie durch Untätigkeit. Erwähnt sollen noch Befunde an Oberschenkelmuskeln unserer chronischen Rheumatismusfälle werden, die uns zunächst irre geleitet hatten: dichte, entzündliche Infiltrate im Muskel mit eigenartigen Riesenzellen. Als wir dann Phagocyten und Ölgranulome fanden, war Klarheit geschaffen; es waren Reste der Camphereinspritzungen, mit denen man bei den chronischen Herzkranken zu rechnen hat.

Von der Narbe der Milz- und Leberkapsel ist nur zu sagen, daß sie morphologisch nichts Spezifisches hat.

Fassen wir zusammen, so ergibt die Untersuchung des rheumatischen Narbenstadiums keine besondere Ausbeute; außer den Gefäßveränderungen ist kein auffälliger Befund zu erheben: es handelt sich um eine zellarme, schwielige Narbe. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß es auch eine andere Art der Ausheilung des rheumatischen Herdes gibt; und zwar bei den besonders großen Rheumatismusknoten, wie sie in der Haut und den Gelenkweichteilen vorkommen. In solchen Knoten, die im Zentrum völlig absterben, sind Verkalkung (*Graeff*) und Verknöcherung beschrieben.

¹ *Strauß*: Z. physik. Ther. **37**, H. 4 (1929).

Das Rezidiv.

Wer die vorstehende Abhandlung über den Entwicklungsgang der rheumatischen Herdveränderungen gelesen hat, mag sich gewundert haben, daß bei dieser Krankheit, deren rezidivierender Charakter doch allbekannt ist, so einheitliche morphologische Bilder in den einzelnen Phasen des Krankheitsvorgangs zu finden sind, daß so wenig vom Rezidiv gesprochen wurde. Nun, es wurde schon mehrfach darauf hingewiesen, daß bei den untersuchten Fällen klinisch mehrere Schübe vorgelegen haben, und daß wir, wenn sie genügend lange auseinanderliegen, die morphologischen Unterlagen der einzelnen Polyarthritisanfälle auseinanderhalten können. So wurden meist rheumatische Narben im Herz, chronische Endokarditiden gefunden, auch in den Fällen, die bei der genauen anatomischen Untersuchung in ihren frischen Herdveränderungen einheitliche Befunde zeigten. Es waren also — klinisch gesprochen — rezidivierende Krankheitsvorgänge.

Wenn jetzt nochmals etwas über „Rezidiv“ gesagt werden soll, so ist damit das „anatomische Rezidiv“ gemeint, d. h. der Befund von ganz frischen rheumatischen Herdveränderungen in alter rheumatischer Narbe, und das Vorkommen von allen drei anatomischen Stadien bei ein und demselben Fall. Denn darüber darf kein Zweifel bestehen: die früher beschriebenen Fälle wurden ausgesucht mit der bestimmten Absicht, möglichst reine Typen der verschiedenen Phasen zu zeichnen, um an ihnen den Entwicklungsgang kennen zu lernen. Wir werden den Vorwurf bewußter Schematisierung nicht als solchen empfinden, wenn das damit zunächst verfolgte Ziel erreicht ist: *eine möglichst lückenlose Aufdeckung des Werdegangs des rheumatischen Gewebsschadens durch Analyse der Fälle verschiedener Phasen zu geben.*

Daß nun neben diesen — anatomisch gesprochen — reinen Fällen in Wirklichkeit auch solche vorkommen, bei denen alle anatomischen Veränderungen gleichzeitig zu finden sind, ist nur als ein Zeichen dafür hinzunehmen, daß der rheumatische Prozeß, wie er klinisch sprunghaft sich äußert, so auch anatomisch in Schüben verläuft. Wenn die einzelnen „Rezidive“ so schnell aufeinanderfolgen, daß die Herdveränderungen des ersten Anfalls noch bestehen wenn der zweite folgt, so ist klar, daß sich dann ein buntes morphologisches Bild, in den einzelnen Organen, wie in den Organen unter sich, ergeben wird. Als der Typ eines solchen Bildes wollen wir zum Schluß den Fall eines 7 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes untersuchen, der uns zugleich zeigt, daß ein Gelenkrheumatismus in der Vorgeschichte fehlen kann, und doch anatomisch sichere Zeichen einer solchen frisch durchgemachten „rheumatischen“ Krankheit vorhanden sein können, und daß bei typischem Herz- und Rachenbefund Gelenkerkrankungen fehlen können.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte der Universitätskinderklinik (Prof. Bessau).

H. T., 7 Jahre, 5 Monate alt.

Aus der Vorgeschichte des beim Tod (2. 3. 30) etwa 7 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes ist zu erwähnen, daß es sich gut entwickelt hat, aber immer zart und anfällig gewesen ist. Fast jedes Jahr hat es Erkältungen gehabt. Von Angina oder Rheumatismus ist nichts bekannt. Am 20. 10. 29 plötzlich erkrankt. Als es von der Schule heim kam, war es sehr matt, mußte sich zu Bett legen. Stürmisches Erbrechen. Keine Klagen über irgendwelche Schmerzen. Fieber nicht beobachtet. Am nächsten Tag Besserung, dann wieder Erbrechen. Große Mattigkeit, zunehmende Blässe, dann Fieber, Kurzatmigkeit, trockener Husten. Keine Ödeme beobachtet.

Bei der Aufnahme in die Klinik am 2. 11. 29 schwerkranker Eindruck, Nasenflügelatmen, Atemnot. Klagt über Druckschmerz in der Herzgegend. Rachen frei. Es wurde eine Perimyoeendokarditis festgestellt. Temperatur zwischen 37° und 38°, die letzten Tage auf 39° steigend. Mehrfach angesetzte Blutkulturen steril. Zunächst unter Herzmitteln Erholung, doch bleiben Extrasystolen bestehen. Allmählich Zunahme der Herzinsuffizienz, am 2. 3. 30 Tod.

Sektionsbefund. (Priv.-Dozent Dr. Krauspe). Schwere rheumatische Myokarditis. Fibröse Verdickung des Epikards mit Knötchenbildung, des Perikards und der Leberkapsel, zum Teil knotenförmig. Verruköse Endokarditis der Mitrals mit Insuffizienz der Klappen. Dilatation besonders des linken Ventrikels, aber auch des ganzen rechten Herzens. Allgemeine Herzhypertrophie, besonders rechts. Geringgradige verruköse Endokarditis der Aortaklappen. Kleine Tonsillen. Keine Gelenkveränderungen. Geringgradige, leicht lösbare, strangförmige Verwachsungen zwischen dem vorderen linken Lungenoberlappen, in den vorderen Abschnitten des Perikards. Allgemeine Stauungsorgane. Braune Lungen. Stauungsumbau und Vergrößerung der Leber. Stauungsmilz mit großen Follikeln. Stauungsgastritis, Enteritis, Stauungsödem der Nieren.

Es handelt sich somit um ein 7 $\frac{1}{2}$ Jahre altes Kind, das viele Erkältungen durchgemacht hat und 4 $\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode — ohne daß von einer Angina etwas bekannt ist — plötzlich erkrankt und an Herzinsuffizienz stirbt.

Die mikroskopische Untersuchung des Herzens und der Tonsillen-umgebung ergibt nun das ganze bunte Bild, das sich aus allen, früher beschriebenen Formen der morphologischen rheumatischen Herdveränderung zusammensetzt: Frühinfiltrat, blühende Zellknötchen, Narben des Bindegewebes und der Gefäße.

Herz.

Das Epikard zeigt schon makroskopisch eine beträchtliche bindegewebige Verdickung mit eben sichtbaren und auch größeren, flachen Knötchen von weißer Farbe, die zuweilen perlschnurartig die Gefäße umscheiden. Der Herzmuskel ist, ebenfalls makroskopisch erkennbar,

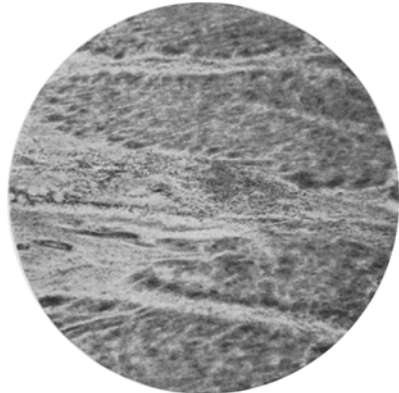


Abb. 7. Rezidivierender rheumatischer Prozeß in Herzmuskelnarbe: in der Mitte des Bildes ein frisches Verquellungsknötchen, von Lympho- und Leukocytenwall umgeben, entstanden in alter rheumatischer Narbe, an der Grenze gegen die Muskulatur. — 7 $\frac{1}{2}$ Jahre altes Kind. Anamnese s. S. 25 oben.

von feinen weißlichen Knoten durchsetzt, das Endokard diffus weißlich verdickt.

Mikroskopisch findet sich 1. ein derbes kollagenes Bindegewebe in allen Herzteilen, strahlig den Muskel durchziehend, mehr oder weniger an die Gefäße angelagert. Schwielig verdickt ist auch Epi- und Endokard, ebenso das Perikard.

Überall findet man nun in diesen Narben frische rheumatische Herde (Abb. 7), ganz frische fibrinoide Verquellung des Bindegewebes und Zellknötchen mit allen Übergängen untereinander und in zellreiche und zellarme Narben. Die großen, makroskopisch sichtbaren Epikardknoten sind vernarbende Granulome, ebenso die großen Myokardherde; daneben sind ausgedehnte Schwielen vorhanden.

Gaumenmandel.

Die Krypten sind reichlich und groß, mit Detritus und massenhaften Diplokokken, kurze Ketten bildend, angefüllt. Das Kryptenepithel ist von Leukocyten durchwandert, enthält auch fein verstreute Diplostreptokokken; diese sind auch spärlich in dem lymphatischen Parenchym



Abb. 8. Knotenförmige Narbe der Tonsillenkapsel und diffuse Verschwellung der Tonsillenumgebung. — 7½jähriges Kind (s. S. 25 oben).

und dem Epithel, zu sehen. Die Lymphknötchen sind groß, reichlich, enthalten große „Reaktionszentren“. Die ganze Gaumenmandel, Knötchen und lymphatisches Parenchym ist dicht übersät von Plasmazellen; auch

die Umgebung enthält kleine Infiltrate. Die „Kapsel“ der Tonsille ist sehr stark entwickelt; sie geht in ein schwieliges Gewebe über, das sich in die Muskulatur verteilt, die Muskelbündel einschließend. Oft sieht man in der Kapsel rundliche, spindlige, aus zellarmem Bindegewebe bestehende Knoten (s. Abb. 8), mehr oder weniger vom Gewebe der Kapsel abgegrenzt. Von der Kapsel dringen breite bindegewebige Leisten in das Parenchym des Organs ein.

Im Elastikapräparat sieht man in dem Narbengewebe der Mandelumgebung deutlich Verwerfungen und Unterbrechungen der Züge. Es wechseln Abschnitte mit verklumpten, fragmentierten Elastikafasern mit solchen, in denen die elastischen Systeme fehlen oder sehr spärlich sind. Auch die Gefäße zeigen Sklerose und Störungen der elastischen Elemente.

Es ist kein Zweifel, daß es sich hier um einen Narbenzustand handelt: einmal ist das peritonsilläre Bindegewebe für ein Kind von $7\frac{1}{2}$ Jahren viel zu reichlich, und dann sind Knotenbildungen der Kapsel und die Störungen der elastischen Fasern ganz auffallend und die Gefäßveränderungen beweisen die entzündliche Entstehung.

In diesem verschwielten Gewebe sieht man nun, wie im verschwielten Herzmuskel, viele Formen rheumatischer Infiltrate: ganz frische zellarme und zellfreie Verquellungen sowie rein zellige Granulome, mit Übergängen beider. Es ist an den frischesten Herden deutlich zu sehen, daß das narbige kollagene Gewebe der Verquellung verfällt; daneben aber auch das noch zarte Perimysium. An der Muskulatur sind die früher beschriebenen Veränderungen wieder aufzufinden: wachsartiger Untergang der Fasern und zellige Resorption.

Das gleiche bunte Bild von verschiedenartigen rheumatischen Infiltraten zeigt das Zwerchfell und die Zunge.

Leider konnten die Gelenke, die makroskopisch und klinisch völlig frei waren, nicht mikroskopisch untersucht werden.

Zusammengefaßt liegt also bei dem $7\frac{1}{2}$ -jährigen Kinde das anatomische Bild einer schwielig abgeheilten Entzündung der Mandelkapsel, des Epi-Myo-Endokards und des Zwerchfells — ebenso der Leber-Milzkapsel — vor, zusammen mit frischen rheumatischen Infiltraten, von fibrinoider Verquellung bis zum Zellknötchen. Der erste Befund der Schwiele dürfte auf Rechnung früher durchgemachten, klinisch nicht in Erscheinung getretenen Rheumatismus zu buchen sein; in letzterer ist das anatomische Substrat des seit $6\frac{1}{2}$ Monaten spielenden neuen Anfalls zu sehen, der in mehreren Schüben erfolgt ist.

So kommt das bunte Bild zustande als die Folge der zu verschiedener Zeit erfolgten Überschwemmung des Körpers mit dem rheumatischen Gift, als anatomischer Ausdruck des vielfach rückfälligen Krankheitsvorgangs.

Wir glauben, daß dieser Nachweis der verschiedenen morphologischen Bilder bei ein und demselben Krankheitsfall unsere früher ausgeführte Vorstellung bestätigt, wonach der exsudativ-degenerative Vorgang und das Zellknötchen nicht der Ausdruck verschiedener Formen des Rheumatismus ist, sondern im wesentlichen zeitlich unterschiedlicher Phasen der rheumatischen Krankheit, wenn natürlich auch mit individuellen Unterschieden der Reaktion, wie überall in der belebten Natur, zu rechnen ist, und wenn es auch Fälle geben mag, in denen der exsudativ-degenerative Einschlag überwiegt und andere, in denen die Wucherung stärker hervortritt.

Zusammenfassung.

In den vorliegenden Abhandlungen haben wir das morphologische Bild der Gewebsschädigungen in den verschiedenen Phasen des Gelenkrheumatismus geschildert, und den Entwicklungsgang verfolgt. Wir haben gesehen, daß das Rheumatismusknötchen, wie es — das zellige Granulom — als anatomische Unterlage dieser Krankheit gilt, sich erst entwickelt als Ausdruck mesenchymaler Aufsaugungsleistung auf dem Boden eines geschädigten Bindegewebsabschnittes, einer toxischen Verquellung der Grundsubstanz.

Zugleich konnten wir feststellen, daß in unseren untersuchten Fällen die Gaumenmandeln und ihre Umgebung stets beteiligt sind (plasmazellige Entzündung, Befunde von Diplostreptokokken) und als Eintrittsstelle des „rheumatischen Giftes“, sowie als Ausgangspunkt für dessen Verallgemeinerung im Körper an erster Stelle in Frage kommen. Die Tonsillen scheinen somit von größter Bedeutung für den rheumatischen Gesamtkomplex zu sein, eine Vorstellung, die sich mit den klinischen Feststellungen, neuerdings von *Morawitz* und *Schoen* bestätigt, und den daraus gezogenen Schlüssen auch für die Behandlung decken ¹.

Die Frühveränderung, das Frühinfiltrat des Gewebes, beim fieberhaften Rheumatismus scheint uns besonderer Beachtung wert. Wir haben systematisch danach gesucht und es gefunden, als wir die im Anaphylaxieversuch beim Versuchstier zu erzielenden Gewebsschäden kennen gelernt hatten ². Heute dürfen wir sagen, daß die morphologischen Bilder des Gelenkrheumatismus und der geweblichen Eiweißüberempfindlichkeit sich in den Grundzügen decken, nicht nur hinsichtlich der Frühveränderungen am Bindegewebe und an der Muskulatur, sondern auch in bezug auf den weiteren Entwicklungsgang der geschädigten Gewebe.

Diese Feststellung erlaubt unbedingt beide Vorgänge in Parallele zu setzen. Der Beweis freilich, daß der Gelenkrheumatismus Ausdruck einer Gewebsanaphylaxie ist, wird durch die Analogie der morphologischen

¹ Klin. Wschr. 1930, H. 14.

² Beitr. path. Anat. 83, H. 1 (1929); dort auch Schrifttumnachweis.

Befunde natürlich nicht gebracht; dies annehmen zu wollen, hieße die Bedeutung morphologischer Gewebsreaktionen für ursächliche Erkenntnisse weit überschätzen. Erst im Verein mit vielen anderen Gründen, klinischen, bakteriologisch-serologischen, allgemein-pathologischen, lassen die Ergebnisse unserer Untersuchungen den Schluß zu, daß nach dem heutigen Stand unseres Wissens für den Gelenkrheumatismus eine allergische, und zwar eine hyperergische Reaktion der Gewebe wesentliche Bedingung ist, wie wir das in der Klinischen Wochenschrift 1930, H. 13 (Schrifttumnachweis) dargelegt haben.

Leider war uns damals bei Abschluß der Arbeit die am 22. 6. 29 erschienene Abhandlung von *H. Swift*¹ noch nicht bekannt, in der auf Grund klinischer, anatomischer und experimenteller Untersuchungen über die allergische Entzündung durch Streptokokken und über die Rolle der Streptokokken für den Gelenkrheumatismus berichtet wird. Die Arbeiten von *Swift* und anderen amerikanischen Forschern bringen überzeugende, wichtige klinische, anatomische und experimentelle Belege dafür, daß beim Gelenkrheumatismus Allergievorgänge angenommen werden müssen, und daß dem Streptokokkus eine ursächliche Rolle zukommt. Sie zeigen, daß eine große Zahl amerikanischer Forscher mit *Swift* den „spezifischen Rheumatismuserreger“ ablehnen und für den fieberhaften Rheumatismus (Rheumatic fever) eine allergische Umstimmung des Körpers, ausgelöst durch Streptokokken, annehmen.

Nimmt man dazu die Untersuchungsergebnisse vieler anderer Untersucher, z. B. von *Singer*², der immer wieder auf die ursächliche Rolle der Streptokokken für den Gelenkrheumatismus hingewiesen hat, gestützt auf klinisches Beobachtungsmaterial und auf den Nachweis der Keime in den Geweben, autoptisch wie am Lebenden, so dürfte die Deutung der rheumatischen Erkrankung als allergische, verursacht durch Kokken und deren Gifte, berechtigt sein, zum mindesten geradeso wie die Theorie des „spezifischen Rheumatismusvirus“. Deren wichtigste Stütze, der Schluß: zu dem besonderen (spezifischen) Gewebsbild gehört der besondere (spezifische) Erreger, steht heute, scheint uns, doch keineswegs mehr unerschütterlich fest, nachdem sich in den Grundzügen gleiche Gewebsveränderungen beim menschlichen Gelenkrheumatismus und beim Versuchstier nach experimenteller Serumüberempfindlichkeit ergeben haben.

¹ *Swift, H.*: J. amer. med. Assoc. **92**, 2071.

² *Singer*: Med. Klin. **1925**, Nr 41.

(Aus dem biologischen Laboratorium des Institutes Holzknecht, Wien
[Leiter: Dr. F. Freund].)

Über die Herkunft der Wanderzellen im Cohnheim'schen Froschzungenversuch.

Von
Dr. Franz Freund.

Mit 9 Abbildungen im Text.
(Eingegangen am 21. Mai 1930.)

Seitdem *von Recklinghausen* im Jahre 1863 in der Hornhaut mit Wanderungsfähigkeit ausgestattete Zellen beobachtet hat, beschäftigt die Frage nach deren Herkunft die Forschung. *von Recklinghausen* nahm an, daß diese Wanderzellen von den fixen Hornhautkörperchen stammen. Demgegenüber vertrat *Cohnheim* den Standpunkt, daß alle Wanderzellen aus der Blutbahn ausgewanderte farblose Blutzellen seien. Diese Annahme stützte sich auf die bekannten Versuche am Gekröse des Frosches, an welchem eine Durchwanderung von Leukocyten durch die Gefäßwand gezeigt werden konnte. Während *Cohnheim* ursprünglich diesen Vorgang auf die eigene Tätigkeit der weißen Blutkörperchen zurückführte, hat er später diese Behauptung widerrufen. Er gelangte nämlich auf Grund neuerer Untersuchungen an den Froschzungen im Jahre 1873 zu dem abschließenden Urteil, daß sowohl kolloidale Bestandteile als auch die weißen und roten Blutkörperchen durch die vorher geschädigten Gefäßwände in das Gewebe gepreßt werden. Es handelt sich demnach bei dem Auftreten von Wanderzellen im Gewebe nach *Cohnheim's* Ausdrucksweise nicht um *Emigration*, sondern entsprechend dem passiven Verhalten um *Extravasation* der körperlichen Blutbestandteile.

Hält man sich an die Beschreibung des Froschzungenversuches, wo es heißt, „... und doch mit wie gespannter Aufmerksamkeit auch immer das beobachtende Auge den Konturen der Capillaren und Venen folgt, in der ganzen Zeit hat nicht ein einziges rotes oder farbloses Blutkörperchen die Blutbahn verlassen, die Gefäßwand passiert“ und ferner „aber trotz dieser oftmals sehr erheblichen Ausdauer der Dilatation, Verlangsamung und Randstellung geschieht niemals die leiseste Emigration“, so muß man wohl zu dem Schlusse gelangen, daß *Cohnheim* selbst letzten Endes der Auswanderung weißer Blutzellen nicht mehr

bei allen Arten der beginnenden Entzündung eine Rolle zugemessen hat. In der Tat führt auch *Cohnheim* an, daß selbst die Extravasation nur bei bestimmten Arten der Entzündung Platz greife, so zwar bei Verätzungen mit chemischen Mitteln. Die Betonung der gemeinsamen Extravasation von roten und weißen Blutkörperchen spricht dafür, daß wohl nur bei hämorrhagisch-entzündlichen Prozessen die körperlichen Bestandteile des Blutes in das Gewebe kommen. Erwähnenswert ist ferner, daß *Cohnheim* unter den *gleichen Versuchsbedingungen* an der Froschzunge in einer früheren Arbeit Auswanderung von Leukocyten zu sehen geglaubt hat.

Daß es beim Froschzungenversuch, bei dem die Zunge mit Nadeln auf ein Korkbrett ausgespannt wird, zu einer traumatischen Entzündung kommt, versteht sich von selbst. An Schnittpräparaten läßt es sich auch zeigen, daß dies der Fall ist und daß sich hierbei *polymorphkernige* Leukocyten neben anderen rundkernigen Zellen vorfinden. Für die letztgenannten Zellformen scheint die Herkunft aus den Zellen des Blutgefäßbindegewebsapparates durch die Arbeiten von *Marchand*, *Aschoff*, *Herzog*, *Lubarsch*, *Malyschew*, *Oeller*, *Schridde*, *Siegmund*, *Stricker*, *Weiss* u. a. kaum mehr bestritten.

Bei der hohen Beweiskraft, die den *Cohnheimschen* Versuchen allgemein beigemessen wird, steht jedoch die unmittelbare Beobachtung der örtlichen Entwicklung von Wanderzellen gerade bei diesem Versuch noch aus. Im Zusammenhang und unter Berücksichtigung der Widersprüche in den *Cohnheimschen* Angaben ist wohl die neuerliche Prüfung der Frage nach der Herkunft der Wanderzellen an der sich traumatisch-entzündlich verändernden Froschzunge gerechtfertigt.

Material und Methode.

Zu den Versuchen eignen sich insbesondere Sommerfrösche der Art *Rana esculenta*. Im Winter sind nämlich bei diesen Tieren die Entzündungserscheinungen herabgesetzt und es kommt nur in geringem Maße zum Auftreten segmentkerniger Leukocyten, die im Sommer reichlicher auffindbar sind. Um möglichst dünne Gewebsschichten unter dem Mikroskop zu haben, empfiehlt es sich, kleine Tiere zu wählen. Die Ruhigstellung erfolgt durch Urethannarkose. Wenn alle Reflexe erloschen sind, zieht man die Zunge vor und heftet sie mit Nadeln auf ein durchlohtes Korkbrett in der Weise, daß der Rücken der Zunge nach unten zu liegen kommt. Die dem Beschauer zugekehrte Seite trägt dann nur ein einreihiges Epithel, das die Sicht auf das gesamte Bindegewebe kaum hindert. Jeder stärkere Zug soll vermieden werden, da es sonst leicht zu ausgedehnten Thrombosen kommt. Am leichtesten gelingt es, einen stärkeren Druck oder Zug zu vermeiden, wenn man den Rand der Zunge ausspannt. Der im durchlohten Bereich befindliche Zungenanteil wird mit einem besonders dünnen, kleinen Deckgläschen bedeckt. Um Austrocknungen zu vermeiden, wird das Tier in nasse Gaze gepackt. Bei Einhaltung dieser Anordnungen und einer zweckentsprechend starken Lichtquelle ist es möglich, die beginnenden entzündlichen Veränderungen des lebenden Gewebes auch mit *Ölimmersion* zu betrachten. Bei dieser können deutlich die Einzelheiten der Zellwanderung wahrgenommen werden. Da es auch bei guten Lichtquellen bei den stärkeren Vergrößerungen wegen der mangelnden Kontraste des lebenden Gewebes

nicht möglich ist, verwertbare Lichtbilder zu gewinnen, wurde die histologische Fixation in Kaliumbichromat-Sublimat-Eisessigformol in der von *Kolmer* angegebenen Mischung nach 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten vorgenommen und die $5\ \mu$ dicken Schnitte nach *Giemsa* gefärbt. Die so darstellbaren Zustandsbilder stimmen im allgemeinen mit jenen im Leben gesehenen überein und finden in deren Beschreibung ihre erläuternde Ergänzung.

Beobachtungen am lebenden Gewebe.

Ein Gesamtbild der beginnenden entzündlichen Vorgänge läßt sich nur bei verschiedenen Vergrößerungen und bei verschiedenen Tieren

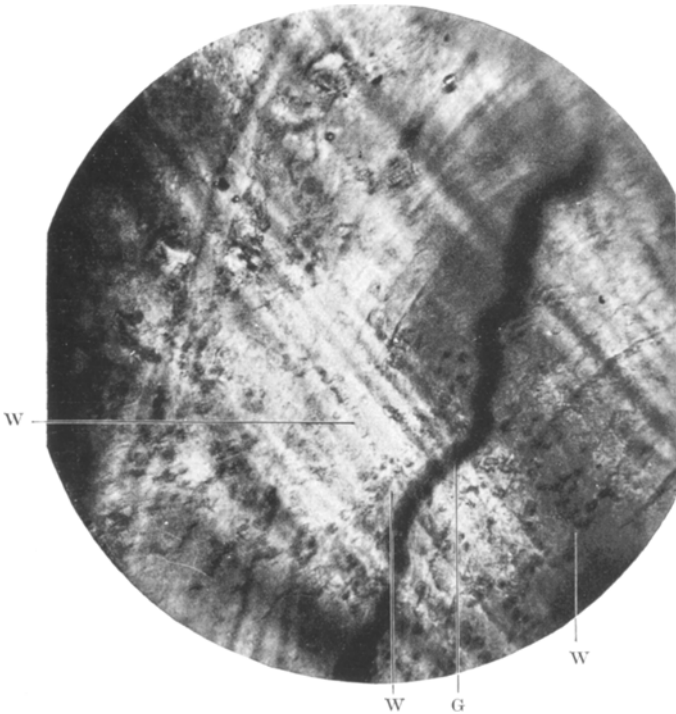


Abb. 1. Objektiv *Reichert* Apochrom. 8 mm, Abb. 1–9. Okular des *Reichertschen* aufsatzmikrophotographischen Apparats Type 9 \times 12. Lebende Froschzunge. (G) Venöses Blutgefäß, (W) Örtlich entstandene Wanderzellen 30 Minuten nach Beginn des Versuches.

gewinnen. Die vorzunehmende Beschreibung entspricht aus diesem Grunde den Wahrnehmungen an 20 Tieren und ist so geordnet, daß der zeitliche Ablauf des Geschehens unabhängig von der Vergrößerung dargestellt wird.

Die Haupttatsachen der beginnenden Gefäßerweiterungen bei der Entzündung, sowie der Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes sind von *Cohnheim* so ausführlich und sorgfältig beschrieben worden, daß es sich erübrigt, auf Einzelheiten einzugehen. Es sei jedoch

so viel hervorgehoben, daß sich insbesondere die Blutadern erweitern, was sich aus der Richtung des Blutstromes dartun läßt. Lenkt man die Aufmerksamkeit am Beginne des Versuches auf das Netz der Spindelzellen, so wird man gewahr, daß *diese schon in den ersten 10 Minuten ihre spindelige Form verlieren und runde Formen annehmen*. In der weiteren Folge fesselt die Häufung weißer Blutzellen innerhalb der Gefäße den Blick. Diese Erweiterung und Randstellung der Leukocyten ist ausschließlich auf venöse Gefäße beschränkt. Ich stimme

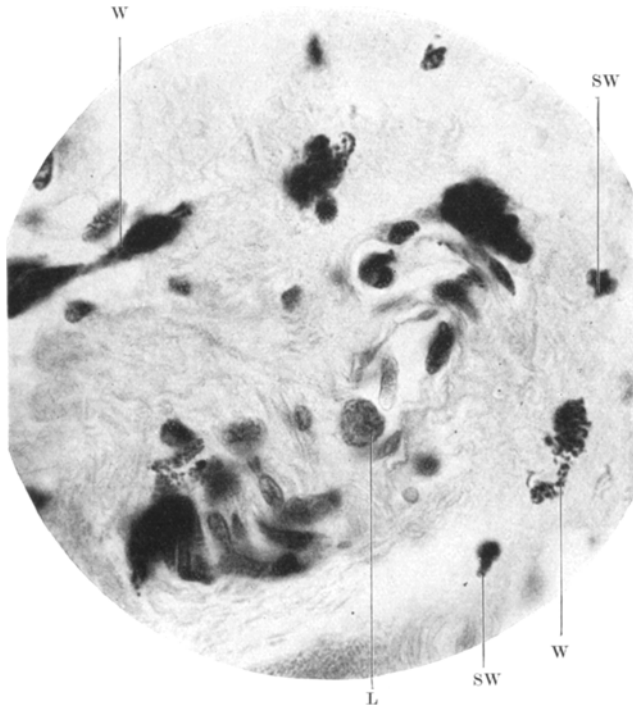


Abb. 2. Abb. 2-9 Reichert, Ölimmersion num. Apert. 1,33. (W) Basophil gekörnte Wanderzellen (L), Blutleukocyt in einer Vene, (SW) segmentkernige Wanderzellen.

mit Cohnheim völlig überein, wenn er angibt, daß auch bei langdauernder Beobachtung diese Leukocyten nicht auswandern. Es soll jedoch damit nicht behauptet werden, daß es eine Auswanderung von Blutwanderzellen überhaupt nicht gibt, sie kommt ausnahmsweise an Capillaren vor, doch gehört ihre Beobachtung im Froschzungenversuch zu den größten Seltenheiten.

Während die Erweiterung der Gefäße vor sich geht, ist im Gewebe die Wanderung von zahlreichen Gewebswanderzellen bereits deutlich nachweisbar. Insbesondere sind *grob gekörnte Zellen* hervorzuheben,

deren ziemlich rasche Wanderung auch bei kurzzeitiger Beobachtung wahrgenommen werden kann. Sie bewegen sich zu den Gefäßen hin. Die lebhafteste Tätigkeit dieser Zellen ist so auffällig, daß es schwer verständlich erscheint, daß ihre Beschreibung durch *Cohnheim* fehlt. Die groben hellglänzenden Körner wechseln während der Wanderung innerhalb des Zelleibes fortwährend ihren gegenseitigen Standort. Die Lebhaftigkeit der Protoplasmaströmung läßt nach, sobald die Gefäßwände

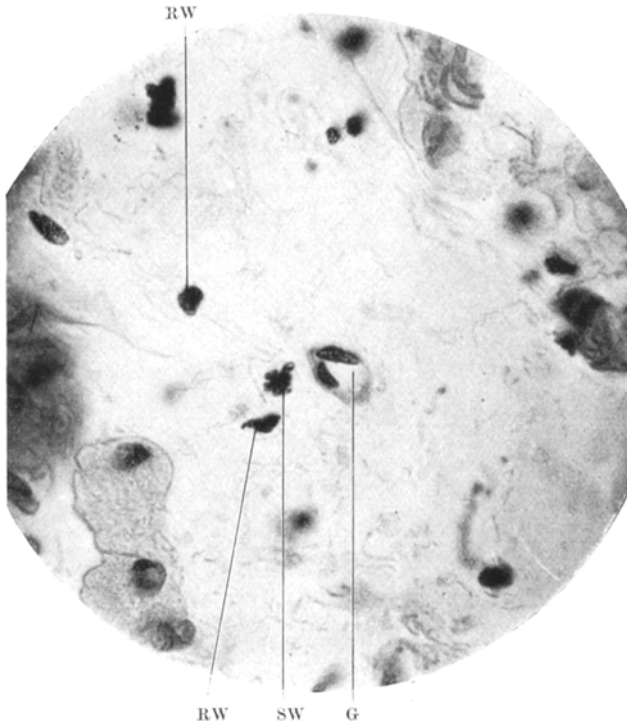


Abb. 3. (G) Blutgefäß, (SW) Segmentierung des Zellkernes bei einer Wanderzelle, (RW) rundkernige Wanderzellen.

erreicht sind. Neben diesen Zellen tauchen nach einer Viertelstunde, vom Beginne des Versuches gerechnet, außerhalb der Gefäßwände kleinere Wanderzellen auf, die schon *Addison* 1849 erwähnt hat. Da die innerhalb der Gefäßlichtung befindlichen weißen Blutzellen stets wahrnehmbar sind, so läßt es sich zeigen, daß die nun außerhalb der Gefäßwand erscheinenden nicht aus der Blutbahn stammen. Die Besichtigung der Umgebung der Gefäße läßt erkennen, daß kleine rundkernige Wanderzellen in die Richtung der Gefäße wandern. Diese Wanderung ist im Gegensatz zu der der grobkörnigen Zellen eine sehr langsame, bei kurzzeitiger Beobachtung nicht feststellbare. Die Wanderung scheint auch

weniger lang anzudauern und hört bei manchen dieser Zellen bald auf. Besonders bemerkenswert ist die Beobachtung von *Kerneinschnürungen*. Viele Kerne dieser Zellen zerschnüren sich plötzlich in mehrere Teile, die gegenseitige Lageveränderungen im Zelleib vornehmen, bis sie schließlich zur Ruhe gelangen. Die Körnelung in diesen Zellen ist eine sehr zarte. An den Gefäßwänden machen die kleinen Wanderzellen halt, während die großen grobgekörnten entlang der Gefäßwand weiterkriechen.

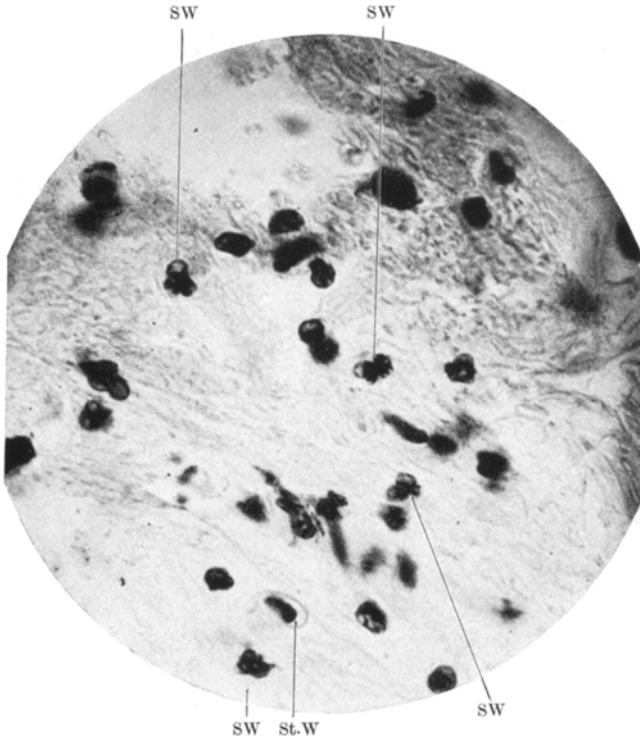


Abb. 4. Kernsegmentierungen bei Wanderzellen (SW.). Stabkernige Wanderzelle (StW).

Viele von den kleinen bleiben im Gewebe auch weitab von den Gefäßen unbeweglich liegen, ihre Kerne sind vielfach eingekerbt, vielfach jedoch auch rund. Diese Verhältnisse, die unmittelbar nach Festheftung der Zunge sichtbar werden und in der ersten halben Stunde Fortentwicklung zeigen, erfahren nach diesem Zeitpunkt keine wesentlichen Veränderungen mehr (Abb. 1). Insbesondere ist auch im weiteren Verlaufe keine Auswanderung von weißen Blutzellen in nennenswertem Maße zu sehen.

Beobachtungen am fixierten Gewebe.

Die Fixierung dieser Lebensvorgänge läßt das Gesehene im gefärbten Schnitt wiedererkennen. Die Giemsa-Färbung erleichtert die Verständ-

gung über die Art der Zellen im Hinblick auf die Kenntnisse des Blutbildes. Die entsprechend dem geringen Entzündungsreiz allerdings nicht allzu zahlreich auftretenden *oxyphil gekörnten segmentkernigen* Wanderzellen beweisen durch ihr Vorhandensein das Bestehen einer akuten, im gegebenen Falle traumatisch bedingten Entzündung.

Die grobgekörnnten Wanderzellen sind als *basophil gekörnte* Zellen wieder erkennbar, sie sind wohl als *Gewebsmastzellen* anzusprechen (Abb. 2). Ihre Wanderungsfähigkeit geht unverkennbar aus den verschiedenen langgezogenen Formen ihres

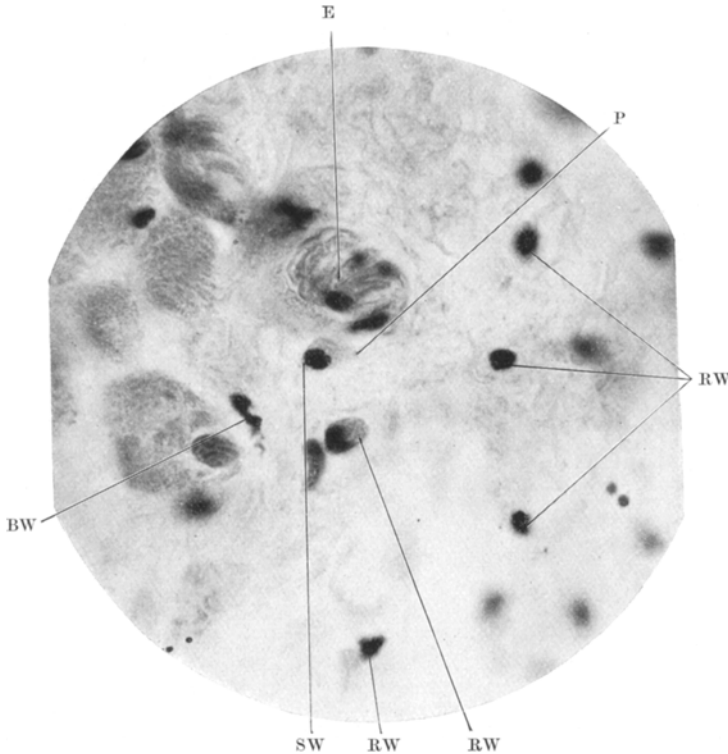


Abb. 5. (SW.) Segmentkernige Wanderzellen mit Protoplasmafüßchen bei (P.). Blutgefäß mit Erythrocyten gefüllt (E). (RW.) Rundkernige Wanderzellen. (BW.) Basophil gekörnte Wanderzelle.

Zelleibes hervor. Das dunkle Blau der Körner nimmt mit fortschreitender Entzündung einen violetten, später rötlichen Ton an. Die Zellen finden sich überall im Gewebe verstreut, je früher man untersucht, um so ferner von den Gefäßen, je später, um so näher zu ihnen. Die kleinen Wanderzellen erscheinen mit runden und zerschnürten Kernen (Abb. 3 und 4). Bei manchen kennzeichnen langgestreckte Protoplasmafortsätze die Wanderungsfähigkeit (Abb. 5). Die in Zerschnürung begriffenen Zellen besitzen einen sehr schmalen, nur angedeuteten Zelleib, in dem manchmal vereinzelte oxyphile Körnchen nachweisbar sind. Neben diesen im Entstehen begriffenen vielgestaltig kernigen Zellen finden sich besonders unter dem Epithel gelegene, deutlicher oxyphil gekörnte Zellen mit runden und mit segmen-

tierten Kernen (Abb. 6). Ferner sind im Gewebe Zellen vorhanden, die den *jugendlichen Stabkernigen* des Blutes ähnlich sind (Abb. 7 und 8). Die *Fibrocyten* der Gefäßwände lassen vielfach eine Einkerbung ihres Kernes erkennen, sie unterscheiden sich jedoch von den Leukocyten des benachbarten Blutes, so daß schon durch die mikroskopische Betrachtung im Schnittpräparat die Annahme, daß es sich um eingewanderte Leukocyten handeln könnte, widerlegbar ist (Abb. 9). Die Rundzellen besitzen einen blau gefärbten Leib. *Auch die Bindegewebszellen der Nervenscheiden haben eine Abänderung ihrer Gestalt erfahren und sind den*

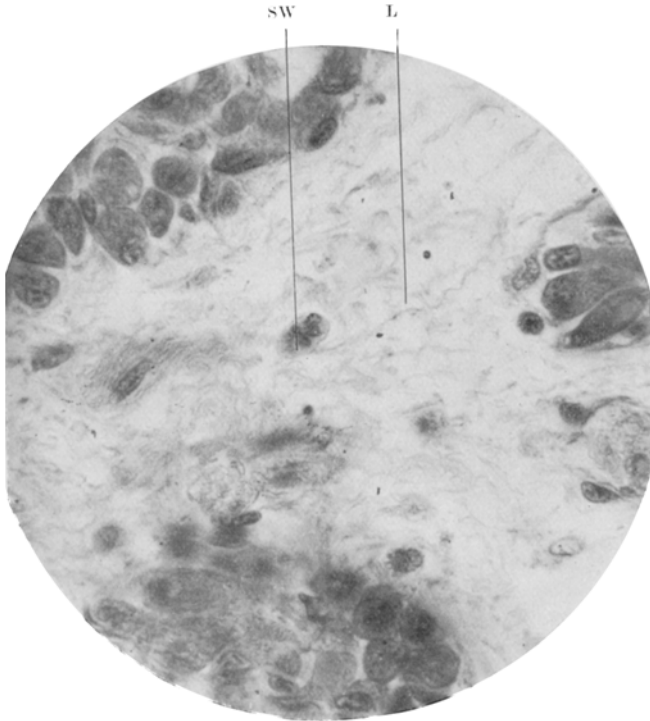


Abb. 6. (SW) Segmentkernige Wanderzelle, an deren Zelleib eine Bindegewebslamelle haftet (L).

Rundzellen ähnlich geworden. Das Gefüge der entzündlich veränderten Gewebsanteile der Zunge ist insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der Venen ödematös aufgelockert.

Schlußfolgerungen.

Sowohl aus Versuchen *Cohnheims* als auch aus den hier dargelegten geht hervor, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine nennenswerte Auswanderung weißer Blutzellen aus der Blutbahn nicht stattfindet. Es müssen daher in diesem Falle die vorhandenen Entzündungszellen örtlich entstanden sein. Daß diese Entzündungszellen in der Mehrzahl den Blutleukocyten nicht völlig gleichen, erklärt sich aus der raschen

Entwicklung, die hier im Bruchteil einer Stunde vor sich geht, während die Reifung im Knochenmark einen langen Zeitraum umfassen dürfte. Die Beschränkung der Untersuchung auf die erste Stunde der beginnenden Entzündung läßt die Möglichkeit offen, daß schließlich die oxyphile Körnelung im weiteren Verlaufe deutlicher wird. Eine Schwierigkeit liegt auch in der Wiedererkennung der lebenden in den gefärbten Zellen.

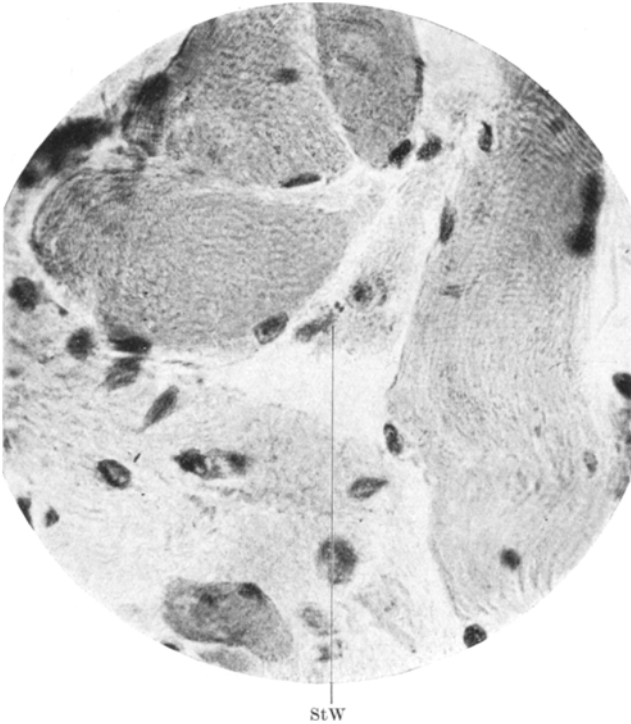


Abb. 7. (StW) Stabkernige Zelle mit einzelnen oxyphilen Körnern im Zelleib.

Nur durch die genaue Beachtung der Kernform und Zellgröße kann diese überwunden werden.

Die Richtung der Wanderung teils zu den Gefäßen, teils zum Epithel hin spricht dafür, daß es neben der bekannten Durchwanderung durch das Epithel auch die vielfach angenommene Einwanderung in die Gefäße tatsächlich gibt.

Die beginnende traumatische Entzündung spielt sich offenbar so ab, daß es im Anschluß an die Erweiterung der kleinsten Blutadern zu einer Auflockerung des gesamten Blutgefäßbindegewebsanteiles durch ein Ödem kommt, dessen Übertritt in das Gewebe durch die Dehnung der Gefäßwände (*Marchand*) erleichtert wird. Diese Ödemflüssigkeit

wird wohl ebenso wie Farbstofflösungen von den Bindegewebszellen gespeichert, wodurch eine Abrundung dieser speichernden Zellen hervorgerufen wird. Da diese Abrundung auch an den Spindelzellen der Nervenscheiden vorkommt, wäre dadurch eine Erklärungsmöglichkeit für den Entzündungsschmerz gegeben. Die am lebenden Gewebe sichtbare *sofortige* Abrundung der Spindelzellen auf entzündliche Reize

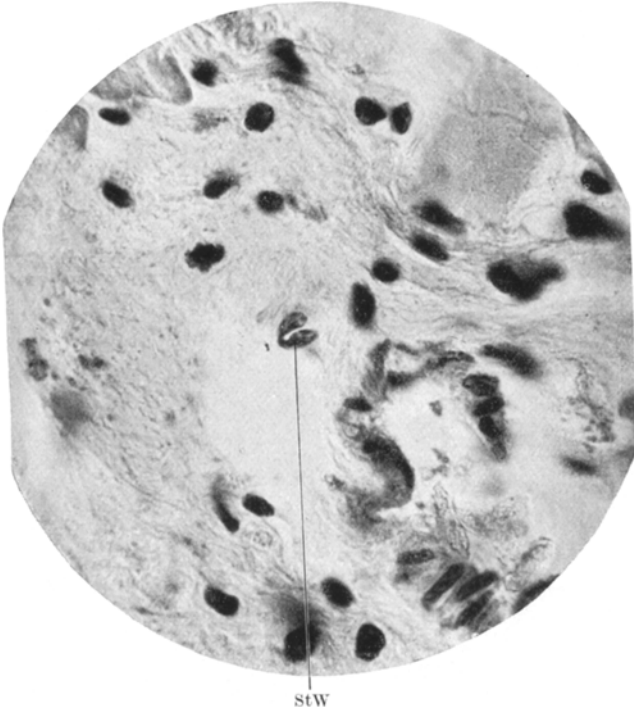


Abb. 8. (StW) Stabkernige Zelle ohne oxyphile Körner.

hin hat übrigens bereits *Metschnikoff* an Schwänzen von Tritonen beobachtet.

Während die Entzündungswärme zweifelsohne durch den erhöhten Stoffwechsel hervorgerufen wird (*Geßler*), der mit der erhöhten Tätigkeit der Bindegewebszellen verbunden sein muß, scheint die Ursache der Entzündungsröte noch strittig zu sein. Die Wahrnehmung läßt erkennen, daß an ihrer Entstehung die *venöse Blutüberfüllung* mitwirkt. Da aber die Entzündungsröte den bläulichen Stich doch im allgemeinen vermissen läßt, so kann diese für die Röte allein nicht ausschlaggebend sein. Am ehesten könnte hierfür die Eröffnung bisher unwegsamer Capillaren verantwortlich sein, welche den Zufluß in die erweiterten Venen sicherstellen.

Durch die Dehnung der Venenwände wird auch der Zusammenhalt der Gefäßwandfibrocyten gelockert und im Zusammenhang mit der ödematösen Durchtränkung ihre Abrundung hervorgerufen. Die Segmentierung ihrer Kerne sowie der im Gewebe befindlichen Zellen ist wohl als eine Absterbeerscheinung aufzufassen. Die Häufung der segmentkernigen Zellen um die Venen herum und unter dem Epithel spricht dafür, daß die Wegschaffung dieser absterbenden Zellen teils durch

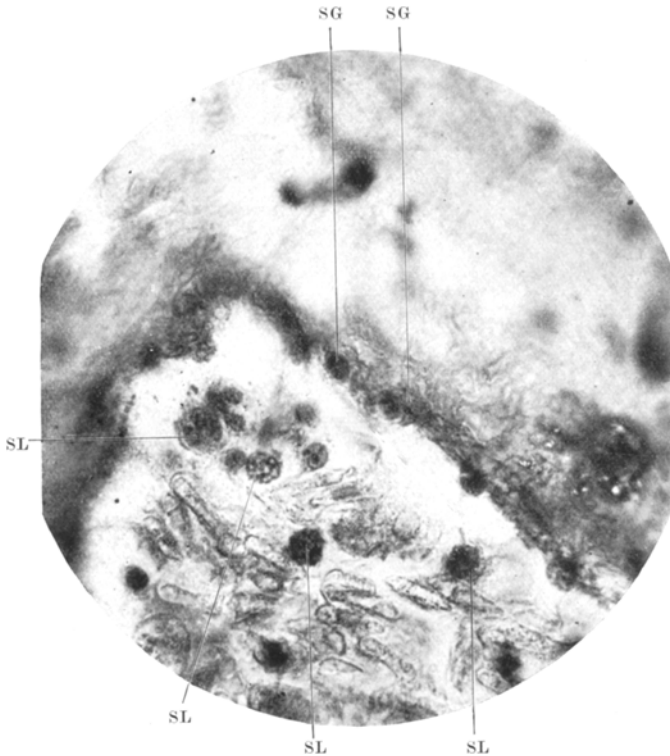


Abb. 9. (SG) Segmentkernige Wanderzellen in der Gefäßwand durch Umwandlung der Gefäßwandzellen hervorgegangen. (SL) Segmentkernige Blutleukocyten von ihnen deutlich unterscheidbar.

Wanderung nach außen durch das Epithel, teils durch Einwanderung in die Blutbahn erfolgt.

Jene Zellen, deren Kern rund bleibt, besitzen nach den derzeitigen Kenntnissen die Fähigkeit des Erhaltenbleibens und der Rückumwandlung in Bindegewebszellen (*Maximow, Karell und Ebeling, A. Fischer*). Eigene Beobachtungen in späteren Zeitpunkten der Entzündung und die Ergebnisse der Gewebszüchtung sprechen in diesem Sinne (*Tannenberg*).

Soweit in diesen Versuchen die örtliche Entstehung von rundkernigen Wanderzellen nachgewiesen werden konnte, werden dadurch lediglich

die Angaben von *Marchand*, *Aschoff*, *Herzog*, *Lubarsch*, *Malyschew*, *Oeller*, *Schridde*, *Siegmund*, *Sternberg*, *Stricker* und *Norris*, *J. Weiß* u. a. bestätigt.

Insbesondere hat ja *Marchand* die Rolle der Zellen des Bindegewebes für die örtliche Reaktion wieder entdeckt und *Herzog* ist so weit gegangen, daß er auch die örtliche Entstehung *segmentkerniger* Wanderzellen aus den Bindegewebszellen für möglich hält. Die Beobachtung der sich entzündlich verändernden Froschzunge zeigt, daß dieser Vorgang schon am *Anbeginn der Entzündung platzgreift*. Zahlreiche segmentkernige Wanderzellen sind bereits im Gewebe vorhanden, ohne daß irgendwelche Zeichen einer Auswanderung aus der Blutbahn wahrgenommen werden können. Die sichtbare Zerschnürung des Kernes beweist die Entwicklung aus rundkernigen Zellen. Wenn auch nach den Forschungsergebnissen der oben erwähnten Forscher der Glaube, daß alle Wanderzellen aus dem Blute stammen, längst beseitigt ist, so gilt doch noch allgemein der Satz, *daß am Beginne einer Entzündung die Auswanderung von Leukocyten vorherrscht*. Da aber die örtliche Entstehung von segmentkernigen Leukocyten für möglich erachtet wird, so kann wohl überhaupt nur die Frage vorliegen, ob es *Gradverschiedenheiten* zwischen diesen beiden Arten des Auftretens von Wanderzellen gibt und welcher Vorgang überwiegt.

Daß die örtliche Entstehung von Exsudatzellen bei der beginnenden Entzündung die *Hauptrolle* spielt, hat *von Möllendorff* in neuerer Zeit zu beweisen gesucht. Nach seinen Angaben bilden sich in der Wand der aus dem Körper entfernten Jugularisvene segmentkernige Wanderzellen, wenn man das Blutgefäß im Brutschrank beläßt, was ein zwingender Beweis für die örtliche Entstehung dieser Zellen wäre. *Gerlach* und *Jores* konnten aber nachweisen, daß derartige Zellen *nicht* entstehen, wenn man das Blut sorgfältig aus der Vene auswäscht und das Blutgefäß bei der Entnahme aus dem Körper nicht schädigt, sondern es mittels Rasiermesserschlages aus dem Kreislauf ausschaltet. *Gerlach* und *Jores* sowie *Fischer-Wasels* meinen, daß durch die Präparation des Gefäßes ein entzündlicher Reiz gesetzt wird, der die *Auswanderung* von Leukocyten hervorruft. Es ist dem entgegenzuhalten, daß dieser entzündliche Reiz auch die *örtliche* Entstehung von Leukocyten bewerkstelligen könnte.

Büngeler suchte durch andere Versuche die *Cohnheimsche* Lehre von der Auswanderung zu festigen. Er konnte nachweisen, daß das Auftreten einer Entzündung scheinbar *gesetzmäßig an den Gehalt des vorbeiströmenden Blutes an Leukocyten gebunden ist*. *Fischer-Wasels* erblickt in diesen Versuchen ein Experimentum crucis der Auswanderungslehre. Mein Schüler *Fukase* hat aber die Gesetzmäßigkeit dieses Vorganges dadurch widerlegt, daß er eine Schnittwunde der Haut zur Hälfte mit *hartgefilterten* Röntgenstrahlen bestrahlt hat, wobei die Exsudation

im bestrahlten Bereich stets wesentlich geringer war. Wenn dadurch auch nicht entschieden wird, ob durch die Röntgenbestrahlung die *Auswanderung* oder die *örtliche* Entstehung von Leukocyten gehemmt wird, so ergibt sich daraus jedenfalls die Widerlegung der Behauptung *Büngelers*, daß die *Exsudation* stets parallel dem Leukocytengehalt des vorbeiströmenden Blutes sei. In den Versuchen *Fukases* war der Leukocytengehalt der Blutgefäße der Haut stets der gleiche und normal.

Es kann also weder durch diese Versuche noch durch die Kritik der Jugularisversuche von *Möllendorffs* und am allerwenigsten, wie dies so oft geschieht, durch die Berufung auf *Cohnheim*, wie eingangs hervorgehoben wurde, die Annahme gestützt werden, daß am Beginne einer Entzündung die Auswanderung von Leukocyten aus den Blutgefäßen überwiegt. Ein Beweis hierfür ist, soweit es die *nicht hämorrhagischen Entzündungen* betrifft, weder in früherer noch in neuerer Zeit erbracht worden. *Demgegenüber wird durch die vorliegenden Untersuchungen die örtliche Entstehung der Mehrzahl aller Wanderzellen gezeigt.* Daß in den Jugularisversuchen v. *Möllendorffs* unter den von *Gerlach* und *Jores* geforderten Versuchsbedingungen keine Exsudatzellen im Brutschrank entstanden sind, scheint mir nur dafür zu sprechen, daß die Entstehung solcher Zellen an das Bestehen des *Blutkreislaufes* gebunden ist. Aus diesem Grunde ist es wohl auch bisher niemals gelungen, in Auspflanzungen die Entwicklung von Exsudatzellen hervorzurufen. Der Satz *Cohnheims* „ohne Gefäße keine Entzündung“ steht demnach unerschütterlich fest. Aber nicht die zelligen Bestandteile des kreisenden Blutes scheinen erforderlich zu sein, sondern offenbar die Dehnung der Gefäßwände und die dadurch bedingte Durchlässigkeitssteigerung für bestimmte kolloidale Bestandteile, die für die Umwandlung der Bindegewebszellen in Entzündungszellen notwendig sind. Nur dort, wo sich die Venen erweitern, sind die Vorbedingungen für die Entstehung einer Entzündung gegeben, ohne daß damit die Rolle der Arterien und Capillaren geleugnet werden soll. *Auch für die Hornhaut und die Herzklappen-segeln dürfte die Erweiterung der Randgefäße für die Entstehung einer Entzündung erforderlich sein.* Wenn *Büngeler* in jenem Zeitpunkt, in dem die Leibeshöhle seiner Versuchstiere mit Blut überfüllt war, Entzündung daselbst hervorrufen konnte, während in der Peripherie gleichzeitig dieser Versuch nicht gelang, so spricht dies dafür, daß in der Peripherie nicht nur ein Mangel an Leukocyten bestanden hat, sondern daß auch die Kreislaufverhältnisse ungewöhnliche waren. Im Sinne dieser Annahme ist auch der Umstand zu verwerthen, daß eine Anzahl seiner Versuchstiere dem Shocktod erlegen ist, und die Überlebenden einen schweren Shock erlitten haben. Es könnte demnach in erster Linie die Blässe in der Peripherie für die Unmöglichkeit, eine Entzündung hervorzurufen, verantwortlich gemacht werden, da es eben *ohne Entzündungsröte keine akute Entzündung* geben kann.

Wenn auch die Beobachtung des lebenden Gewebes am sichersten die Beurteilung der Frage nach der Herkunft der Wanderzellen zuläßt, so bleibt dennoch manches ungeklärt, was nur durch fortlaufende Untersuchungen an gefärbten Schnitt- oder Häutchenpräparaten erforscht werden könnte, so die Frage nach der Entstehung der verschieden gefärbten Körner und die nach dem Verlust der Zellfortsätze der Spindelzellen bei ihrer Umwandlung in Rundzellen. Die Lösung dieser Fragen geht aber über den Rahmen dieser Arbeit hinaus, deren Ziel lediglich die Feststellung nach der Herkunft der Wanderzellen im *Cohnheim*-schen Froschzungenversuch ist.

Zusammenfassung.

1. Am Beginne der traumatischen Entzündung der lebenden Froschzunge treten im Gewebe zahlreiche Wanderzellen auf, deren Entwicklung aus Bindegewebszellen am lebenden Tier wahrgenommen werden kann.
2. Diese Wanderzellen besitzen ursprünglich rundliche Kerne, von denen eine Anzahl eine Teilung in mehrere Teilstücke erfährt.
3. Die im Schnittpräparat nachweisbare Entzündung, die durch das Vorhandensein von oxyphil gekörnten segmentkernigen Zellen im Gewebe der Froschzunge gekennzeichnet ist, ist vor sich gegangen, ohne daß während der Lebensbeobachtung eine nennenswerte Auswanderung von Blutwanderzellen stattgefunden hat.
4. Bei der traumatischen Entzündung der Froschzunge stammen demnach die Wanderzellen nicht aus der Blutbahn.

Schrifttum.

Büngeler: Entzündungsversuche unter dem Einfluß der Verteilungsleukocytose. *Virchows Arch.* **270**, 2 (1928). — *Büngeler* u. *Wald*: Die Bedeutung der *Kupffer*-schen Sternzellen bei der Entzündung. *Virchows Arch.* **270**, 2 (1928). — *Cohnheim, J.*: Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873. — Über Entzündung und Eiterung. *Virchows Arch.* **40**, 1 (1867). — *Fischer-Wasels, B.*: Die Entstehung der Entzündungsleukocyten und die Grenzen der anatomischen Methode. *Klin. Wschr.* **7**, 43, 44 (1928). — *Freund, F.*: Zum Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen bei entzündlichen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **6**, 31 (1927). Entzündungsprophylaktische Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.* **33** (1929). — *Fukase, S.*: Über die Beeinflussung der traumatischen Entzündung durch Röntgenstrahlen. *Virchows Arch.* **273**, 3. — *Gerlach* u. *Finkeldey*: Mesenchymale Reaktionen. *Krkh.forschg* **4**, 29 (1927); **6**, 131 (1928). — *Gerlach* u. *Jores*: Die Herkunft der Exsudatleukocyten bei der akuten Entzündung. *Virchows Arch.* **267**, 551 (1928). — *Herzog, G.*: Bedeutung der Gefäßwandzellen. *Klin. Wschr.* **2**, 684 (1923). — Über die Entstehung von Granulocyten. *Zbl. Path.* **1922**, 680. — *Hirschfeld, H.*: Züchtungsversuche mit leukämischem Blut. *Fol. haemat. (Lpz.)* **34** (1927). — *Klieneberger, C.*: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 2. Aufl. Leipzig 1927. — *Kling, R.*: Weitere Studien über die Entzündung seröser Häute. *Virchows Arch.* **167** (1902). — *Lubarsch, O.*: Entzündung. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*

von *Aschoff*. Jena 1921. — *Malyschew*: Kupffersche Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. Beitr. path. Anat. **78**, 1 (1927). — *Marchand, F.*: Die örtlichen reaktiven Vorgänge. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*. Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Beitr. path. Anat. **4**, 1 (1888). — *Möllendorf, W. v.*: Bindegewebsstudien Bd. 5. Z. Zellforschg **6** (1928). — *Oeller, H.*: Experimentelle Studien zur pathologischen Physiologie des Mesenchyms und seine Stoffwechselleistung bei Infektionen. Krkh.forschg **1**, 28 (1928). — *Siegmund, H.*: Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verh. dtsh. path. Ges., 19. Tagg, **114**. — *Sklawinos*: Entzündung bei „möglichst“ leukocytenfrei gemachten Kaninchen. Krkh.forschg **1**, 507 (1925). — *Sternberg, C.*: Ref. Path. Ges. **1913**. — *Stricker, S.*: Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1878. — *Tannenberg, J.*: Die Leukocytenauswanderung und die Diapedese der roten Blutkörperchen. Frankf. Z. Path. **31**, 351 (1925). — *Weidenreich, F.*: Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Arch. mikrosk. Anat. **73**, 793. — *Weiß, J.*: Beiträge zur Entzündungslehre. Leipzig 1893. — *Westphal, V.*: Nachprüfung des *Cohnheimschen* Entzündungsversuches. Frankf. Z. Path. **30**, 1 (1924).

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Tübingen.
Direktor: Prof. Dr. *Dietrich*).

Über die Bedingungen der Leukodiapedese. (Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Säugetier¹.)

Von

Martin Nordmann und Alph Rüther.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. August 1930.)

Trotzdem es seit dem klassischen Versuch *Cohnheims* festzustehen schien, daß die Masse der gelapptkernigen Leukocyten, die man bei lokalen Infektionen oder ähnlichen Ursachen im Gewebe antrifft, aus dem Blute stammen und die Wand der kleinen Gefäße durchwandern, ist in neuerer Zeit die Gültigkeit dieser Beobachtung bezweifelt worden. Der darüber geführte literarische Streit zwischen v. *Möllendorff* einerseits und der Mehrzahl der Pathologen andererseits dauert an. Jedoch ist es leicht, sich durch mikroskopische Beobachtung des lebenden Kreislaufes am Kalt- und Warmblüter zu überzeugen, daß die Leukocyten aus dem strömenden Blute durch die Gefäßwand treten. Es ist dieses Verfahren übrigens das einzigste, dem in dieser Frage eine entscheidende Bedeutung zukommt. Für uns, die wir nunmehr seit Jahren die Methode der Lebendbeobachtung anwenden, besteht an der Richtigkeit der *Cohnheimschen* Beobachtung über die Leukodiapedese nicht der geringste Zweifel, so daß wir nicht die Absicht haben, an dieser Stelle neue Beweise dafür zu erbringen. Wir haben bereits an anderer Stelle diese Ansicht vertreten.

So leicht es ist, den Vorgang der Leukodiapedese zu beobachten, so schwer ist es, seine Bedingungen zu erkennen. Die herrschende Lehre ist die Chemotaxis im weitesten Sinne des Wortes. — Diese Vorstellung besagt, daß physikalisch-chemische Änderungen des Gewebes die Leukocyten aus der Blutbahn herauslocken. *Schade* und *Gräff* glauben die chemische Erklärung in der Gewebssäuerung gefunden zu haben, die Leukocyten sollten nach der sauren Seite wandern. Auf dem Pathologentag 1930 in Berlin hat *Gräff* selbst gezeigt, daß die Leukocyten sehr wohl auch nach der basischen Seite vordringen. Die Leukocyten erleiden im sauren und im basischen Medium allerdings verschiedene Formveränderungen.

¹ Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft durchgeführt.

Forscher, die mit der Methode der Lebendbeobachtung gearbeitet haben, wissen, daß die Leukodiapedese stets verbunden ist mit einer beträchtlichen Stromverlangsamung. Dieser leukodiapedetische Zustand der Strombahn ist von *Ricker* scharf umrissen worden. Die dabei stets beobachtbare Stromverlangsamung ist die Folge einer örtlichen Erweiterung der terminalen Strombahn und einer Verengung der vorgeschalteten Arterien, beides geht einher mit einer Einbuße der constrictorischen Erregbarkeit des Gefäßnervensystems. Die Verlangsamung erklärt sich nach *Ricker* aus der Arterienverengung. So erklärt er die Leukodiapedese als eine Angelegenheit der Strombahn und zwar ihres Nervensystems und ihrer Stromgeschwindigkeit. Eine „Chemotaxis“ lehnt er ab.

Tannenberg-Fischer-Wasels ebenfalls aus der Erfahrung am lebenden Tier bezeichnet die Stromverlangsamung als einen „begünstigenden“ Faktor. Sie erörtern in ihrem H  ndbuchartikel über lokale Kreislaufstörungen eine Reihe von Theorien, mit der die Leukodiapedese erklärt worden ist. Der Kürze halber sei hier auf ihre Ausführungen verwiesen. Es geht daraus zur Genüge hervor, daß keine der bestehenden Theorien befriedigt. Diejenigen Theorien, welche eine besondere Verwandlung der Leukocyten annehmen, welche sie klebrig mache, oder die mit Begriffen wie veränderte Oberflächenbeschaffenheit arbeiten, entbehren eines unmittelbaren Beweises. Auch dem spezifisch leichteren Gewicht der Leukocyten kann keine Bedeutung zugemessen werden, da sie ja stets besteht und es einer weiteren Veranlassung bedarf, sie randständig zu machen. Deutungen, die lokale Blutdruckveränderungen als treibende Kraft bei der Leukodiapedese unterstellen, sind Schlüsse und entbehren bisher einer lokalen Blutdruckmessung. Angeh  ufte Stoffwechselprodukte in der Umgebung der Strombahn fallen in das später noch zu erörternde Gebiet der Chemie im Gebiet der lokalen Kreislaufstörung. Als weitere Umschreibung unserer Unkenntnis über das Wesen der Leukodiapedese muß der Begriff des „vitalen Vorganges“ hingestellt werden. Es kommt allerdings während des Durchtrittes der Leukocyten durch die Gefäßwand (in der überwiegenden Mehrzahl der Venenwand) zu Formveränderungen der Leukocyten, deren diese auch außerhalb des Körpers befähigt sind und von den Leukocyten fortgesetzt werden, wenn ein Nachschub neuer Leukocyten wegen der Stromverhältnisse (z. B. bei Stase) von selbst aufhört. Das muß erwähnt werden, weil bei den Erörterungen über die Leukodiapedese nicht (auch bei *Tannenberg-Fischer* nicht) scharf getrennt wird zwischen den Ursachen, die die Leukocyten randständig machen und ihnen den Durchtritt ermöglichen, und den Bedingungen, unter denen sich die Leukocyten im Gewebe also auch in der Gefäßwand bewegen.

In den neuen hier mitgeteilten Versuchen ist nur die Rede von den Ursachen, die die Leukocyten von innen an die Wand heranbringen.

Wegen der von uns gewählten Versuchsanordnung stellen wir deshalb als die extremsten Anschauungen gegenüber: die Veränderung der Chemie in dem Bezirk der Leukodiapedese und die Kreislaufstörung. Es kann weder bezweifelt werden, daß beispielsweise bei einer experimentellen Infektion physikalisch-chemische Veränderungen im Gewebe stattfinden, noch kann die Richtigkeit der Beobachtung widerlegt werden, daß der Blutstrom bei der Leukodiapedese verlangsamt ist und zwar im Sinne *Rickers* in ganz bestimmtem Grade, wie *Tannenberg* ihm bestätigt.

Gemeinschaftlich von *Koch* und *Nordmann* angestellte Versuche der gleichzeitigen Blutdruckmessung und der mikroskopischen Beobachtung des Kreislaufes im Gekröse hatten ergeben, daß der Strom sich im Beobachtungsgebiete bei sinkendem Blutdruck stark verlangsamen kann bis zum endlichen Stillstand, *ohne* daß ein einziger Leukocyt die Strombahn verläßt. Das bedurfte eigentlich keines besonderen Versuchs, da ja schnelles oder langsames Erlöschen des Kreislaufes beim Tode nie mit Leukodiapedese einhergeht. Es gibt aber auch experimentell keine Blutdrucklage zwischen der Norm und Null, d. h. Stromverlangsamung, die etwa gesetzmäßig mit Leukodiapedese verbunden wäre. Die Leukodiapedese trat aber in manchen Fällen ein, in denen eine Veränderung der Gefäßwandbeschaffenheit nachgewiesen werden konnte, und zwar nicht durch einen örtlichen Eingriff im strengen Sinne des Wortes, sondern durch hohe Aortenabklemmung, also vorübergehender Abschnürung des Blutzuflusses zum Gekröse. Diese veränderte Wandbeschaffenheit war anatomisch nicht zu erfassen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der pathologischen Anatomie. In funktioneller Hinsicht ergab sich eine herabgesetzte constrictorische Erregbarkeit der Gefäßwände.

Und zwar ging der Tonus der Gefäße zeitlich oder dauernd verloren, so daß das Blut nicht mehr in gehöriger Weise zum Herzen zurückströmte. Diesen Zustand haben wir den dysergetischen genannt, er geht wie gesagt unter bestimmten Bedingungen mit dem Austritt geformter Blutbestandteile einher. Diesem Zustand der Strombahn haben wir den paralytischen gegenübergestellt, die eigentliche Gefäßlähmung. Dieser Zustand kommt entsprechend jeder Gliedlähmung durch die Abtrennung der Nervenleitung des Strombahngebietes zustande, führt aber nicht notwendigerweise zum Verfall des Blutdruckes. Sogar große Gebiete, wie das Splanchnicusgebiet können ihren alten Tonus wieder erlangen und den normalen Blutdruck wieder herstellen. In diesem paralytischen Zustand kommt keine Diapedese vor.

Diese Beobachtungen standen in Einklang mit den Ausführungen *Rickers*, der zu den Ursachen der Stromverlangsamung den Verlust constrictorischer Erregbarkeit rechnet, die sich zunächst im terminalen — empfindlicheren — Stromgebiet (kleine Arterien, kleine Venen, Capillaren) geltend macht und zur Erweiterung führt. Der Blutstrom

kann aber trotzdem nur verlangsamt einströmen, da vorgeschaltete — weniger empfindliche — Arterien unter dem gleichen Reize verengt werden.

E. Koch und *M. Nordmann* haben schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Darlegungen *Rickers*  ber das Verhältnis von Weite der Strombahn und Geschwindigkeit des Blutstromes nur für die allein von ihm angestellten *lokalen* Kreislaufbeobachtungen gelten, also bei beständig bleibendem allgemeinen Blutdruck. Nach *Ricker* fließt das Blut (bei konstantem Blutdruck) in erweiterter Strombahn schneller und bei verengter langsamer. Nur wenn vorgeschaltete Arterien durch Verengerung den Strom hemmen, wird die nachgeschaltete erweiterte Strombahn verlangsamt durchströmt. Dieser Fall ist praktisch bei der Leukodiapedese verwirklicht. Bei willkürlichen Veränderungen des Blutdruckes haben *Koch* und *Nordmann* als Regel gefunden, daß Blutdruckerhöhung mit Verengerung und Beschleunigung, Blutdruckerniedrigung mit Erweiterung und Verlangsamung einhergehen.

Die vorliegenden Untersuchungen greifen den *Faktor der Stromverlangsamung bei der Leukodiapedese heraus. Durch willkürliche Veränderungen der Stromgeschwindigkeit im Bereich der Leukodiapedese konnte diese unterbrochen werden oder bei geeigneter Versuchsanordnung von vornherein unterdrückt werden.*

Die Versuche sind an drei Reihen am lebenden Kaninchen angestellt worden und zwar unter unmittelbarer Beobachtung der Duodenalschlinge. Als geeignetes Untersuchungsfeld wählten wir die Strombahn des lockeren Fettgewebes, in der der Vorgang der Diapedese am leichtesten verfolgt werden kann. In allen Fällen wandten wir Berieselung der Schlinge mit einer Aufschwemmung virulenter Kolibacillen an, die unter normalen Bedingungen nach 5 Minuten eine stürmische Leukodiapedese zur Folge hat. 20 Platten einer 24st ndigen Kultur wurden mit je 5 cem Tyrodelösung abgeschwemmt und der Berieselungsfl ssigkeit (Tyrodelösung) auf die Dauer von 30 Minuten zugesetzt. Die Wirkung solcher lokaler Coliberieselung in der ersten halben Stunde der Infektion sind von *A. Dietrich* und *M. Nordmann* ausführlich dargelegt worden. Für unseren Zweck sei wiederholt, daß sich der Strom im terminalen Stromgebiet verlangsamt und während dieser Verlangsamung Leukocyten randständig werden und durch die Wand hindurchtreten. Die Masse der Leukocyten tritt durch die Wände der kleinen Venen. Histologisch läßt sich außer den Durchtrittsbildern und den dazugehörigen Formveränderungen der Leukocyten kein Befund erheben. Funktionell haben die Gefäßwände nach Maßgabe der Adrenalinreaktion erheblich an Fähigkeit zur Verengung eingebüßt, sie waren in den begrenzten Bezirken dysergetisch.

Die Coliberieselung blieb der beständige Umstand in unseren Versuchsreihen. Wir lassen also dahingestellt, in welcher Weise es bei der

Infektion zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit des Gefäßnervensystemes und zur Kreislaufstörung kommt. An so behandelten Tieren haben wir die Geschwindigkeit des Blutstromes am Orte der Infektion verändert und dabei den Ablauf der Leukodiapedese verfolgt.

1. Versuche mit Cocain.

Ando ist es gelungen, die leukocytäre Reaktion in der Umgebung eines Ätzschorfes durch *wiederholte* lokale Anwendung von Cocain vollständig zu unterdrücken. Er hat sich dabei des Rattenbeines bedient und das Ergebnis durch Reihenuntersuchungen histologischer Präparate erhalten, wobei ihm das zweite Bein als Vergleich diente. Er legt seine Versuche dahin aus, daß das Cocain nicht nur die Gefühlsfasern unempfindlich mache, sondern durch Gefäßverengung den Ablauf der Entzündung hemme. Zweitens lähme das Cocain auch die Beweglichkeit der Leukocyten und zwar vorübergehend, was er im Reagensglas mikroskopisch feststellen konnte.

Der erste Teil der Erklärung *Andos* steht im Einklang mit der Erfahrung der Chirurgie und experimentellen Pharmakologie, nämlich daß die Schmerzempfindlichkeit aufgehoben wird. Den Mechanismus der Cocainwirkung hat jedoch *Ando* nicht untersucht, er hat lediglich festgestellt, daß die cocainbehandelten Beine blässer als die mit den unwirksamen Psicain- und Novocainlösungen behandelten waren. Das ist einleuchtend, da die Leukodiapedese bei den letztgenannten mit Blutüberfüllung einherging. Es war uns nun aus früheren Untersuchungen bekannt, daß Cocain die constrictorische Erregbarkeit der Gefäße vorübergehend aufhebt oder abschwächt. Der zweite Faktor, daß das Cocain die Beweglichkeit der Leukocyten lähme, ist von *Ando* im Reagensglas bewiesen und paßt für die Anordnung seiner Versuche insofern, als auch das ins Gewebe eingespritzte Cocain längere Zeit darin bleibt. Wir werden noch darlegen, welche Unterschiede in unserer Versuchsanordnung liegen.

Wir haben zunächst einmal geprüft, wie das Cocain auf die Koli-bacillen wirkt. Die Wachstumsfähigkeit und die Beweglichkeit der Bacillen wurde auf der Platte und im hängenden Tropfen nicht verändert. Dennoch haben wir von einer gleichzeitigen Berieselung von Cocain und Colibacillen abgesehen, sondern das Cocain in Berieselungspausen auf das Gekröse gebracht. Wenn also nach mehreren Minuten die Leukocyten unter der Coliberieselung des Gekröses in den erweiterten Venen randständig wurden, wurde die Berieselung auf mehrere Sekunden bis zu 2 Minuten unterbrochen und das Cocain in 1% Lösung aufgeträufelt. Die unmittelbare Folge war eine allgemeine Erweiterung der gesamten Strombahn insbesondere der vorgeschalteten vorher verengten Arterien und eine beträchtliche Beschleunigung der Stromgeschwindigkeit. Das war zu erwarten, da bei gleichem normalen

Blutdruck das Blut in dem erweiterten Gebiet weniger Widerstand findet. Mit dem Einsetzen des beschleunigten Stromes lösten sich sämtliche bereits an der Wand haftende Leukocyten ab und verschwanden im Strom. Dieser Versuch konnte mehrere Male hintereinander mit demselben sicheren Ergebnis wiederholt werden.

Wartet man ab, bis die ersten Leukocyten bereits in der Wand stecken, einige sich schon im Gewebe befinden und träufelt erst dann das Cocain auf, dann reißt der beschleunigte Strom zwar wiederum die Masse der randständigen Leukocyten mit sich fort, aber die Wand bleibt mit Leukocyten gespickt zurück. Diese Leukocyten setzen ihren Durchtritt ungehindert weiter fort. Dabei ist zu bemerken, daß das Cocain nie länger als 2 Minuten auf dem Gekröse belassen wurde.

Auf diese Weise läßt es sich erreichen, daß noch nach dreiviertel bis einer Stunde der Anblick des Gekröses mit wechselnder Coli- und Cocainberieselung sehr wesentlich von dem abweicht, was man bei reiner Koliberieselung gewöhnlich erzielt: die Zahl der ausgetretenen Leukocyten ist sehr gering. Der Erfolg der Cocainbeträufelung läßt immerhin mit jeder neuen Cocainanwendung nach. Das entspricht der Tatsache, daß Cocain mit jeder neuen Aufbringung auch um so länger und nachdrücklicher die Gefäßverengerer schädigt. Damit leistet es der Wirkung der Coliberieselung auf das Gefäßnervensystem Vorschub, was mit der Dauer der Coliberieselung ansteigt. Es gelingt zwar immer noch, randständige Leukocyten durch den beschleunigten Strom von der Wand zu lösen, aber inzwischen in die Wand eingetretene bleiben, wie gesagt, unbeeinflußt und die Zahl dieser Zellen wird bei Wiedereinsetzen des Coliflusses naturgemäß ständig etwas zunehmen.

Der Mechanismus des Versuches ist nicht eindeutig und bedarf der Ergänzung durch die beiden anderen Versuchsreihen. Soviel ist sicher, daß bei beschleunigtem Strom die Randständigkeit der Leukocyten aufgehoben und das Randständigwerden sofort unterbrochen wird und daß diese Beschleunigung bei gleichem allgemeinen Blutdruck in erweiterter Strombahn erfolgt. Es ist ebenfalls sicher, daß Cocain die Verengerer vorübergehend in ihrer Erregbarkeit beeinträchtigt und auf diese Weise die örtliche Erweiterung bewirkt.

Die Colibakterien bewirken in unserer Versuchsanordnung zunächst Lähmung der Verengerer und Erweiterung der terminalen Strombahn, in der das Blut verlangsamt fließt, weil minder leicht dysergetisch werdende vorgeschaltete Arterien verengt werden (*Dietrich-Nordmann I*). Die Wirkung wird erfahrungsgemäß nicht unterbrochen, wenn die Colibakterien für wenige Minuten durch Tyrodeberieselung ersetzt wird. Daher kann von einer einfachen Verdrängung oder Aufhebung der Coli-wirkung keine Rede sein.

Daß es uns nicht gelungen ist, wie *Ando*, durch mehrfache Cocaingaben die Leukodiapedese vollständig zu unterdrücken, hat wohl folgende

Gründe: Erstens ist die Leukodiapedese der Grundversuche, bei ihm in der Umgebung eines Ättschorfes weit geringer als bei uns infolge akuter Coliinfektion. Das kann durch den Vergleich unserer Präparate erkannt werden. Es verstärkt sich nämlich im Laufe unseres Versuches die Leukodiapedese durch die immer massigere Infektion, während bei *Ando* der zeitliche Umfang der Leukodiapedese unbekannt ist, aber wahrscheinlich gleich zu Beginn einsetzt und dann abflaut. Zweitens aber hat *Ando* eine viel lebhaftere Berührung des Gewebes mit dem Cocain erreicht. Also waren die angewandten Mengen der die Leukodiapedese erzeugenden und verhindernden Mittel in beiden Versuchen verschieden, aber der Erfolg war grundsätzlich derselbe. An der abweichenden Dosierung mag es liegen, daß wir eine Wirkung des Cocains unmittelbar auf die Leukocyten nicht haben feststellen können, jedenfalls bewegten sich die Zeiten für den Durchtritt der bereits in der Wand steckenden stets in dem breiten Rahmen von 5—30 Minuten (vgl. *Tannenbergs*). Es fällt in *Andos* Beweisführung auf, daß seine im Organismus unwirksamen Lösungen (Novocain, Psicain) im Reagensglas etwa die gleichen lähmenden Wirkungen auf die Leukocyten entfalten mit zum Teil geringen zeitlichen Unterschieden (12 und 15 Minuten). Diese Lösungen entfalten aber nach seinen makroskopischen Beobachtungen eine vom Cocain abweichende Kreislaufstörung (Hyperämie statt Anämie). Die direkte lähmende Wirkung des Cocains auf die Leukocyten scheint uns daher für das Nichtrandständigwerden der Leukocyten von untergeordneter Bedeutung.

Es bedurfte wie gesagt einer Ergänzung der Versuche durch ein anderes Mittel, das ähnlich wie Cocain vorübergehenderweise Erweiterung und Beschleunigung bewirkt, bei dem aber andere pharmakologische Eigenschaften vorhanden sind. Wir stellen daher eine weitere Reihe von

2. Versuchen mit Atropin

an. Atropin setzt nach unseren Erfahrungen die Erregbarkeit der Gefäßverengerer für kurze Zeit herab und erweitert auf diese Weise die Strombahn in besonders sinnfälliger Weise, wenn die Strombahn vorher verengt ist, wie z. B. die vorgeschalteten Arterien bei der Coliberieselung. Die Versuche mit Atropin wurden in 1, 5 oder 10% Lösung in genau den Cocainversuchen entsprechender Weise angestellt und hatten dasselbe Ergebnis. Sobald die Beschleunigung in der terminalen Strombahn durch die Erweiterung der vorgeschalteten Arterien einsetzt, reißen die Leukocyten von der Venenwand los. In der Wand befindliche Leukocyten setzen ihren Durchtritt ungehindert fort.

Diese Versuche haben eine Entscheidung, daß die Leukocyten nur bei Stromverlangsamung randständig werden, insofern gefördert, als ein chemisch ganz anderer Körper mit ganz anderen pharmakologischen Wirkungen und anderen Angriffspunkten am Nervensystem (im Organis-

mus) in unserer Versuchsanordnung wie Cocain wirkt. Dabei entfaltet Atropin an der Strombahn bemerkenswerterweise denselben Mechanismus: Lähmung der Verengerer, Erweiterung und Strombeschleunigung.

Auch die Versuche mit Atropin haben die Lücke der Unterbrechung der Coliberiesselung und einer fraglichen unmittelbaren Wirkung auf die Leukocytenbeweglichkeit nicht ausgefüllt. Beide Umstände scheinen uns aber aus den bei Cocain dargelegten Gründen von untergeordneter Bedeutung.

Den beiden Versuchsreihen mit Cocain bzw. Atropin ist eine experimentelle Strombeschleunigung lokaler Natur im coliberührten Gebiete selbst gemeinsam. Beide Male floß das Blut — bei gleichem Blutdruck — in erweiterter Strombahn schneller, was ungezwungen aus dem Verlust an Reibung erklärt werden kann. In beiden Fällen wurde aber ein chemischer Körper am Orte der Infektion zur Wirkung gebracht, so daß damit die weit verbreitete Anschauung der physikalisch-chemischen Veränderung im Gebiete der Infektion nicht widerlegt werden konnte, wenn auch die unmittelbare Beobachtung des Mechanismus zugunsten der Stromgeschwindigkeit ausgelegt werden mußte. Das Ziel unserer dritten und letzten Versuchsreihe bildete daher, eine Strombeschleunigung am Orte der Coliinfektion zu erzielen, ohne daß im Beobachtungsfelde die Coliberiesselung überhaupt unterbrochen wurde.

3. Versuche mit experimenteller Blutdruckerhöhung.

In dieser Reihe haben wir die Beschleunigung des Blutstromes durch experimentelle Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes herbeigeführt und zwar unter Vermeidung irgendeines chemischen Stoffes am Orte der Infektion oder im Gesamtorganismus.

Diese Versuche hatten die vollkommene Unterdrückung der Leukodiapedese zum Ergebnis. Wir ließen in gewohnter Weise die Colikulturen 30 Minuten über das Gekröse rieseln. Wir haben den Grundversuch wiederholt und gleichzeitig den Blutdruck blutig in der Arteria carotis gemessen, um eine Wirkung dieser zweiten Operation zu überprüfen. Das nach Ablauf von 30 Minuten erhaltene Beobachtungsfeld im Gekröse wurde sofort fixiert und ist in Abb. 1 abgebildet. Der Blutdruck betrug während der Dauer des ganzen Versuches 100 mg/Hg. Ein Unterschied zu unserem Grundversuch ist trotz der Blutdruckmessung nicht festzustellen.

Die Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes, die uns die gewünschte Strombeschleunigung herbeiführen sollte, haben wir durch die Ausschaltung der 4 Blutdruckzügler (*H. E. Hering*) erzielt. Dies geschieht durch die Ausschaltung der beiden Carotiden, eine wird unterbunden und zur Blutdruckmessung verwendet, die andere abgeklemmt. Außerdem werden die Nervi depressores durchschnitten. Damit ist bekanntermaßen eine Steigerung des Blutdruckes auf etwa 160 mg/Hg zu erreichen.

Die Wirkung wird etwas gedämpft durch die notwendige Narkose und die Eröffnung des Bauchfells. Die Technik der gleichzeitigen Beobachtung des Mesenteriums und der Blutdruckmessung ist bei *Koch* und *Nordmann* ausführlich beschrieben. Diese haben festgestellt, daß die Strombahn des Gekröses bei mäßiger Steigerung des Blutdruckes leicht verengt und stark beschleunigt wird.

Für unsere Versuchszwecke war es eine Methode, eine Beschleunigung des Blutstromes auch im coliinfizierten Gebiet zu erhalten, ohne etwa

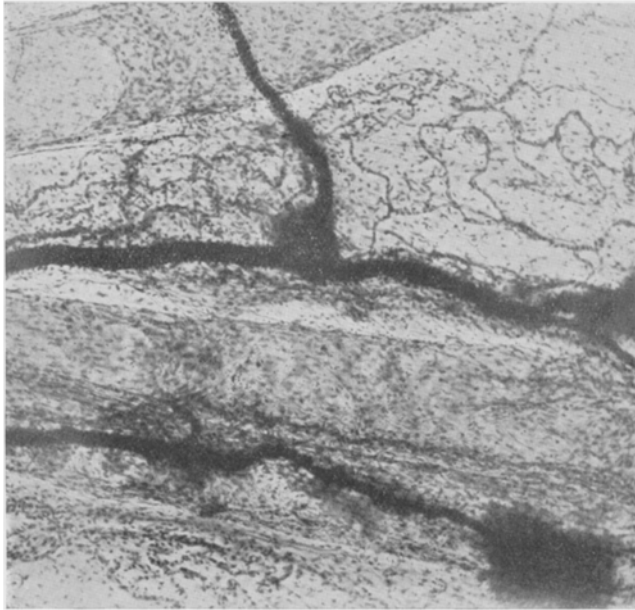


Abb. 1. Mesenterium eines Kaninchens mit großer Lymphbahn, Venen und Capillarschlingen (Fettgewebe) nach 30 Minuten langer Berieselung mit *B. coli*. Blutdruck 100 mm Hg. Starke Leukocytenansammlungen inner- und außerhalb der Gefäße, sowie Blutungen.

örtlich zu erweitern. Im Gegenteil, der experimentelle Hochdruck wirkte der Erweiterung der terminalen Gebiete durch *Coli* entgegen und erhöhte eher die Zusammenziehung der vorgeschalteten Arterien. Jedoch lassen sich so feine Unterschiede im Grade der Verengerung nicht messen und spielen auch für unseren augenblicklichen Zweck keine Rolle.

Wir haben den Blutdruck entweder mit Einsetzen der Coliberieselung oder erst nach Eintreten der Randständigkeit der Leukocyten dauernd erhöht. In anderen Versuchen haben wir durch Öffnen und Schließen der Carotis den Druck wechselnd erhöht.

Wenn der Blutdruck von Beginn der Coliberieselung an über 120 mg/Hg erhöht war, blieb der Strom im Beobachtungsfeld stets schnell.

Dabei erweiterte sich die terminale Strombahn unter dem Einfluß der Coliberieselung langsam. Dennoch trat nicht ein einziger Leukocyt an die Innenwand der Gefäße, sie rollten vielmehr flott im Randstrom weiter. Ein Versuch wurde entsprechend des oben genannten Vergleichs 30 Minuten lang durchgeführt, abgebrochen und das Gekröse fixiert (Abb. 2). Der Blutdruck war durchschnittlich auf 130 mg/Hg erhöht. In dem fixierten Mesenterium finden sich nur runde Leukocyten in der

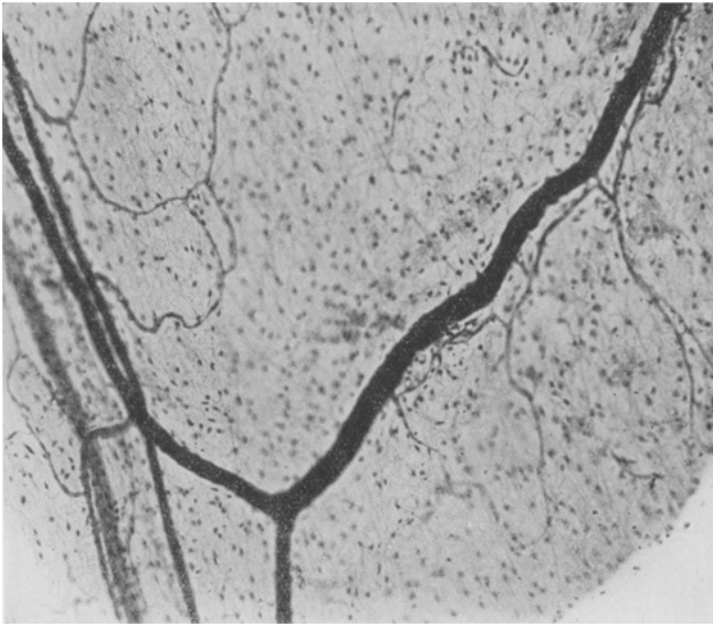


Abb. 2. Gekröse eines Kaninchens mit Venen und Capillarschlingen (Fettgewebe) nach 30 Minuten langer Berieselung mit *B. coli*. Blutdruck 130 mm Hg. Kein Leukocyt außerhalb der Gefäßbahn oder in der Gefäßwand. Keine Blutungen.

normalen Menge innerhalb der Gefäße, keiner an oder in der Gefäßwand oder im Gewebe.

Wurde der Blutdruck mit Unterbrechungen erhöht, so traten die gleichen Erscheinungen wie bei der örtlich erzielten vorübergehenden Erweiterung und Strombeschleunigung durch Cocain oder Atropin auf. Randständige Leukocyten verschwanden im Venenstrom, die in der Wand befindlichen setzten ihren Durchtritt ungehindert bis ins Gewebe fort. Das Ergebnis am fixierten Mesenterium glich dann ungefähr einem Cocain oder Atropinversuch.

Infolge Überdosierung mit Urethran stieg in einem Versuche der Blutdruck trotz Druckz  glerausschaltung nie über 120 mm/Hg an. Die dadurch erzielte Strombeschleunigung reichte immerhin aus, um die

Leukodiapedese während der Coliberieselung ganz erheblich herunterzudrücken. Der Leukocytendurchtritt trat bezirkweise auf. In den Venen mit schnellem Strom blieb er aus. An Orten physiologischer Verlangsamung z. B. am Zusammenfluß von Venen war er sehr deutlich. Damit traten die im Grundversuche leicht beobachtbaren Gradunterschiede sehr deutlich heraus, denn auch am sonst unbeeinflussten Tiere kommt die Leukodiapedese bei Coliberieselung stets an den Venengabeln zuerst in Gang und bleibt dort am ausgeprägtesten.

In den Versuchen mit experimentell erzeugtem Hochdrucke erfuhr also das Beobachtungsfeld lediglich die Coliberieselung. Dennoch unterblieb die Leukodiapedese innerhalb der von uns durchgeführten Versuchsdauer von $\frac{1}{2}$ Stunde. Histologisch besteht kein Unterschied der Mesenterien eines normalen oder Hochdrucktieres. Das gilt nicht nur für akut hypertonisch gemachte Tiere, sondern auch bei Dauerhochdruck (*Nordmann*). Die Erregbarkeitsprüfung des Gefäßnervensystems mit Adrenalin am Gekröse des normalen und akut hypertonischen Tieres hat etwa dasselbe Ergebnis. Der rasch eintretende Verschluß der Pankreasarterien bzw. die Verengerung der Fettgewebsarterien geht beim akut hypertonischen zwar nicht zum Ausgangszustand zurück, sondern wird viele Minuten durch ringförmige unbeständige Einschnürungen der Arterien überdauert. Dabei kommt es zu entsprechenden Schwankungen der Stromgeschwindigkeit. Die genauere Besprechung der Prüfung ist hier nicht von Belang, die Gefäßerregbarkeit am Gekröse des akut hypertonischen Tieres liegt auf keinen Fall unter der Norm. Stellt man am Hochdrucktier die Adrenalinreaktion im Mesenterium an, nachdem 30 Minuten lang Coli gelaufen war, dann reagiert die Strombahn des Fettgewebes nur noch mit schwacher Verengerung auf die Dauer weniger Minuten. Die Lumenschwankungen entsprachen etwa denen einer Adrenalinreaktion am normalen colibehandelten Tier. Infolge des Hochdruckes sind aber die Schwankungen in der Stromgeschwindigkeit geringer, die Strömung bleibt im ganzen schnell. Auch nachdem weitere 10 Minuten abgewartet worden war und die Lichtungschwankungen längst vorüber waren, hatte kein Leukocyt die Strombahn verlassen oder war auch nur randständig geworden. Daraus geht hervor, daß die Coliberieselung auch am Hochdrucktier zu einem erheblichen Verluste der Constrictorenerregbarkeit geführt hat. Das steht im Einklang mit der Erweiterung während der Infektion. Es besteht also am Orte der Coliinfektion weder histologisch ein Unterschied, noch ist die Gefäßnervenerregbarkeit nach Coliberieselung zwischen Hochdrucktier und normalem Tier verschieden. Die Berieselungsflüssigkeit (Coli) ist bei beiden Tieren die gleiche und nicht unterbrochen worden. Ein Unterschied in der Umwelt kann daher für das Ausbleiben der Leukodiapedese nicht verantwortlich gemacht werden. Der einzige, sehr sinnfällige Unterschied besteht in der Geschwindigkeit des Blutstromes.

Auf Grund unserer Versuche muß der Satz ausgesprochen werden: *Keine Leukodiapedese ohne Stromverlangsamung. Die Stromverlangsamung ist also nicht nur ein „begünstigender“ Faktor (Tannenbergl), sondern schlechtweg unerläßlich.*

Wir haben oben ausgeführt, daß eine Stromverlangsamung allein, wie sie z. B. allgemein bei tiefen Blutdrucklagen oder lokal nach Durchschneidung der Nervenleitungen besteht, nicht den Austritt von Formbestandteilen nach sich zieht. In allen Fällen unserer neuen Versuche und unserer früheren oben angeführten war die Strombahn dysergetisch, d. h. eines Teiles ihrer Verengungserregbarkeit verlustig. Es sind also zwei Bedingungen zu erfüllen, ehe es zu der Leukodiapedese kommt, die Strombahn muß dysergetisch sein und verlangsamt durchströmt werden. Dann können die Leukocyten randständig werden. Solange sie nur an der Gefäßwand liegen, kann schon eine geringe Beschleunigung die Leukocyten wieder in den Strom hineinziehen. Sind die Leukocyten jedoch längere Zeit an der Wand, so treten sie unter Formveränderungen durch die Wand ins Gewebe. Eine Vorbedingung dafür ist der Verlust des Tonus der Gefäßwand. Die Geschwindigkeit des Blutstromes ist nunmehr ohne Einfluß auf ihre Fortbewegung; was sie jetzt bewegt, ist nicht mehr Gegenstand unserer hier mitgeteilten Untersuchungen. Um es zu wiederholen, muß unterschieden werden zwischen dem Randständigwerden der Leukocyten und ihren Bewegungen in der Gefäßwand und im Gewebe. Da diese ohne vorangehende Randstellung nicht vorkommen, hat die Erklärung des Mechanismus der Leukodiapedese mit der Klärung der Randstellung zu beginnen. Die Umweltveränderungen durch die Anwesenheit von Bakterien oder Stoffwechselprodukten allein genügt nicht. Sie macht die Gefäße zwar dysergetisch und bedingt auf diese Weise — bei normalem Blutdruck — in gewissen Stadien der Dysergie eine zur Randstellung geeignete Stromverlangsamung. Erhöhter Blutdruck verhindert das Zustandekommen der Dysergie nicht, wohl aber die Stromverlangsamung und damit die Randstellung.

Es wird in einer weiteren Studie untersucht werden, ob die Verhinderung der Leukodiapedese durch den Hochdruck über die erste halbe Stunde der Infektion hinaus von Bedeutung ist.

Zusammenfassung.

Die Methode der Lebendbeobachtung am Gekröse des Kaninchens zeigt bei experimenteller Coliinfektion zwei Bedingungen für das Zustandekommen des Randständigwerdens der Leukocyten: Verlangsamung des Stromes und herabgesetzte Erregbarkeit der Gefäßverengerer (lokale Dysergie). Damit wird der Durchtritt der Leukocyten (Leukodiapedese im engeren Sinne) eingeleitet.

Die Stromverlangsamung kann für kurze Zeit durch lokal erweiternde Mittel (Cocain, Atropin) oder für lange Zeit durch allgemeinen Hochdruck (experimentelle Blutdruckzüglerausschaltung) am Orte der lokalen Coliinfektion des Beobachtungsfeldes verhindert werden und damit die Leukodiapedese teilweise bzw. ganz unterdrückt werden.

Cocain und Atropin bewirken die Aufhebung der Stromverlangsamung durch Erweiterung der im infizierten Gebiet verengten vorgeschalteten Arterien. Dadurch wird der Strom in allen Gefäßen des infizierten Gebietes beschleunigt und verhindert so das Randständigwerden der Leukocyten und das Aufkommen von Leukodiapedese.

Der durch Ausschaltung der Blutdruckzügler erzeugte experimentelle Hochdruck ruft allgemeine Beschleunigung des Stromes hervor. Diese Beschleunigung macht sich auch in dem mit Coli infizierten Gebiete geltend, obwohl dort die durch die Coliinfektion bedingten Veränderungen (Lumenschwankung, lokale Dysergie) auftraten und durch keinen örtlichen Eingriff gestört wurden. So zeigt die Versuchsanordnung, daß die Aufhebung der Stromverlangsamung allein das Randständigwerden der Leukocyten und damit die Leukodiapedese verhindert.

Die vollständige Unterdrückung des Leukocytendurchtrittes bei experimentellem Hochdruck wurde zunächst erst für die erste halbe Stunde der Infektion bearbeitet.

Schrifttum.

Ando: Beitr. path. Anat. **78**. — *Cohnheim*: Vorlesung über allgemeine Pathologie, 1882. — *Dietrich u. I. Nordmann*: *Krkh.forschg* **6**, 217. — *Gräff*: *Verh. dtsh. path. Ges.* Berlin 1930. — *Hering, v. E.*: Die Carotissinusnerven, 1928. — *Koch-Nordmann, I.*: *Z. exper. Med.* **61**. — *Möllendorff, v.*: *Münch. med. Wschr.* **1927**, 135. — *Nordmann-Rüther*: *Münch. med. Wschr.* **1930**, 652. — *Ricker-Regendanz*: *Virchows Arch.* **231**, 1. — *Schade*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 2. Aufl., 1923. — *Tannenberg-Fischer-Wasels*: Handbuch für normale und pathologische Physiologie, Bd. 7/II.

(Aus der Klinik für Hautkrankheiten des Finsenschen medizinischen Lichtinstitutes
zu Kopenhagen [Direktor: Dr. *Axel Rejn*].)

Die Herkunft der Zellen der lymphatischen, leukämischen und aleukämischen Leukosen.

Von

K. A. Heiberg, Kopenhagen.

(Eingegangen am 26. Juni 1930.)

Vergleichende Untersuchungen an Sarkomzellen und ihren vermutlichen „Stammzellen“ (im Anschluß an die in Z. Krebsforschg 29—30 und in Virchows Arch. 273 mitgeteilten Untersuchungen) und Versuche, einen Unterschied — Vermehrung oder Verminderung — im Verhältnis zu ihrem Ausgangspunkt festzustellen, veranlaßten mich, mich von neuem mit den Zellen im lymphadenoiden Gewebe und mit der Frage nach dem Ursprung der Zellen der *lymphatischen* Leukosen zu beschäftigen [über die *myeloischen* Leukämien siehe meine Abhandlung im Zbl. Path. 260 (1930)].

Besonders *Ribbert* hat sich für die Anschauung ausgesprochen, daß die Leukämie nur eine besondere Form von Geschwulstbildung ist. Die ganze Art des Wachstums sollte dafür sprechen. Auch „ist es keinesfalls eine Hyperplasie“. Es ist stets nur eine Zellart (Lymphocyten oder Myelocyten, bzw. deren Vorstufen oder unvollkommen ausgereifte Formen) in Vermehrung begriffen. (Es handelt sich zum Teil um Gebilde, deren normales Leben eben im Übergang ins Blut ihren Ausdruck findet.) — Von den Autoren in *Henke* und *Lubarsch*¹ nähert sich *Helly* den obigen Gesichtspunkten am meisten, aber auch *Lubarsch* scheint dieser Betrachtungsweise nicht immer ganz fern zu stehen.

In der Regel wird von den verschiedenen Forschern nur eine gewisse Unregelmäßigkeit (in einigen Fällen) erwähnt, nicht, daß es sich um ein *durchwegs* anderes Aussehen handeln könnte. Und doch geht gerade das aus den Zahlen hervor, wenn man die folgenden Kernmessungen betrachtet, und zum Teil auch, wenn man eine Analyse des Aussehens vornimmt.

Die mitgeteilten 2 Fälle müssen, jener in seiner Art, allem Anschein nach als typisch angesehen werden.

¹ *Henke* und *Lubarsch*: Path. Anat. 1 (1926/27).

Nr. I war eine 60jährige Frau (Nr. 3675) mit einer typischen chronisch lymphatischen Leukämie von etwa $\frac{1}{2}$ jähriger Dauer.

Nr. II war eine 50jährige Frau (K. 5936), die seit einigen Jahren eine Adenitis aufgewiesen hatte, die jetzt nach der Blutuntersuchung und der histologischen Untersuchung des Lymphknotens als chronisch aleukämische Lymphadenose bezeichnet werden muß.

Tabelle. Längendurchmesser der Zellkerne.

	Meßstriche:											
μ	4 3	5 $3\frac{3}{4}$	6 $4\frac{1}{2}$	7 $5\frac{1}{4}$	8 6	9 $6\frac{3}{4}$	10 $7\frac{1}{2}$	11 $8\frac{1}{4}$	12 9	13 $9\frac{3}{4}$	14 $10\frac{1}{2}$	
Nr. 1.												
Lymphatische Leukämie. Hautaffektionen (200 in $\frac{0}{0}$).	—	6	38	28	26	1	1	—	—	—	—	
Lymphknoten (300 in $\frac{0}{0}$)	3	15	59	21	2	—	—	—	—	—	—	
Blutschnitt (200 in $\frac{0}{0}$)	1	14	49	30	6	—	—	—	—	—	—	
Nr. 2.												
Aleukämische Lymphadenose. Lymphknoten (200 in $\frac{0}{0}$)	3	10	47	37	3	—	—	—	—	—	—	
Zum Vergleich normale sog. „Lymphoblasten“ (von Keimzentren; Nicht-Leukämiker) (200 in $\frac{0}{0}$)	—	1	7	12	29	16	20	9	4	1	1	

In Fall 1 (gewöhnliche chronische lymphatische Leukämie) konnte man sowohl an einem Lymphknoten als auch einigermaßen bei 3 typischen Hautherden zwischen den leukämischen Zellen und anderen unterscheiden, am besten jedoch bei den Lymphknoten, während es sich bei den Hautknoten mehr um andere Beimengungen handelte, und dementsprechend waren, wie man sehen kann, bei den Hautherden die Maße etwas größer.

Die leukämischen Zellen zeichneten sich dadurch aus, daß der Kern ein etwas helleres Aussehen (mit einer wechselnden Zahl von Knoten in dem deutlichen Chromatin) hatte, als es die gewöhnlichen kleinen Lymphzellen zeigten (über die Größe s. unten). Von „Lymphoblasten“, speziell „Keimzentrumzellen“ unterscheidet sowohl Größe als auch Mannigfaltigkeit und die mangelnde Neigung zu Fältelungen der Kernmembran; ferner haben diese Kerne dichtere und zahlreichere Körner.

Größe und Kernausssehen unterscheidet von Reticulumzellen (und verwandten Histiocyten), bei denen, wenn man in diesem Punkt *Maximow* folgt, die Beschreibung lautet, daß Reticulumzellen einen eiförmigen,

oft abgeplatteten, spindelförmigen oder gefalteten, blassen, chromatin-armen Kern mit einem eckigen Kernkörperchen haben.

Die Zahlen von *Blutschnitten*¹ verdienen größte Beachtung, weil sie mehr frei von Beimengungen sind; und dementsprechend sieht man auch beim Vergleich mit kleinen Lymphocyten normalen Bluts und mit den sog. Lymphoblasten im lymphoiden Gewebe den Unterschied sowohl von Lymphocyten wie von „Lymphoblasten“ am schärfsten. Gewöhnliche kleine Lymphocyten im Blut messen bei gleicher Technik 5—6 Meßstriche, während bei Leukämie die Maße auf 6—7 Meßstriche heraufgerückt sind, die dafür aber ausgesprochen niedriger als bei der Mehrzahl der „Lymphoblasten“ sind, und diese haben außerdem eine andere Verteilungsart innerhalb der Rubriken (ein Beispiel für gewöhnliche „Keimzentrumszellen“ ist zu unterst auf der Tabelle angeführt).

Gegen die gewöhnliche Auffassung der Zellen bei chronisch lymphatischer Leukämie als „Lymphoblasten“ spricht sowohl Aussehen als Größe.

In Fall 2 (chronisch aleukämische Lymphadenose) war der normale Lymphknotenbau auch fast ganz geschwunden. Das Kerngerüst war etwas undeutlich oder nur mitteldeutlich². Über die Größenverhältnisse unterrichtet man sich auch hier sehr schnell durch Betrachtung der Tabelle. Diese Zellen hatten gleichfalls Kerne, die von einem anderen und niedrigeren Größenniveau als Lymphoblasten und verwandte Zellen waren und sie waren größer als Lymphzellen. Wenn die Erhöhung auch nicht groß ist, so ist sie im *Blut selbst*, bei lymphatischer *leukämischer* Leukose auch nicht größer.

Das Ergebnis der Kernmessungen entspricht *Sv. Petris* Befunden bei aleukämischer Leukose; dieser Forscher, der von der gewöhnlichen Annahme ausgeht, daß die Zellen „Lymphoblasten“ entsprechen, findet die Kerne kleiner als bei diesen und im übrigen bei seinen Fällen einen wechselnden Chromatingehalt und meist keine eigentlichen Nucleoli. (*Petris* Zahlen können infolge anderer Technik und Auswahlart mit den oben angeführten nicht unmittelbar verglichen werden, sondern nur mit seinen eigenen Zahlen; die Maße sind alle höher.)

Das Kernausssehen und die Größenverhältnisse wiesen, wie das aus beiden Fällen hervorging, ebenso sehr auf Lymphocyten wie auf „Lymphoblasten“ (und verwandte Zellen) hin. Aber es liegt keine Gleichheit mit Lymphocyten vor, wie man schon aus den Größenverhältnissen erkennen wird.

Helly erwähnt, daß die charakteristischen Zellen bei lymphoider Leukämie sich Plasmazellen im Bau nähern können (die echten Plasmazellen sind bekanntlich veränderte Lymphocyten, Lymphocyten in einer anderen Zustandsform). Und es muß hinzugefügt werden, daß das Protoplasma in den mitgeteilten Fällen hie und da Ähnlichkeit mit Plasmazellen aufweisen könnte, eine in der Bindegewebsgruppe ja nicht vereinzelt dastehende Eigenschaft. Aber das ist doch eine Neigung,

¹ Über die Technik s. *Zbl. Path.* **45**, 100—102 (1929).

² Vgl. über Lymphocyten im *Zbl. Path.* **45** (1929) und *Z. Laryng. usw.* **19** (1930).

die, zusammen mit dem sonst vorliegenden, bei der Erörterung der Frage eines gewissen Verwandtschafts- und Ähnlichkeitsverhältnisses mit den kleinen Lymphocyten angeführt werden kann.

Zusammenfassung.

Es ist oben nachgewiesen, daß, wenn man Zellen finden will, die Ähnlichkeiten mit den Zellen bei lymphatisch-leukämischer und aleukämischer Leukose aufweisen, daß man hinsichtlich Aussehen und Größe sich dann *nicht* an die sog. Lymphoblasten (oder verwandte Zellen) halten soll, wie man das bisher für richtig gehalten hat. Den Ausgangspunkt für „den neuen Zelltyp“ sucht man am zwanglosesten bei den kleinen Lymphocyten, von denen diese lymphoiden leukämischen Zellen jedoch besonders durch ihre Größenverhältnisse und zwar so abweichen, daß sich eine durchschnittliche Vermehrung der Kernmaße nachweisen läßt.

Schrifttum.

Gans: Histologie der Hautkrankheiten, Bd. 1, S. 579. — *Heiberg*: (Vgl. Schrifttum voran im Text). — *Helly*: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1. — *Lubarsch*: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1. — *Maximow*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 2, 1. 1927. — *Morlock*: Proc. roy. Soc. Med. **23**, 27 (Nov. 1929). — *Naegeli*: Blutkrankheiten, 1923. — *Petri, Sv.*: Bibl. Laeg. (dän.) April 1928. — *Sternberg*: Blutkrankheiten und die Lymphknoten. Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1.

(Aus dem k. ung. staatlichen veterinärhygienischen Institut in Budapest.
[Direktor: Prof. Dr. *R. Manninger*].)

Über einen Fall von endemischer Hämangiosarkomatose bei Hühnern.

Von

Dr. **Julius Sal,**

k. ung. Staatstierarzt.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Mai 1930.)

Trotzdem in der letzten Zeit die Erforschung von Geschwülsten bei Vögeln, namentlich bei Haushühnern, wesentliche Fortschritte gemacht hat (so z. B. die ausführliche Zusammenfassung über die Hautgeschwülste bei *Abels*), sind verhältnismäßig wenig Fälle von Blutgefäßgeschwülsten bekannt geworden.

So haben *Koch* bei einem Papagei an der Bürzeldrüse, *Anders* im Gehirn eines Wellensittichs, *Karetta* im subcutanen Bindegewebe der Kehlkopfgegend eines Huhnes je ein Hämangiom festgestellt und auch *Hirt* scheint in der Leber eines Huhnes Hämangiome angetroffen zu haben, während es sich in den Fällen von *Paukul* und *Schantyr* um ein gestieltes Hämangioliom, das aus der Rachenwand eines Huhnes hervorgegangen ist, und in jenem von *Lisi* um ein Angiosarkom in der Brustbauchhöhle eines Huhnes handelte. Noch weniger wissen wir über das Vorkommen mehrfacher Hämangiome, denn, abgesehen von den nur ganz kurz beschriebenen Fällen von *Pauly*, ist meines Wissens nur jener Fall bei einer Leghornhenne bekannt geworden, den vor kurzem *Schürmann* sehr ausführlich bearbeitet hat.

Es erscheint daher nicht überflüssig, über jene Fälle zu berichten, die kürzlich im Institut zur Untersuchung gelangten, zumal es sich um endemisch aufgetretene Fälle handelt, deren Bearbeitung auch einige Aufschlüsse über die Entstehung der Hämangiome geliefert hat.

In einer größeren Geflügelfarm sind seit den Herbstmonaten 1929 unter jungen Hühnern und Hähnen der Leghornrasse gehäuft Erkrankungen beobachtet worden, die insbesondere dadurch die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hatten, weil sie sich in erster Linie in Hautblutungen äußerten. Nach dem Bericht des Eigentümers entwickelten sich ausschließlich bei Tieren im Alter von etwa einem halben bis einem Jahre an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche, insbesondere am Kopfe, am Halse, an den Schenkeln und in der Umgebung der Kloake, gräulichrote, höckerige Geschwülste, die zeitweise zu bluten anfangen, zum

Teil jedoch mit der Zeit auch zusammentrockneten. Die meisten erkrankten Tiere blieben wohl am Leben, viele gingen aber auch plötzlich ein.

Dem Institut sind im Spätherbst 1929 von zwei spontan eingegangenen halbjährigen Tieren (Fälle 1 und 2) bloß einige Organe (Leber, Lungen und Herz), ferner der Kadaver eines geschlachteten etwa dreivierteljährigen Huhnes (Fall 5) eingesandt worden. Ende April 1930 sind uns dann noch zwei ein Jahr alte Tiere, ein Huhn (Fall 4) und ein Hahn (Fall 3), im lebenden Zustand zur Verfügung gestellt worden. Die Untersuchung dieses Materials führte zu folgendem Ergebnis.

Fall 1. An der Oberfläche der *Leber* und auch sonst in der Substanz dieses Organs in ziemlich regelmäßiger Anordnung stecknadelkopf-, hirsekorn- bis kleinerbsengroße, schwarzbraune Herde, deren Inhalt in glattwandigen Hohlräumen liegt und leicht herausgehoben werden kann. Die Hohlräume erscheinen auf der Schnittfläche unregelmäßig eckig und sind zum Teil mit sich verzweigenden Ausläufern versehen, hier und da täuschen sie auch längsverlaufende Blutgefäße mit Seitenästen vor (Abb. 1). In Gewebsschnitten erweisen sich die Herde als unregelmäßig geformte, blutgefüllte, mit Endothelauskleidung versehene Lachen, deren Hohlräume mit den Lebercapillaren zweifellos in Verbindung stehen, denn die Einmündung der Capillaren in die Lakunen läßt sich an mehreren Stellen mit Sicherheit feststellen. Ihre Endothelauskleidung schmiegt sich ohne Dazwischenschaltung von Bindegewebe unmittelbar den Leberzellen an, die selbst keinerlei regressive Veränderungen erkennen lassen (Abb. 2). Im Leberparenchym finden sich keinerlei Zeichen einer Stauungsblutüberfüllung vor, das Zwischenbindegewebe erscheint jedoch mäßig vermehrt.

In beiden *Lungenflügeln* finden sich ähnliche, jedoch im allgemeinen etwas größere Herde vor, deren Schnittfläche indessen, im Gegensatz zu den Lebergeschwülsten, nicht eckig, sondern fast kreisrund oder eiförmig ist (Abb. 3). Durch das stellenweise gehäufte Auftreten solcher Herde und die Infiltration des angrenzenden Gewebes erscheinen größere Lungenabschnitte luftleer. In Schnitten erweisen sich die makroskopisch einheitlich aussehenden Herde als Geflechte anastomosierender Capillaren, die normale Blutkörperchen enthalten. Das dazwischenliegende Bindegewebe, das kollagene Fasern überhaupt nicht enthält, ist verschieden breit und besteht aus unregelmäßig gelagerten Bindegewebszellen embryonalen Charakters, die durch auffallend große, ovale oder längliche, blasenähnliche Kerne und viel Zellinhalt gekennzeichnet sind. Sonst lassen sich in den Lungenschnitten bloß Zeichen von Ödem und katarrhalischer Pneumonie feststellen.

Endlich wurden am *Herzen* unter dem Epikard der rechten Kammer 8 kaum stecknadelkopfgroße, braunrote Herdchen vorgefunden. Mikroskopisch erschienen



Abb. 1. *Teleangiektasien*,
Schnittfläche der Leber (Fall 1).

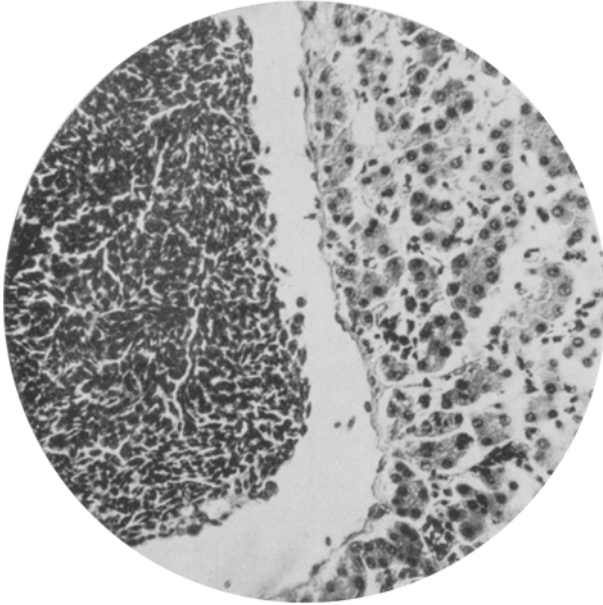


Abb. 2. *Teleangiektasie in der Leber* (Fall 1). Links den Sinus ausfüllende Blutkörperchen, rechts Lebergewebe, gegen den Hohlraum mit einem Endothelsaum versehen. Vergr. 300: 1.

diese Herdchen als blutgefüllte Hohlräume unter dem verdickten Epikard. Sie sind gegen die Herzmuskulatur nicht durch eine zusammenhängende Endothelwand begrenzt, wie etwa die Hohlräume in der Leber, sondern setzen sich ohne

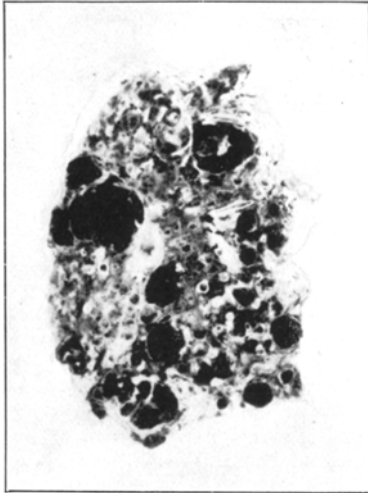


Abb. 3. *Hämangiosarkome*, Schnittfläche der Lunge (Fall 1).

scharfe Grenze in ein Capillarnetz fort, das sich in den oberflächlichen Zellschichten der Herzmuskulatur ausbreitet. In diesem Capillarsystem bilden die miteinander in Verbindung stehenden Capillaren ein Netz von schwammigem Bau, dessen Stützgerüst insofern durch die auseinandergeschobenen Muskelfasern gebildet wird, als die Bindegewebs- und Endothelzellen der Capillaren den Muskelfasern fest anliegend, diese gänzlich umspinnen (Abb. 4). Diese Veränderung erstreckt sich, wie bereits erwähnt, bloß auf die allernächste Umgebung der Herde, sonst lassen sich im Herzmuskel keinerlei pathologische Veränderungen feststellen.

Diagnose: Teleangiektasien in der Leber, Hämangiome im Herzen, Angiosarkome in den Lungen.

Fall 2. Nach dem Vorbericht waren bei diesem Tiere auch in der Haut blutende Geschwülste (Hämangiome?) vorhanden,

doch wurde die Haut dem Institut leider nicht übersandt. In der *Leber*, in den *Lungen* und unter dem *Epikard* makroskopisch im großen und ganzen ähnliche Veränderungen, wie bei Fall 1. Es sollen daher bloß gewisse Unterschiede gegenüber dem Fall 1 hervorgehoben werden. Die Herde waren nicht schwarzbraun, sondern von mehr rotbrauner oder graubrauner Farbe und ihr Inhalt von bedeutend trockenerer und mürber Beschaffenheit. Die Leberherde sind ferner vom Organparenchym durch eine höchstens 0,4 mm breite, häutchenähnliche feste Wand getrennt und die Zahl der subepikardial gelegenen, hier hirsekorngroßen Herde, die sich als 1 bzw. 1,5 mm hohe halbkugelige Gebilde

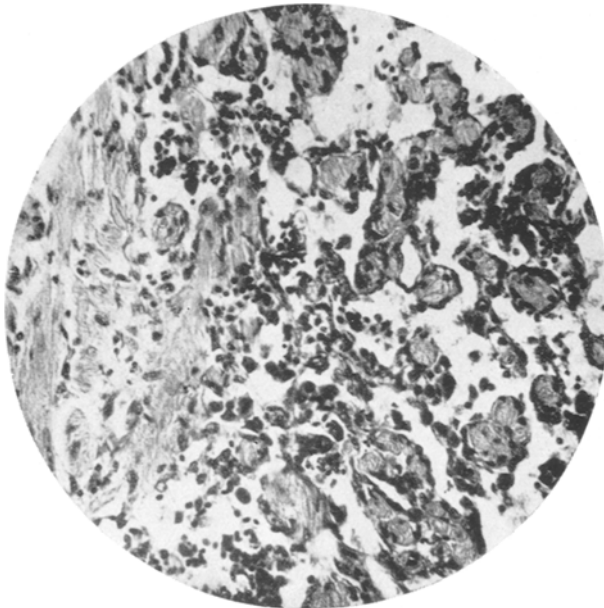


Abb. 4. *Hämangiom im Herzmuskel* (Fall 1). Links Randteil des normalen Herzmuskelgewebes, sonst Capillargeflecht mit Erythrocyten, stellenweise von Endothelzellen umsäumte Querschnitte von Herzmuskelfasern. Vergr. 300:1.

über die Oberfläche erhoben, betrug nur 2. Nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung besteht der Inhalt der Leberhöhlräume auch hier aus Blut, doch ließ sich hier bereits Thrombenbildung feststellen. Die Wand der Hohlräume wird allenthalben von Bindegewebe gebildet, das bald nur aus 2—3 Zellschichten besteht, bald auch die Breite von 300—400 μ aufweist und in der Hauptsache aus Bindegewebszellen verschiedenen Alters aufgebaut ist, daneben aber auch vereinzelt Lymphzellen und gelblichbraunes Pigment führende Zellen einschließt. An der inneren Fläche der Wand lassen sich nur stellenweise Endothelzellen nachweisen, während an den übrigen Stellen größere Zellen mit eiförmigen Kernen angetroffen werden, die an der Grenze des Blutgerinnsels gelegen, die ersten Anzeichen einer Organisation andeuten. In der Lebersubstanz lassen sich, namentlich in der Nachbarschaft einzelner größerer Herde, auch umfangreiche Nekrosen feststellen, meist äußert sich jedoch die Kompressionswirkung der Herde bloß in der unregelmäßigen Lage der Leberbalken. Die Lungenherde verhalten sich mikroskopisch insofern verschieden von den Veränderungen bei Fall 1, als hier die Hohlräume etwas größer sind.

Diagnose: Teleangiektasien in der Leber und im Herzen, Hämangiosarkome in den Lungen.

Fall 3. In der Haut eines abgemagerten Hahnes wurden 10 linsen- bis haselnußgroße, graubraune Geschwülste angetroffen, davon befanden sich 3 am kranialen, eine am caudalen Ende des Halses, je eine am Rücken und an der Bauchwand, 3 an befiederten Stellen der Gliedmaßen und eine am Schweifansatz. Die Geschwülste waren zum Teil von unversehrter Haut bedeckt, zum Teil wiesen sie aber auch Substanzverluste auf, durch die Blut hervorsickerte und die Federn der Umgebung beschmutzte. Das Tier wurde getötet. Am Kadaver erschienen die Geschwülste als blutgefüllte Gebilde, deren Schnittfläche schwammiges Gefüge zeigte. In Gewebsschnitten ließen die Geschwülste eine ähnliche Beschaffenheit erkennen wie die Geschwulst im Falle 4, die größeren Hohlräume boten jedoch insofern ein bemerkenswertes Bild dar, als sich in ihrem Inhalt Reste von Scheidewänden nachweisen ließen, die darauf hindeuteten, daß die größeren Hohlräume durch das Zusammenfließen von kleineren zustandegekommen sind. Von den übrigen Organen ließen sich aus Blutgefäßen bestehende Geschwülste nur noch in der Leber nachweisen, von denen aus mehrfach Blutungen in die Bauchhöhle erfolgt waren. Die Leberlappen waren nämlich von zusammenhängenden, bis mehrere Millimeter dicken Blutgerinnseln von bereits mürber Beschaffenheit verklebt. Die Blutgefäßgeschwülste fanden sich in kleinerer Anzahl als in den Fällen 1 und 2, teils unter der Oberfläche, teils auch in der Tiefe des Organs vor und hatten Hanfkorn- bis Erbsengröße. Sie waren mit Blut gefüllt und die oberflächlich gelegenen von maulbeerähnlicher Gestalt. Auf der Schnittfläche zeigten sie schwammigen Bau. Nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung bestanden sie aus blutenthaltenden, verschieden großen Lakunen mit Endothelauskleidung, die — im Gegensatz zu Fall 1 — nicht von normalem Lebergewebe, sondern von einem Netz neuentstandener Capillaren umgeben waren.

Diagnose: Multiple Hämangiome in Haut und Leber.

In den besprochenen Fällen handelt es sich somit in den Lebern und auch im Herzen von Fall 2 um Teleangiektasien, also um Veränderungen, die zufolge der Erweiterung von Capillaren zustandegekommen sind und mit dem Gefäßsystem der betreffenden Organe in Verbindung stehen. Zwischen den Teleangiektasien in den Organen dieser zwei Fälle besteht nur insofern ein Unterschied, als beim Fall 2 Bindegewebswucherung als Zeichen einer Abkapselung vorhanden ist. Demgegenüber erwiesen sich die makroskopisch ähnlich aussehenden Veränderungen in den Lungen beider Fälle als echte Geschwülste, namentlich als Hämangiosarkome, die sich durch die Neubildung von Capillarnetzen und durch die sarkomatöse Entartung des Zwischengewebes kennzeichnen. Zwischen diese beiden Typen, die einfachen Teleangiektasien und die Hämangiosarkome tritt nun als Verbindungsglied die Veränderung im Herzen von Fall 1. Hier handelt es sich nämlich offenbar um ein echtes Hämangiom.

Von diesen beiden Fällen verdient insbesondere der Fall 1 darum Beachtung, weil es sich hier bei einem und demselben Tiere um in mehrfacher Form auftretende Geschwülste bzw. geschwulstähnliche Gebilde handelt, die aus Blutgefäßen bestehen, zwischen denen jedoch gradweise Unterschiede zu beobachten sind. Wir sehen nämlich, daß

hier nebeneinander von einfachen Teleangiektasien, somit von Veränderungen, die vielfach bloß als Mißbildungen gedeutet werden, über echte Hämangiome hindurch bis zu Hämangiosarkomen, d. h. zweifellos bösartigen Geschwülsten, verschiedene Stufen der Geschwulstbildung angetroffen wurden.

Auch in Fall 3 handelt es sich um das gehäufte Auftreten von Blutgeschwülsten. Hier befanden sich jedoch die zweifellos als einfache Hämangiome zu bezeichnenden Geschwülste in der Haut und in der Leber.

Das mehrfache Auftreten dieser Veränderungen scheint dafür zu sprechen, daß in den vorliegenden Fällen wohl auch die bloß als Teleangiektasien in Erscheinung tretenden Herde kaum nur in einer mangelhaften Entwicklung der Organparenchyme ihre Ursache haben, wie dies z. B. für die Entstehung der Teleangiectasia maculosa hepatitis des Rindes angenommen wird. Ich glaube vielmehr, daß es sich in den beschriebenen Fällen um eine Entwicklungsstörung des ganzen Capillarsystems handeln dürfte, die sich je nach den Verhältnissen der individuellen und der Organveranlagung entweder im Entstehen von Teleangiektasien, oder in der Bildung von Hämangiomen zum Ausdruck gelangt. Wenn man ferner annimmt, daß die Entwicklungsstörung des Capillarsystems von einer solchen des Bindegewebes, das ja ebenfalls mesenchymalen Ursprungs ist, begleitet sein kann, so läßt sich damit ungezwungen auch die in den Lungen nachgewiesene Entstehung von Hämangiosarkomen deuten.



Abb. 5. Hämangiom der Haut unterhalb der Kehlkopfgegend. (Fall 4).

Neben diesen drei Fällen, wo die Blutgeschwülste gehäuft zur Beobachtung gelangten, konnte in den übrigen zwei Fällen bloß je ein Hämangiom bzw. Hämangiosarkom festgestellt werden. Diese zwei Fälle lassen sich im folgenden kurz beschreiben:

Fall 4. An dem Tier, das sich in vorzüglichem Ernährungszustand befunden hat, fiel allsogleich auf, daß das Gefieder in der Umgebung der Kehlkopfgegend von Blut benetzt war. Tatsächlich fand sich 1,5 cm unter dem Kehlkopf in der Mittellinie eine kleinwahußgroße Geschwulst von graubrauner Farbe vor, die sich mit der Haut verschieben ließ (Abb. 5). Auf dem Scheitel der Geschwulst befand sich eine etwa hanfkorngroße Öffnung, die von einer Kruste bedeckt war. Offenbar erfolgte daher die Blutung von diesem Substanzverlust aus. Die Geschwulst fühlte sich schwammig an, durch Druck konnte sie auf ein Drittel verkleinert werden.

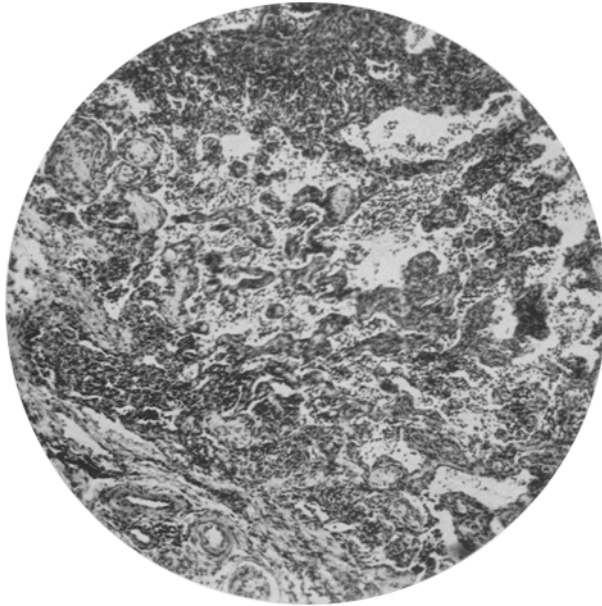


Abb. 6. *Hämangiosarkom im Augenlid* (Fall 5). Oben Sarkomgewebe, darunter mit roten Blutzellen ausgefüllte Hohlräume, zwischen ihnen Scheidewände von Bindegewebe. Vergr. 80: 1.

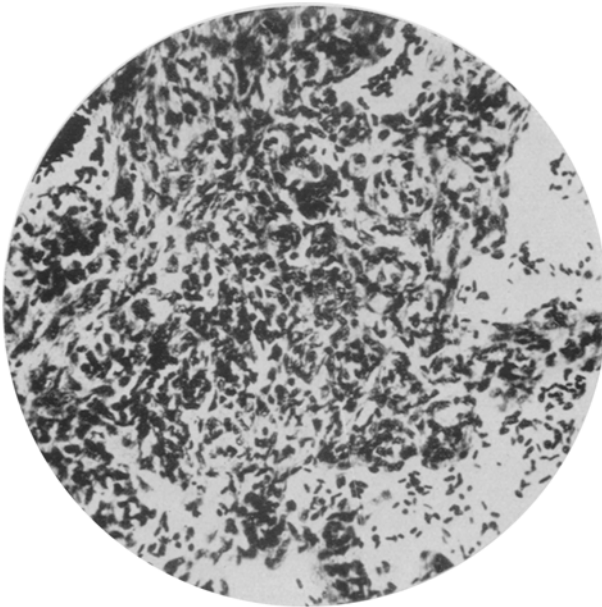


Abb. 7. Teil der Abb. 6 bei stärkerer Vergrößerung (300: 1). Neben Querschnitten von Capillaren aus embryonalem Bindegewebe bestehendes Zwischengewebe.

Bei der Sektion des getöteten Tieres konnten, abgesehen von der Hautgeschwulst, keinerlei pathologische Veränderungen festgestellt werden. An Gewebsschnitten ließ sich nachweisen, daß die Geschwulst in der tieferen Schicht des Koriums liegt und in der Hauptsache aus großen, teils mit Blut, teils mit Thromben ausgefüllten Hohlräumen besteht, die von einem Capillarnetz umschlossen sind. Das Capillarnetz ist von der Umgebung meist ziemlich scharf abgegrenzt, hier und da dringt es jedoch in Form wurzelähnlicher Ausläufer auch in die Gewebsspalten der Umgebung ein.

Diagnose: Solitäres Hämangiom der Haut.

Fall 5. Die einzige pathologische Veränderung, die in dem Kadaver dieses geschlachteten Huhnes vorgefunden wurde, betraf eine Geschwulst, die im unteren Lid des linken Auges in der Nähe des inneren Augenwinkels ihren Sitz hatte. Die etwa 8 mm lange und 3 mm breite flache Geschwulst wölbte sich in die Lidspalte hervor und schob das untere Lid in Halbkreisform nach außen. Von der Bindehaut aus betrachtet hatte die Geschwulst eine bräunlichrote Farbe, während ihre Schnittfläche rotbraun erschien und ein schwammiges Gefüge zeigte, aus dem sich flüssiges Blut auspressen ließ.

Durch die Untersuchung histologischer Schnitte (Abb. 6 und 7) konnte festgestellt werden, daß die Geschwulst in der Hauptsache in der Bindegewebsschicht des Augenlides gelegen ist. Ihrer Ausbreitung in der Richtung gegen die Haut wurde durch die Fasern des Musculus orbicularis fast überall ein Hindernis gesetzt, wo jedoch trotzdem ein Durchbruch stattgefunden hat, da gelangten die Geschwulsteilchen bloß in das subcutane Bindegewebe und ließen namentlich das Corium unbehelligt. An der inneren Oberfläche des Lides drangen indes die Ausläufer des Geschwulstgewebes auch in die zellig durchsetzte Propria der Bindehaut ein, ohne jedoch die Epithelschicht zu erreichen. Das Geschwulstgewebe weist, den makroskopischen Verhältnissen entsprechend, einen schwammigen Bau auf. Bindegewebszüge umschließen mit Endothel ausgekleidete Hohlräume, die mit Blutzellen, darunter auch vielen Eosinophilen, ausgefüllt sind. In bezug auf die Weite der Sinus und den Aufbau des Stützgerüsts lassen sich zweierlei Typen des Geschwulstgewebes erkennen. Bei dem einen Typus handelt es sich um kleine spaltförmige Sinus, die gegenüber dem mächtig entwickelten Zwischengewebe in den Hintergrund treten. Die Gewebszüge des Interstitiums bestehen hier aus mehreren Reihen von Bindegewebszellen embryonalen Charakters mit ovalen, blasenartigen Kernen und enthalten keine kollagenen Fasern. Bei dem anderen Typus hingegen treten die Sinus als große, miteinander in Verbindung stehende Kavernen in Erscheinung, während die Scheidewände dünn und zellarm sind und ihre Substanz aufgefasert erscheint.

Diagnose: Wir haben es hier mit einer *gemischten Geschwulst* zu tun. Die neugebildeten, zum Teil außerordentlich erweiterten Capillaren lassen nämlich ein *Haemangioma cavernosum* erkennen, während der Reichtum des Zwischengewebes an embryonalen Bindegewebszellen und das infiltrierende Wachstum der Geschwulst einem *Sarkom* entspricht. Die Geschwulst ist demnach, ähnlich den Lungenveränderungen in den Fällen 1 und 2, ein *Hämangiosarkom*.

In den Fällen 4 und 5 äußerte sich somit die Entwicklungsstörung des Capillarsystems in Geschwulstbildung an bloß je einer Stelle der allgemeinen Decke.

Zusammenfassung.

In einer Zucht von Hühnern der Leghornrasse trat in endemischer Form Hämangiomatose auf, der eine Entwicklungs- und Geschwulst-disposition des ganzen Capillarsystems zugrunde gelegen hat. Wahrscheinlich hat bei den erkrankten Tieren die Geschwulstbildung bereits im embryonalen Leben ihren Anfang genommen. In den Organen von 5 untersuchten Tieren (4 Junghennen und einem jungen Hahn) ließen sich zum Teil nur in einem, zum Teil in mehreren Organen aus Blutgefäßen bestehende Geschwülste nachweisen, zwischen denen insofern Gradunterschiede bestanden, als es sich je nach Tieren und Organen um Teleangiektasien, um Hämangiome oder um Hämangiosarkome gehandelt hat.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die auffallend große Zahl von Individuen mit Geschwulstbereitschaft in einem Bestande mit der einseitigen Zucht auf Leistung zusammenhängt. Da neuerdings das Bestreben der Züchter immer mehr auf die Steigerung der Legetätigkeit gerichtet ist, kann damit gerechnet werden, daß über ähnliche Beobachtungen in der Zukunft häufiger berichtet werden wird.

Unter den beschriebenen Geschwülsten machten die Hämangiosarkome den Eindruck, daß sie vielleicht künstlich von Tier auf Tier übertragen werden können. Diesbezüglich sind vom Verfasser Versuche bereits unternommen worden, ohne jedoch bisher zu einem positiven Ergebnis geführt zu haben.

Schrifttum.

Abels: Z. Krebsforschg **29**, 183 (1929). — *Anders*: Virchows Arch. **218**, 359 (1914). — *Hirt*: Allatorvosi Lapok (ung.) Bd. 207. 1929. — *Karetta*: Berl. tierärztl. Wschr. **560** (1928). — *Koch*: Verh. dtsch. path. Ges. **136** (1904). — *Lisi*: Il nuovo Ercolani, Bd. 249. 1911. — *Paukul* u. *Schantyr*: Z. wiss. u. prakt. Vet.med. **7**, 155 (1913). Ref. *Ellenberger-Schütz* Jb. **123** (1913). — *Pauly*: Allg. Geflügelztg **23**, 203, 285 (1883). Zit. nach *Abels*. — *Schürmann*: Virchows Arch. **270**, 51 (1928).

Synoviales Sarkoendotheliom des Kniegelenks.

Von

Prof. Dr. P. Prym, Bonn a. Rh.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Juni 1930.)

Über eine sehr seltene, aber typische Geschwulst der Kniegelenkkapsel soll im folgenden berichtet werden.

Die klinischen Angaben verdanke ich Herrn Professor *El*s und Herrn Dr. *Straeter*, Bonn.

Krankengeschichte: Fräulein S. H., 66 Jahre alt. Aufgenommen: 2. 7. 23 ins *St. Josephs-Hospital Beuel*. Seit 7 Jahren mehr oder weniger starke Schmerzen im rechten Knie, konnte mit Stock mühsam gehen. Seit 4—5 Monaten Anschwellung und Steifheit im Knie und Zunahme der Schmerzen. Kleine, magere Person mit gesunden inneren Organen. Rechtes Knie stark geschwollen, Versuche, das Bein im Kniegelenk zu bewegen, sehr schmerzhaft; ebenso Betastung.

Klinische Diagnose: Kniegelenktuberkulose.

Operation am 3. 7. 23. Bei Eröffnung des rechten Kniegelenkes quellen große rotbraun gefärbte, weiche, etwas zottenähnliche — fast wie Blasenpapillom aussehende — Massen aus der Gelenkhöhle hervor. Gelenkfläche der Tibia unverändert, die des Femur nach der Fossa poplitea zu angenagt, Knorpelteile jedoch erhalten. Typische Resektion, Gipsverband.

Das Gelenk wurde leider vernichtet; ein Teil der Geschwulstmassen wurde dem *Pathologischen Institut* zur Untersuchung zugesandt. Meine Antwort lautete:

Histologischer Befund: Di 508/a 1923: „*Fibroepithelialer oder fibroendothelialer Tumor mit Schleimproduktion*. Ein ähnlicher Tumor ist, soweit ich mich unterrichten konnte, bisher nicht bekannt.“

Nach der Operation zunächst guter Erfolg. Nach etwa 7 Monaten aber ein Rückfall; an einer Stelle des Schnittes fand sich eine Erweichung und drohender Durchbruch nach außen. Dort wurde am 21. 2. 24 eine Probe entnommen; einzelne weißliche, zum Teil wie nekrotisch aussehende Bröckel wurden zur Untersuchung geschickt:

Histologischer Befund: „Es handelt sich um einen ähnlichen Befund wie damals: *Fibroepithelialer* (oder endothelialer?) *Tumor*, papillär wachsend, *diesmal aber viel atypischer*, *Epithel zum Teil mehrschichtig*, *Zwischengewebe wie Spindelzellensarkom*.“

Weiterer Verlauf: Auf meine Anfrage über den weiteren Verlauf erhielt ich von Herrn Dr. *Straeter*, Bonn, am 25. 6. 26 folgenden Bericht: „Am 21. 10. 24 wurde die Ablatio femoris in der Mitte des Oberschenkels ausgeführt wegen eines großen ulcerösen, jauchenden Rezidivs am Knie. Im September 1925 kam die Patientin wieder mit einem großen Tumor in der rechten Leiste. Der Amputationsstumpf war frei von Rezidiv. Wegen großer Schmerzen, die ins Bein ausstrahlten, wurde der Versuch, den Tumor auszuschälen, vorgenommen, doch

zeigte sich gleich, daß der Tumor inoperabel war, da er weitgehend nach dem Becken zu gewuchert war. Der Tumor war teilweise zerfallen und bestand nur aus ganz lockerem Gewebe. Ein Teil davon wurde dem Pathologischen Institut zur Untersuchung überwiesen. Am 4. 12. 25 Exitus an allgemeinem Marasmus. Anzeichen für Lungen- oder Lebermetastasen waren klinisch nicht vorhanden. Die Sektion wurde verweigert.“

Zusammenfassung: Bei einem 66jährigen Fräulein entwickelt sich unter dem Bild einer Gelenktuberkulose innerhalb des rechten Kniegelenkes

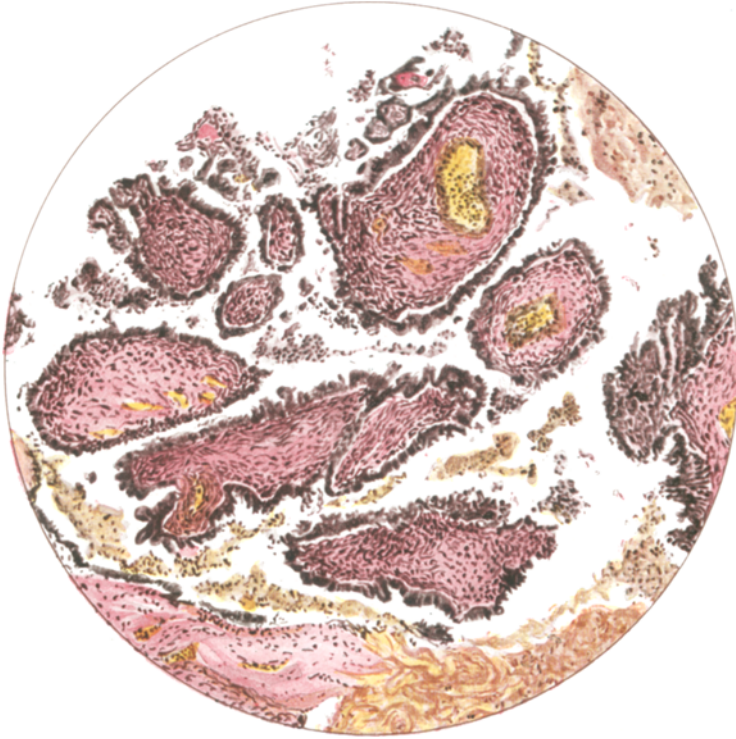


Abb. 1. Primärtumor bei schwacher Vergrößerung. Ok. 3, Obj. 3. Paraffinschnitt. Die Zotten in verschiedenen Richtungen getroffen, relativ derbes bindegewebiges Stroma, bedeckt mit hohem epithelähnlichen regelmäßigen Zellbelag.

eine eigentümliche zottige Geschwulst von „fibroepithelialem“ Bau. Nach 7 Monaten trat ein örtliches Rezidiv mit Durchbruch nach außen auf; jetzt zeigte die Geschwulst histologisch ähnlichen Bau, aber deutliche Zeichen ungeordneten Wachstums des „epithelialen“ und bindegewebigen Anteils, so daß die Bilder teilweise an Sarkom, teilweise an Carcinom erinnerten. 8 Monate später mußte das Bein wegen eines jauchenden Rezidivs in der Mitte des Oberschenkels abgesetzt werden. Fast ein Jahr später hatte sich eine große Geschwulst in der Leistengegend entwickelt, die aber nicht mehr zu operieren war, da eine Ausschälung mißlang. Nach weiteren 3 Monaten,

9 Jahre nach den ersten Erscheinungen, trat der Tod an allgemeinem Marasmus ein. Leichenöffnung verweigert, klinisch aber kein Anhalt für Metastasen in den inneren Organen.

Die genauere gewebliche Zusammensetzung der Geschwulstmassen geht aus den Abb. 1—5 hervor.

Es handelt sich danach um eine Geschwulst von ausgesprochen zottigem Bau, die Zotten des Ursprunggewächses bestehen aus einem

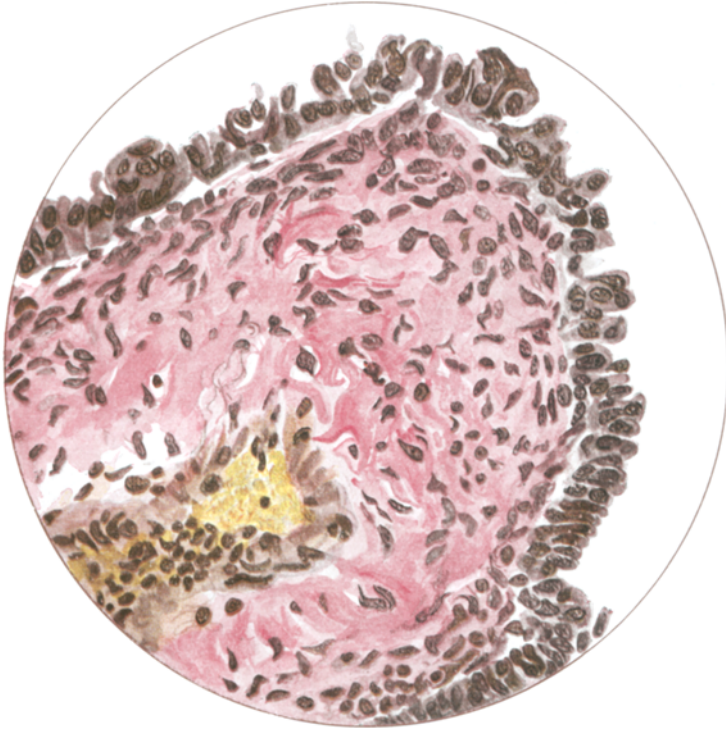


Abb. 2. Dasselbe Präparat, Zotte bei starker Vergrößerung. Ok. 3, Obj. 7. Stark gefülltes zentrales Blutgefäß.

derben bindegewebigen Grundstock mit einschichtigem hohen epithelähnlichen Zellbelag; die des Rezidivs aus einem zellreichen sarkomähnlichen Grundstock und teilweise stark und unregelmäßig gewuchertem epithelähnlichen Zellbelag;

Klinisch war die Geschwulst *bösartig*, der Tod trat aber erst 9 Jahre nach den ersten Erscheinungen ein.

Im *Schrifttum* sind ähnliche Fälle sehr selten; die letzte Zusammenstellung stammt von *Wegelin*. Er beschreibt selbst folgende Beobachtung.

Bei einem 28jährigen Soldaten entwickelt sich im linken Kniegelenk im Laufe von etwa 3 Monaten unter dem Bilde einer Gelenkmaus mit intermittierendem

Hydrops eine leicht plattgedrückte, zunächst als Fibrolipom angesehene Geschwulst, etwa von dem Umfang eines Hühnereies; sie ging gestielt von der Gelenkkapsel aus und wurde abgetragen; 6 Monate später kein Rezidiv.

Histologisch unterscheidet sich das Gewächs von dem meinigen vor allem dadurch, daß der zottige Bau nicht so stark hervortritt; statt dessen sind epithelbekleidete Spalten und rundliche Räume vorherrschend, so stark, daß *Wegelin* zuerst an die Metastase eines bösartigen



Abb. 3. Rezidiv bei schwacher Vergrößerung. Ok. 3, Obj. 3. Celloidinschnitt. Stelle aus regelmäßig gebautem Abschnitt. Stärkere Faltung des hohen einschichtigen Zellbelages. Sehr zellreiches Stroma, keine größeren Gefäße erkennbar.

Schilddrüsenadenoms dachte. Das Gerüst ist zum Teil sarkomähnlich, zum Teil hyalin. Vor allem zeigt die Geschwulst aber — schon makroskopisch sichtbare — glatte oder mit zottigen Wucherungen versehene Hohlräume, die sehr an die Bildung von kleinen Gelenkhöhlen mit Nachahmung der Synovialzotten erinnern, deren Endothel und Stroma hochgradig gewuchert sind. Der Grundstock dieser Papillen wird von kleinzelligem, sarkomatösem Gewebe gebildet, während die Oberfläche von mehreren Schichten vieleckiger, kubischer oder leicht abgeplatteter Zellen mit großen hellen Kernen überzogen ist. In diesen Abschnitten

gleicht die Geschwulst bei *Wegelin* im geweblichen Aufbau weitgehend der meinigen, nur hat in meinem Falle das Gerüst mehr den Charakter eines Spindelzellensarkoms; bei mir fehlt aber der ausgesprochene alveoläre Charakter mit Bildung von zahlreichen geschlossenen drüsenähnlichen Räumen; das mag darauf beruhen, daß mir nur die zottigen Anteile der Geschwulst zur Untersuchung vorlagen, während die Hauptmasse des Gewächses leider vernichtet wurde. *Jedenfalls besteht kein Zweifel,*

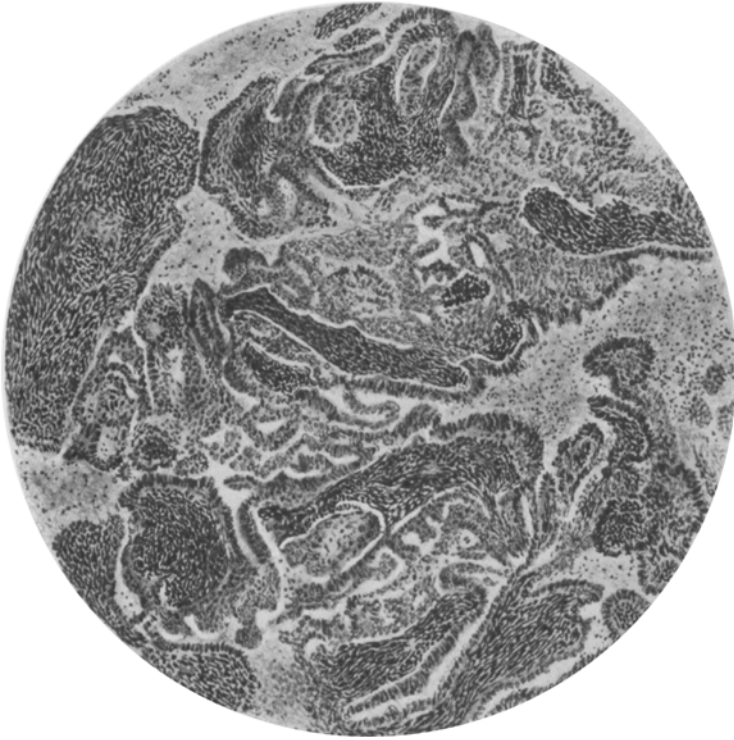


Abb. 4. Rezidiv bei schwacher Vergrößerung. Ok. 3, Obj. 3. Celloidinschnitt. Stärkeres Hervortreten und atypische Anordnung der epithelähnlichen Zellen. Sehr zellreiches Stroma.

daß meine Geschwulst in dieselbe Gruppe gehört wie die von Wegelin beobachtete.

Im Schrifttum hat *Wegelin* nur 4 gleiche Geschwülste im Original einsehen können (*Lejars et Rubens-Duval, Smith* (3 Fälle) und vielleicht noch einen ähnlichen histologisch wenig genau beschriebenen Fall von *Enderlen*). Je eine Beobachtung von *Barbacci* und *Faccini*, die *Smith* erwähnt, konnte er im Original nicht erhalten.

Die Beobachtung von *Lejars* und *Rubens-Duval* entspricht im histologischen Aufbau durchaus der von *Wegelin* und der meinigen; das geht ohne weiteres aus ihrer vorzüglichen Beschreibung und aus den Abbildungen hervor.

Barbacci's Originalarbeit habe ich mir trotz großer Mühe nicht verschaffen können, offenbar hat auch keiner der übrigen Verfasser sie im Original eingesehen, in „Tumori“ 1915 ist sie jedenfalls nicht enthalten, sie ist offenbar falsch angeführt.

Somit muß auch der Fall *Barbacci* vorläufig ausscheiden.

Der Fall von *Faccini* ist, wie schon aus den guten Abbildungen hervorgeht, ein sog. Peritheliom mit schönen perivaskulären Zellmänteln, teilweise mehr wie

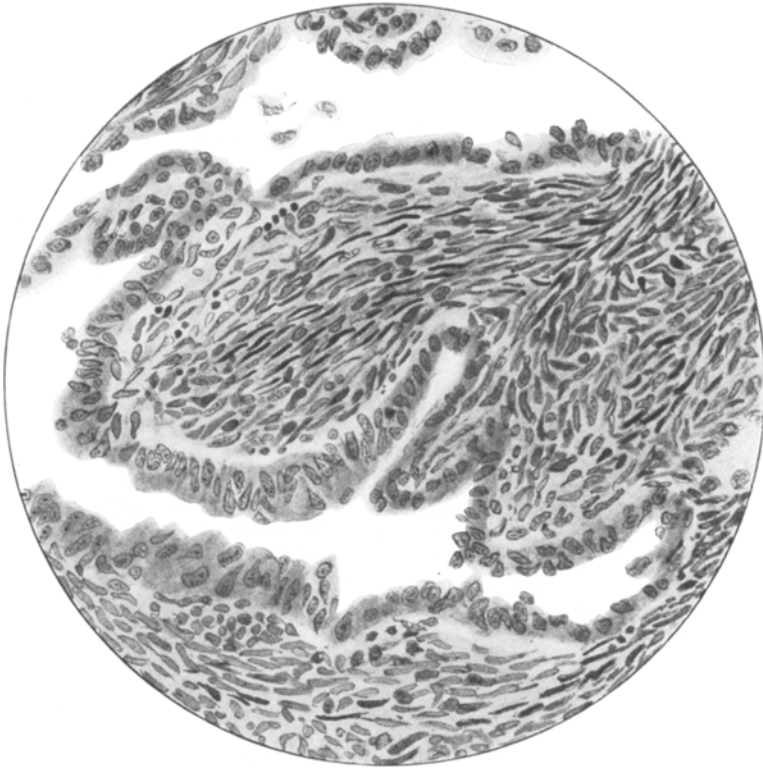


Abb. 5. Rezidiv bei starker Vergrößerung. Ok. 3, Obj. 7. Celloidinschnitt. Stroma spindeldzellensarkomähnlich. Etwas unregelmäßiger epithelähnlicher Belag.

ein gefäßreiches Sarkom oder Hämangioendotheliom gebaut; das *Gewächs gehört also in eine andere Gruppe als der unserige*. Er scheint aber von der Synovialis des rechten Kniegelenks auszugehen. 38jähriger Mann, Ausfüllung des Gelenkes und seiner Umgebung mit weichen, stark blutenden Geschwulstmassen.

Nach Einsicht der Originalarbeit von *Smith*¹ konnte ich mich nicht davon überzeugen, daß seine beiden ersten Fälle wirklich in unsere Gruppe gehören. Das Wachstum ist zu atypisch, die Trennung von bindegewebigen und epithelähnlichen Anteilen ist zu wenig ausgeprägt; sie

¹ *Smith*: Der Originalarbeit gleichwertig sehe ich die vorzüglichen photographischen Abzüge der Reichszentrale für wissenschaftliche Berichterstattung, Berlin, an.

gehören zu den vielen unreifen, offenbar mesothelialen Geschwülsten, deren Herkunft wir nicht kennen. Außerdem saß keiner im Gelenk, sondern am Oberschenkel. Ja, *Smith* selbst hält es für möglich, daß die Geschwulst in seinem zweiten Falle vom Eierstock ausgeht.

Der dritte Fall von *Smith* dagegen gleicht den unserigen mehr; namentlich die Abb. 5 und 6 lassen deutlich die Nachahmung der Synovialzotten mit Trennung des „sarkomatösen“ und des „epithelähnlichen“ Anteils erkennen. Namhafte amerikanische Pathologen, denen die Präparate vorgelegt wurden, waren fast alle verschiedener Ansicht über die Benennung und die Herkunft der Geschwulst.

Das Gewächs saß im Kniegelenk eines 35jährigen Mannes und schien von der Synovialmembran auszugehen, ohne Zusammenhang mit dem Knochen. Die Geschwulst wurde mit dem umgebenden Gewebe herausgeschnitten; 15 Monate später erwies sich eine Amputation 15 cm oberhalb des Kniegelenkes als nötig; es waren aber schon Lungenmetastasen nachweisbar. Der Tod trat $2\frac{1}{2}$ Jahre nach den ersten Erscheinungen ein.

Nach Einsicht der Originalarbeiten bleiben demnach nur 3 Fälle übrig, die zu unserer Gruppe gehören: *Lejars et Rubens-Duval*, *Smith* und *Wegelin*. Der Fall *Enderlen* ist nicht sicher, da die histologische Beschreibung nicht genügend klar ist.

In der histologischen Deutung dieser Geschwülste schließe ich mich *Wegelin* an; sie gehen von der Synovialmembran der Gelenkkapsel aus, wahrscheinlich von liegengebliebenen oder ausgeschalteten Teilen des Gelenkblastems. Ob der endotheliomatöse Anteil durch Differenzierung aus dem sarkomatösen entsteht, wie *Wegelin* als wahrscheinlich annimmt, wage ich auf Grund meiner Befunde nicht zu entscheiden.

Wegelin hat auf die große Ähnlichkeit der Geschwülste mit dem Mutterboden aufmerksam gemacht, er hat nur mit Zögern der Versuchung widerstanden, das in der Namengebung zum Ausdruck zu bringen. Der von *Smith* geprägte Ausdruck „Synoviom“ wird von ihm als verfehlte Wortbildung mit Recht abgelehnt. Gerne hätte er ihn „Synovialom“ genannt, aber sein Sprachgefühl hat ihn auch vor dieser häßlichen Neubildung bewahrt.

Eine derartige Benennung möchte ich aber nicht nur aus sprachlichen, sondern schon aus grundsätzlichen, die Einteilung der Geschwülste betreffenden Erwägungen ablehnen. Man sollte eine Geschwulst nach ihrem Mutterorgan nur dann benennen, wenn die Ausreifung der Geschwulst soweit fortschreitet, daß der Gesamteindruck des Organs wirklich wiedergegeben wird. Wenn man das tut, bleiben nur wenige derartige „Organome“ übrig, in erster Linie das Mastom der Brustdrüse. Auch sollte das ungeordnete Wachstum der Geschwulstzellen schon die Namengebung nach dem Organ verbieten.

Klinisch sind diese charakteristischen Geschwülste der Gelenkkapsel nicht als gutartig anzusehen, die Voraussage ist mit Vorsicht zu stellen,

wie aus fast allen Fällen des Schrifttums hervorgeht; der Fall *Wegelin* ist ziemlich früh operiert, so daß die Aussichten der Heilung vielleicht etwas günstiger sind.

Vorläufig scheint mir der von *Wegelin* gewählte Name „synoviales Sarkoendotheliom“ unseren jetzigen Kenntnissen am besten zu entsprechen.

Zusammenfassung.

Es wird ein von der Gelenkkapsel des Kniegelenkes ausgehendes Sarkoendotheliom bei einem 66jährigen Fräulein beschrieben. Der zottig-papilläre Aufbau tritt im Gegensatz zu den drei bisher beschriebenen Fällen besonders deutlich hervor. Auch kann zum ersten Male Primärgewächs und Rezidiv histologisch untersucht, und der Wechsel des geweblichen Aufbaues im Sinne einer fortschreitenden Atypie festgelegt werden. Die Geschwulst stellt eine sehr seltene, aber charakteristische Vertreterin einer besonderen, von der Gelenkkapsel ausgehenden Geschwulstgruppe dar.

Schrifttum.

Barbacci, O.: Offenbar falsch zitiert bei *Smith*: Tumori 1915. — *Enderlen*: Med. Klin. 1920, 721. — *Faccini*: Arch. ital. Chir. 7, 481 (1923). — *Lejars, Rubens et Duval*: Rev. de Chir. 41, 751 (1910). — *Smith, L. W.*: Amer. J. Path. 3/4, 355 (1927). — *Wegelin, C.*: Schweiz. med. Wschr. 1928, 722 (Lit.).

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut [Direktor: Prof. A. J. Moissejew]
und aus der propädeutisch-chirurgischen Klinik [Direktor: Prof. S. S. Girgolaŭ]
der militär-medizinischen Akademie zu Leningrad.)

Über die diffuse Hämangiomatose der Milz.

Von

Dr. A. A. Wassiljeff und Dr. A. W. Protassewitsch.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Mai 1930.)

Das Haemangioma cavernosum der Milz ist auf dem Sektionstisch und noch mehr bei operativen Eingriffen ein seltener Befund. Sie kommen in folgenden Formen vor: 1. einzelne große und kleine Kavernome, 2. multiple Kavernome und schließlich 3. die seltenste Form, die diffuse Hämangiomatose.

Die erste Gruppe wird hinsichtlich ihrer Natur und Entstehung den Kavernomen der Leber, Nieren usw. gleichgestellt. Nachdem die bisher veröffentlichten Fälle größtenteils in dem Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie von *Lubarsch* 1927 einer eingehenden Besprechung unterworfen worden sind (Bd. 1, 2, S. 699—704) beschränke ich mich darauf, auf diese Darstellung zu verweisen und nur die später veröffentlichte oder von *Lubarsch* nicht berücksichtigten Fälle näher zu erörtern.

Die Seltenheit der Milzangiome wird von *Lubarsch* stark betont, er erwähnt, daß bis zum Jahre 1902 nur 12 Fälle veröffentlicht waren und daß er selbst unter 1900 Leichenöffnungen nur 3 Fälle beobachtet habe, = 0,16%, ein Hundertsatz, den er eher noch für zu hoch hält.

Die dritte Gruppe — die Hämangiomatose der Milz — ist viel bemerkenswerter. Im Schrifttum werden nur einzelne Fälle dieser Art beschrieben, von denen *Lubarsch* die von *Dobrzanicki*, *Benekendorf*, *Langhans*, *Moltrecht*, *Böckelmann* und *Steden* berücksichtigt.

Dazu kommen noch die Fälle von *Noel-Orlandi* und *Näher*. *Noel-Orlandis* Fall betrifft eine 44jährige Frau, deren Milz 700 g wog; das ganze Milzgewebe bestand aus Höhlen von verschiedener Größe und Form, die von kubischen oder flachen Endothelzellen ausgekleidet waren; abgesehen davon wurde außerhalb der angiomatösen Höhlen in den kleinkalibrigen Gefäßen allerorten eine Endothelwucherung vorgefunden, welche, nach der Meinung des Verfassers, die Ursache der Entwicklung von Angiomen war.

Was das Alter anbetrifft, so kamen derartige diffuse Hämangiomatosen bei 1½ bis 53jährigen Personen vor. Die Dauer der Erkrankung,

vom Augenblick der ersten Anzeichen der Erkrankung, schwankte von 4 Monaten bis zu 8 Jahren. In den Fällen von *Howans*, *Theile*, *Böckelmann*, *Moltrecht*, *Näher*, *Dobrzanicki*, *Ombredonne*, *Benckendorf* und *Steden* wurde bei den Kranken die Milz entfernt, wobei die Kranken in den ersten vier Fällen am folgenden Tage starben; im Falle *Nähers* starb die Kranke erst am 36. Tage an Embolie. Das Blutbild bot in sämtlichen Fällen keine Abweichungen dar.

Eigene Beobachtung.

32jähriger Kranker von gutem Ernährungszustand, am 14. 9. 28 aufgenommen; mit Klagen über eine von einem Arzte einen Monat zuvor zufällig bei ihm gefundenen

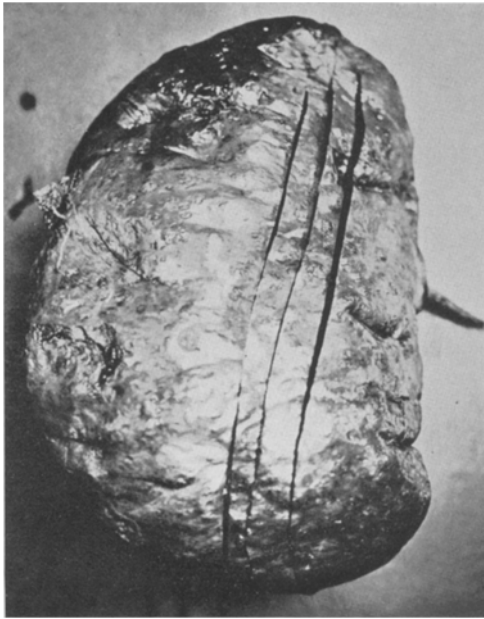


Abb. 1. Äußere Ansicht der Milz.

Bauchgeschwulst. Sie nahm, nach den Worten des Kranken, mit jedem Tage an Größe zu. Schwache Schmerzempfindungen in der linken Subcostalgegend. *Untersuchungsbefund.* Lungen, Leber, Nervensystem ohne nachweisbare Veränderungen. Das Herz nach links um 1,5 cm erweitert. Puls 84 in der Minute, gleichmäßig, von guter Füllung. In der linken Unterrippengegend an der Stelle der Milz eine rauh anzufühlende, kompakte Geschwulst mit scharfen Rändern; der Medialrand reicht bis an den Nabel, der untere beinahe bis an die Spina iliaca anterior superior; obere Grenze in der Achsellinie an der 7. Rippe, hintere Grenze an der 10. Rippe. Bei rechtseitiger Lagerung des Kranken verschiebt sich die Geschwulst nach rechts vom Nabel auf 4 cm. Klinische Diagnose: Milzgeschwulst. Blutbefund (Hb. 75%, Er. 3700 000, L. 8000, leucocytaire Formel: N. 62%, gr. L.

6%, kl. L. 25%, Übergangsformen 6%, Eos. 1%), Harn und Faeces o. B. Röntgenoskopisches Bild: Magen von links nach rechts bis zur rechten Weichengegend in der Form eines ziemlich gleichmäßigen Zylinders gelegen; nach links vom Magenschatten — der große unklare Schatten der Geschwulst. Bei der Verschiebung des Gewächses nach links verlagert sich der Magen ebenfalls nach links. Am 20. 9. 28 Entmilzung (Prof. S. S. Girgola). Die stark vergrößerte und höckerige Milz war frei von Verwachsungen. Nach 3 Wochen verließ der Kranke in gutem Zustand die Klinik. Bei der Untersuchung des Blutes nach der Operation wurden keine Veränderungen nachgewiesen. Nach 10 Monaten wurde vom Kranken die Nachricht erhalten, daß er sich gut fühlt und als Landmann arbeitet.

Makroskopische Untersuchung der herausgenommenen Milz: Gewicht 2900 g, Größe 35 × 16 × 10 cm; Kapsel nicht verdickt, durchsichtig,

unter der Kapsel werden im Milzgewebe rote hirsenkorn- bis haselnußgroße rote Knoten gefunden, die sich über der Milzoberfläche erheben und ihr ein höckeriges Aussehen verleihen. Abgesehen davon werden gleichsam eingezogene weißlich-rötliche Bezirke nachgewiesen. Lymph-

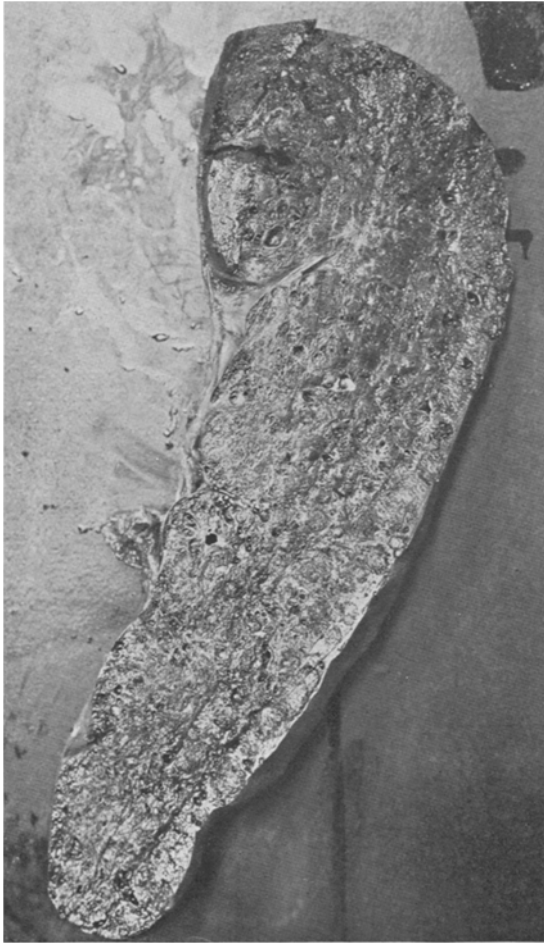


Abb. 2. Milz im Durchschnitt.

knoten des Milzhilus nicht vergrößert. Hilusgefäße ohne mit bloßem Auge erkennbare Veränderungen.

Auf dem Durchschnitt besteht die Milz aus grellroten, stecknadelkopf- bis haselnußgroßen, verschieden geformten, von einem gelblich-weißlichen Bindegewebesaum umgebenen Herden. An einigen Stellen kommen bis erbsengroße Höhlen mit glatten Wänden vor. Abgesehen

davon sind mitten unter diesen grellroten Bezirken feine und grobe Streifen von gelblichem Bindegewebe verstreut. In einigen Bezirken ordnet sich dieses fibröse Gewebe in Gestalt von strahlenförmigen Figuren an, die im Zentrum bräunlichgelb gefärbt sind, normales Milzgewebe war nicht zu erkennen.

Zur *mikroskopischen* Untersuchung wurden Stückchen aus verschiedenen Milzteilen verwendet. Mikroskopische Untersuchung eines Stückchens aus dem peripherischen Teile der Milz: Milzkapsel nicht, die Trabekel dagegen stark verdickt, aus faserigem zell- und kernarmen Bindegewebe bestehend. Milzsinus

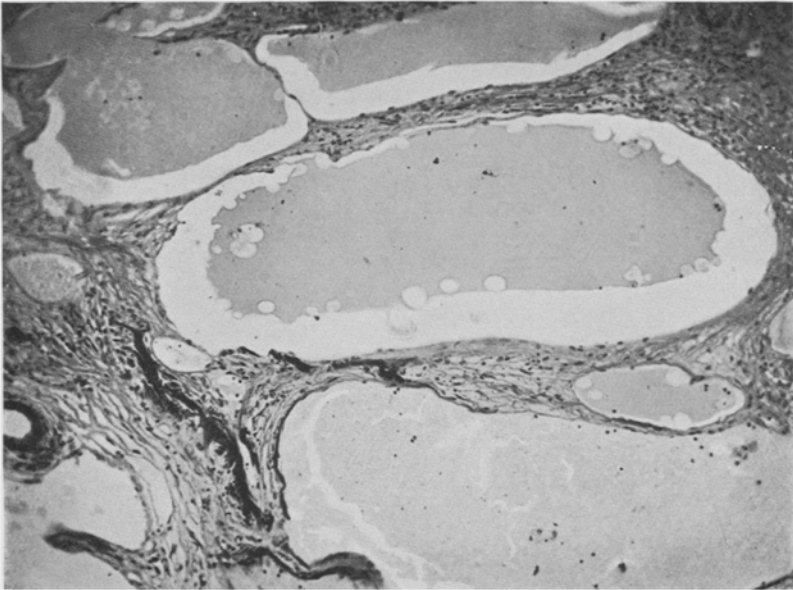


Abb. 3. Große angiomatöse Höhlen, die von faserigem Bindegewebe umgeben sind, mit Bezirken von Kalkablagerungen. Paraffinpräparat. Färbung nach *van Gieson*. Obj. 3, Ok. 6.

stark erweitert und von roten Blutzellen ausgefüllt. Beinahe das ganze Präparat besteht aus von faserigem Bindegewebe umgebenen Höhlen. Die größten Höhlen sind mit flachen Zellen ausgekleidet, welche hie und da das Aussehen kubischen Epithels aufweisen. In den Lichtungen dieser Höhlen sind homogene, nach *van Gieson* gelbgefärbte Massen enthalten. Mitten unter diesen homogenen Massen sind Ansammlungen roter Blutzellen vorhanden.

Daneben befinden sich in den Höhlen vereinzelte kleine Lymphocyten, ferner annähernd runde Zellen mit bläschenförmigem Kern und vakuolisiertem Zelleib, die an abgelöste Endothelzellen erinnern. Bei der Färbung mit Sudan III erweisen sich die Vakuolen als fett. Daneben kommen gleichartige hämosiderinhaltige Zellen vor (positive Reaktion von *Perls* und *Turnbull*). Neben diesen großen Höhlen bemerkt man noch Ansammlungen von kleineren Höhlen, die von einem zarten Bindegewebesaum umgeben sind, an einigen Stellen aber durch eine einzige Schicht von langgestreckten Endothelzellen abgegrenzt werden; die Lichtungen der Mehrzahl von diesen Höhlen sind von roten Blutzellen ausgefüllt und nur einige

von ihnen enthalten daneben auch homogene Massen. Mitten unter diesen homogenen kolloidartigen Massen sind gleichsam Vakuolen vorhanden; sie sind zum Teil leer, zum Teil weisen sie einen peripherisch gelegenen bläschenförmigen Kern auf, so daß man den Eindruck erhält, daß diese Vakuolen sich aus zusammengeschmolzenen Endothelzellen gebildet haben. Sehr bemerkenswert ist das Verhältnis zwischen den kleinen kavernösen Höhlen und den umgebenden Capillaren. Es gelingt nicht, eine Grenze zwischen der kavernösen Höhle und der Capillare nachzuweisen, da sie äußerst allmählich ineinander übergehen. Die Mehrzahl der Milzcapillaren sind von saftigem kubischem Endothel ausgekleidet, welches hie und da die Gefäßlichtungen gleichsam verstopft. In den erweiterten Capillaren,

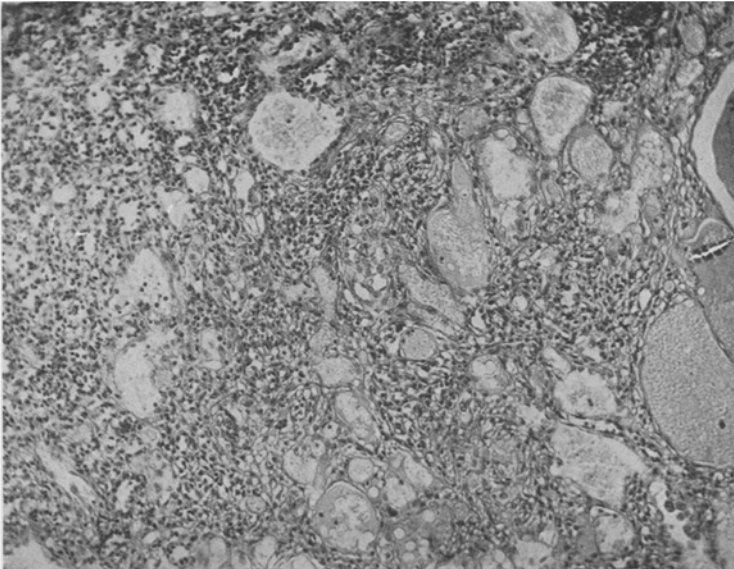


Abb. 4. Dünnwandige angiomatöse Höhlen und erweiterte Capillaren der Milzpulpa mit hyperplasiertem Endothel. Paraffinpräparat. Färbung nach *van Gieson*. Obj. 3 C, Ok. 6.

welche den kavernösen Höhlen im Anfangsstadium ihrer Entwicklung ähnlich sehen, weist das Endothel ein körniges Protoplasma auf; an einigen Stellen ist es zweischichtig angeordnet. Die Mehrzahl der großen und kleinen Höhlen sind von faserigem Bindegewebe reichlich umgeben, welches hie und da von Kalksalzen und reichlichen Ablagerungen eines eisenhaltigen Pigments in Gestalt von bräunlichen Schollen inkrustiert ist. Bei der Reaktion von *Perls* wird eine diffuse Durchtränkung der Bindegewebsfasern mit Eisen beobachtet. Das Milzgewebe hat sich in Gestalt von sehr kleinen Inselchen erhalten, in welchen es sehr selten *Malpighische* Körperchen nachzuweisen gelingt. Die Hauptmasse des erhaltenen Milzgewebes besteht aber aus spärlichen lymphoiden Zellen. Die Pulpacapillaren bieten ein äußerst eigenartiges Bild, welches an das oben beschriebene erinnert, d. h. das Endothel dieser Capillaren gleicht kubischem Epithel, wobei die Endothelmasse das Lumen der Blutgefäßcapillaren gleichsam verstopft. Bei der Untersuchung von Stückchen aus anderen Milzabschnitten beobachten wir ein ähnliches Bild.

Das mikroskopische Bild eines Stückchens, welches dem weißlichen Herde entnommen ist, gleicht im allgemeinen dem oben geschilderten, mit dem Unterschied, daß eine sehr große Menge von fasrigem Bindegewebe vorgefunden wird, welches von Kalksalzen äußerst stark inkrustiert ist und reichliche Mengen eines eisenhaltigen Pigmentes aufweist.

Unser Fall entspricht demnach am meisten dem Falle von *Noel-Orlandi*, *Benckendorf*, *Howans* u. a.

In dem geschilderten Falle ist das Vorkommen von alten Veränderungen in Gestalt von großen angiomatösen, von fibrösem Bindegewebe umgebenen Höhlen, mit Ablagerungen von Kalk- und Eisensalzen, sowie das Vorhandensein von kleinen, dünnwandigen, in die Milzcapillaren unmittelbar übergehenden Höhlen sehr bemerkenswert. In den Höhlen sind, ebenso wie im Falle *Benckendorfs*, Massen enthalten, die ihren mikrochemischen Eigenschaften nach kolloidartig sind; dieser Umstand spricht, wie es scheint, zugunsten des von *Benckendorf* gegebenen Bildes der Entstehung des Kolloids aus roten Blutzellen. Die sich rasch entwickelnde akute Milzvergrößerung muß wahrscheinlich als eine Folge einer rasch eintretenden Endothelhyperplasie gedeutet werden, die infolge der Blutstauung die Neubildung von dünnwandigen Höhlen bedingt hat.

Was die großen, von Bindegewebe umgebenen Höhlen anbetrifft, so müssen sie im gegebenen Falle, wahrscheinlich als präexistierende Hamartome gedeutet werden, obwohl es freilich unmöglich ist, die Neubildung von großen Höhlen während der postembryonalen Periode (infolge irgendeiner langsam verlaufenden „Endotheliose“ der Milz mit nachfolgender sekundärer Ausbildung von Bindegewebe) auszuschließen.

Schrifttum.

Altrecht: Z. Heilk. **23**, 97. — *Benckendorf*: Virchows Arch. **194**. — *Böckelmann*: Über ein Angiom der Milz. Inaug.-Diss. Greifswald 1906. — *Dobrzanicki*: Zbl. Chir. **1926**, 1940. — *Falkowski*: Beitr. path. Anat. **157** (1914). — *Howans*: Schmidts Jb. **258**. — *Langhans*: Virchows Arch. **75**. — *Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. — *Moltrecht*: Primäre Neubildungen der Milz. Inaug.-Diss. Halle 1901. — *Müller*: Virchows Arch. **238**. — *Nähers*: Über Hämangiome der Milz. Dtsch. Z. Chir. **191** (1925). — *Noel-Orlandi*: Virchows Arch. **269** (1928). — *Steden*: Arch. klin. Chir. **130** (1924). — *Theile*: Virchows Arch. **178** (1904). — *Trappe*: Frankf. Z. Path. **1**.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Göttingen.
[Vorstand: *Georg B. Gruber*].)

Ekchymosenähnliche Granulome am Lungenfell.

Von
Günther Kohlschütter.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 10. Juli 1930.*)

Bei Leichenöffnungen findet man sehr häufig am Lungenfell dunkelviolett bis blauschwarz gefärbte, teils größere, teils kleinere Flecke von verschiedener Ausdehnung und Gestalt, welche schon mit bloßem Auge gut von dem normalen Pleuragewebe zu unterscheiden sind. Es handelt sich dabei um kleine, blutgefüllte Höhlen, „Sugillationen“ oder „Ekchymosen“, wie sie hauptsächlich von gerichtsärztlicher Seite genannt werden. Ihr Erscheinen beruht auf passiver Hyperämie bei schweren akuten Stauungen, wie man sie beim Erstickungstode als sog. *Tardieu*-sche Flecke, bei manchen Vergiftungen, bei akuten septischen Infektionen, bei „hämorrhagischen Diathesen“ wahrnehmen kann. Große allgemeine Bedeutung kommt ihnen nicht zu; doch verdienen sie in gerichtsärztlicher Beziehung eine gewisse Beachtung.

Oft beobachtet man aber auch Erscheinungen an der visceralen Pleura, die in Form und Anordnung den Ekchymosen fast gleich sind und — wenig genau beachtet — wegen ihrer Braunfärbung meistens wahrscheinlich als ältere Blutungsherde angesehen werden. Im Schrifttum der Pathologie und der gerichtlichen Medizin ist darüber mit einer Ausnahme nichts zu finden. Es berichtet nämlich *Meixner*¹ kurz über Beobachtungen und Untersuchungen die er an solchen Bildungen des Lungenfells angestellt hat. Er meint, daß die von ihm beschriebenen Erscheinungen im allgemeinen wohl mit gewöhnlichen Ekchymosen verwechselt werden. *Meixners* Untersuchungen erstrecken sich lediglich auf die Beschreibung des makroskopischen und mikroskopischen Befundes. Über den Ursprung dieser kleinen Gefäßmale, ihr Wachstum und ihre Rückbildungsmöglichkeit, sowie ihre Bewertung wird nichts erwähnt.

¹ *Meixner, Karl*: Ekchymosenähnliche Flecke am Lungenfell. Z. ges. gerichtl. Med. 11, H. 1.

An Hand einer Reihe aus den laufend anfallenden Sektionen des Pathologischen Instituts in Göttingen habe ich diese von *Meixner* entdeckten Veränderungen näher untersucht.

Makroskopisch sind die kleinen Fleckchen auf den ersten Blick zu erkennen. Niemals sieht man die violette bis blauschwarze Farbtönung, die man so oft bei den blutgefüllten kleinen Höhlen, den Ekchymosen, beobachten kann. Eine typische rötliche bis rotbraune Farbe ist all diesen Pleuramalen eigen. Ihre Größe schwankt zwischen 1—5 mm Länge und Breite, meist ist ihre Form rundlich oder länglich eiförmig, selten eckig. Oft liegen sie nur innerhalb kleiner auf wenig Quadratzentimeter begrenzter Stellen, selten sind sie auf die ganze Pleura verteilt. Ein Lieblingssitz ist die Nähe der Interlobärspalten, öfter findet man sie auch in den Zwischenlappenspalten selbst. Die einzelnen Fleckchen ordnen sich zuweilen wohl in Zügen, nie dagegen sah ich einen Zusammenfluß von 2 oder mehreren Fleckchen. Die Oberlappen sind wohl etwas seltener von diesen Erscheinungen betroffen als die unteren Lungenabschnitte. In mehreren Fällen sah ich makroskopisch deutlich, daß die Fleckchen sich über ihre Umgebung etwas erhoben; in den anderen Fällen war mit bloßem Auge nichts dergleichen nachweisbar.

Entsprechende Gewebstückchen wurden nach Formalinhärtung in Paraffin eingebettet und in Schnitten sowohl senkrecht als parallel zur Pleura nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Giesons* Methode, ferner nach Elastica- und Eisenfärbungen untersucht; teilweise sind Reihenschnitte angefertigt worden.

Die *histologische Durchmusterung* ergab folgendes:

An den fraglichen Stellen der Pleura findet sich im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt eine auffällige Anhäufung von Blutgefäßen in den oberflächlichsten Schichten. Man sieht dort alle Übergänge von dünnwandigen Capillaren über größere Gefäße bis zu solchen mit deutlicher Ausbildung der Media und einigen mit noch einer zweiten adventitiellen Zellschicht. An den Stellen der oberflächlichen Gefäßwucherung sind die Fasern des elastischen Bindegewebes dünner, hie und da ist von ihnen gar nichts mehr zu sehen. Die beetartige Vorwölbung, die makroskopisch bereits zum Teil nachweisbar war, bestätigt sich in dem histologischen Bilde. Die Gefäßanhäufung und die Vorwölbung sind aber nur ein Teil des Charakteristischen in diesem mikroskopischen Bild. Fast ebenso in die Augen fallend ist die Anhäufung von Lymphzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft der Gefäße, und zwar entspricht die Stärke der Anhäufung ganz der Größe und Anhäufung der Blutgefäße. Fast durchweg haben diese Zellen einen schmalen Zelleib und kleine Kerne, vereinzelt finden sich größere Zellen.

Meixner erwähnt das gelegentlich bemerkte Auftreten von Leukocyten; ich habe sie nicht gefunden; sicherlich ist ihr Vorkommen selten. Dagegen finden sich vereinzelt große rundliche einkernige Zellen, die man als Lymph- und Plasmazellen anzusehen hat. In diesem Bilde des mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnittes tritt das tiefe Blau der Kerne gegenüber dem Rot des Bindegewebes und der Gefäße scharf in den Vordergrund. Die Kerne liegen zwischen den Gefäßen teilweise in solcher

Anzahl, daß das noch vorhandene elastische Bindegewebe von ihnen ganz verdeckt wird; nur am äußersten Rande der Pleura treten die Lymphzellen weniger zahlreich auf. Überall im Bereich der Gefäßanhäufungen und der Zellanhäufung findet sich dunkles, schwarzes Pigment, das in großen Mengen abgelagert ist (Abb. 1).

An senkrecht auf die Pleura gerichteten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Reihenschnitten kann man gelegentlich gut verfolgen, wie

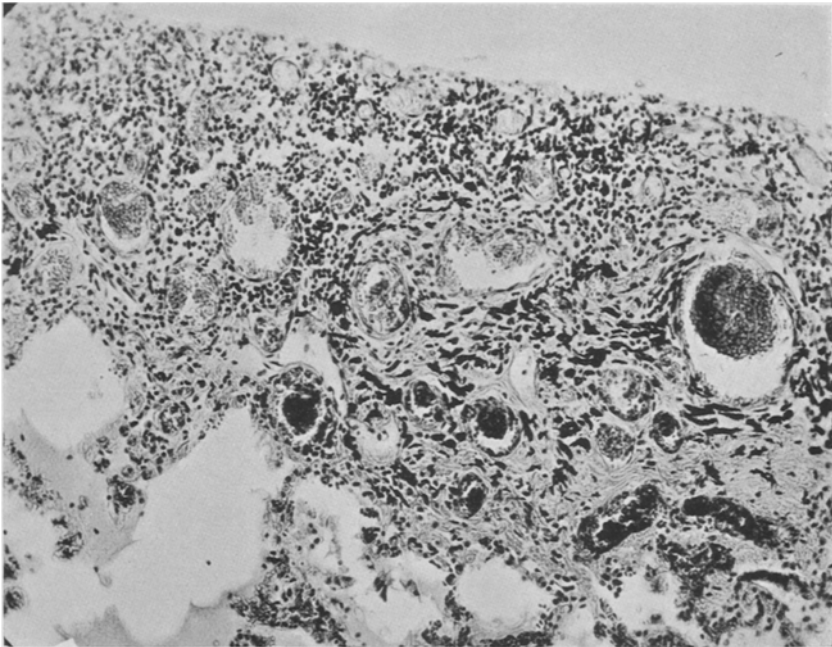


Abb. 1. Pleuragranulom mit deutlicher lymph- und plasmazelliger Durchsetzung, zahlreichen prallgefüllten Gefäßen und starken Rußablagerungen. Hämatoxylin-Eosinfärbung. (Fall 2, 18 Jahre, weiblich.)

diese „Pleuramale“ nicht nur sich einfach vorwölben, sondern flächenhaft nach außen treten und dabei nicht mehr in ihrer ganzen Unterlage mit dem übrigen Lungenfell verbunden sind; vielmehr hängen sie nur mit einem kurzen Stück daran; etwa wie der Schaft eines breiten niederen Hutzpilzes nimmt sich dieses Gewebstück aus, das stielartig die Lunge und das Gewebe des „Pleuramales“ verbindet, welches sich platt nach den Seiten zu ausgedehnt hat, so daß nun Rundkerben oder Taschen gegenüber der benachbarten Lungenpelura entstanden sind (Abb. 2). Das Ganze bekommt, wie gesagt, das Aussehen und die Form eines Pilzes mit ganz kurzem Stiel und übergroßem, breitkrepfigem Hut. Daß dabei mancher mehr seitlich geführte Schnitt den Zusammen-

hang des Pleuramales mit der nachbarlichen Pleura nicht mehr traf, und so das Pleuramal von dem Lungenfell wie losgelöst und unabhängig erscheint, ist leicht verständlich.

Ein auf elastische Anteile gefärbter Schnitt, der senkrecht auf die Pleura geführt wurde, läßt eine gute Beurteilung der elastischen Webung dieser Bildungen zu. Man sieht deutlich, wie das elastische Gewebe an dieser Stelle dünner erscheint, um nach der Mitte zu teilweise fast ganz zu verschwinden; an der Umschlagstelle von dem Stiel zum Hut der Pilzgestalt des Pleuramales fehlt das Bindegewebe für eine kurze Strecke völlig, um nachher wieder sich stärker auszubreiten. Außerhalb

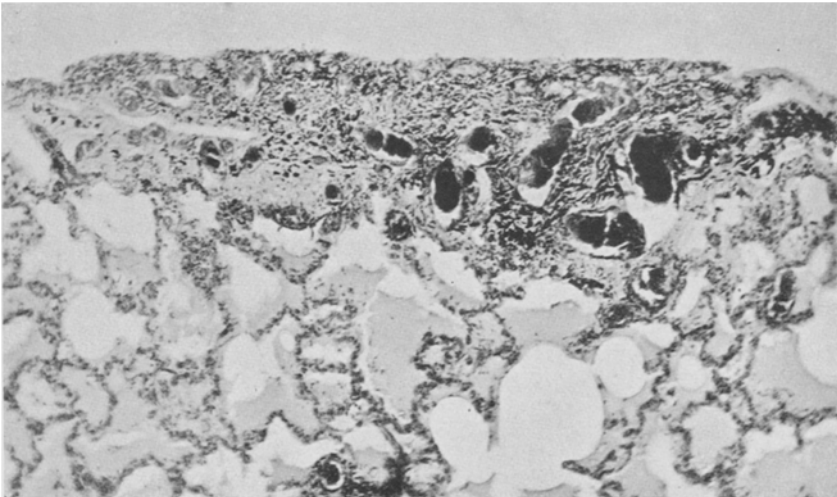


Abb. 2. Pilzförmiges Pleuragranulom mit weiten Gefäßen. Übersichtsbild.
Hämatoxylin-Eosinfärbung. (Fall 2, 18 Jahre, weiblich.)

der Grenzen des Pleurafleckchens findet man wieder die gewöhnliche Dicke des elastischen Gewebes (Abb. 3).

Das Gesamtbild der Pleura ist bei den untersuchten Fällen, auch an den Stellen, wo die beschriebenen Veränderungen sich nicht finden, nicht ganz einheitlich. Man sieht oft eine reichliche Versorgung des Lungenfellgewebes mit kleinen Blutgefäßen, wo man makroskopisch noch nichts davon erspüren konnte und wo man mikroskopisch auch nicht von außergewöhnlichen Bildungen sprechen kann. Dementsprechend ist auch die Stärke der dabei immer vorhandenen Lymphzelleneinlagerungen geringer. — An anderen Stellen beertartiger Vorwölbung der Pleuramale sieht man größere Gefäße, die gar keinen Inhalt, auch gar keine Lichtung mehr zeigen.

Nicht alle beobachteten Gefäßmale unterbrechen die gerade Linienführung im Verlaufe der Webung des Lungenfells; wenigstens kann man

eine solche Unterbrechung bei einigen Fällen nicht nachweisen. Immer aber hat man auch an solchen Stellen den Eindruck, als sei eine mehr oder weniger weitgehende Wucherung oder Neubildung von Pleuragewebe vorausgegangen.

Zur näheren Untersuchung der Pigmentablagerungen sowie der braunen Verfärbung an den Pleuraflecken wurden Eisenreaktionen vorgenommen. Es ist sehr wichtig für die Deutung der fraglichen Male,

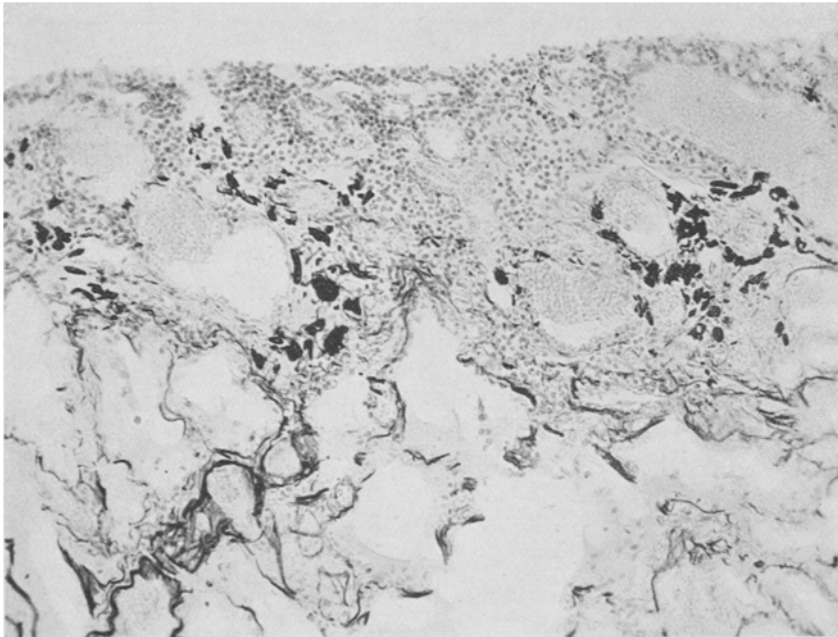


Abb. 3. Stellenweise vorhandene Durchbrechung des elastischen Gewebes der Pleura an der Grundfläche eines Pleuragranuloms. Elasticafärbung. (Fall 4, 59 Jahre, männlich.)

daß in keinem Fall der Nachweis von Hämosiderin gelang. Alle Eisennachweismethoden fielen ergebnislos aus.

Zu bemerken ist noch, daß bei einem Fall mit Carcinommetastasen in der Lunge die Carcinomzellen im Pleurasaum ein den beschriebenen beetartigen Vorwölbungen mit reichlicher Lymphzellenversorgung ganz ähnliches Bild hervorriefen.

Meine Befunde stimmen also mit der kurzen histologischen Beschreibung *Meixners* überein; durch gütige Überlassung zweier Schnittpräparate setzte uns Herr Hofrat Prof. Dr. *Meixner* auch in den Stand, die Vergleichung unmittelbar vorzunehmen und die Übereinstimmung der Veränderungen in seinen und meinen Fällen zu erhärten.

Was läßt sich über die *Entstehung und Bedeutung dieser Pleuragranulome* ermitteln? Zunächst müßte man versuchen, ob ein bestimmter Zusammenhang, eine gewisse Gesetzmäßigkeit zu finden ist, ob Verhältnisse gegebenenfalls zwischen dem Alter, dem Geschlecht, der Erkrankung und den Erscheinungen am Lungenfell bei den Trägern dieser Pleuramale bestehen.

Folgendes Schema mag unter Zugrundelegung von 12 Beobachtungen dabei einen Überblick geben:

Lfd. Nr.	Alter nach Jahren	Geschlecht	Todesursache	Liegen Pleuraverwachsungen vor?	Sind an der Lunge akute Blutstauungen nachweisbar?
1.	40	♂	Bronchopneumonie	nein	ja
2.	18	♂	Diffuse Peritonitis	nein	nein
3.	49	♂	Kardiocarcinom, Cholecystitis	ja	nein
4.	59	♂	Herzverfettung, Bronchopneumonie	ja	nein
5.	28	♂	Pleuritis exsudativa	ja	ja
6.	28	♂	Pyogene Allgemeininfektion	ja	nein
7.	34	♂	Hirnabsceß	nein	nein
8.	52	♂	Peritonitis	nein	nein
9.	34	♂	Bronchopneumonie, Peritonitis	nein	ja
10.	54	♂	Lungenabsceß	nein	nein
11.	17	♂	Pyelonephritis	nein	nein
12.	79	♂	Prostatahypertrophie, Cystitis	nein	ja

Man kann also nicht von einer Einheitlichkeit in Hinsicht auf Stauungserscheinungen von seiten des Blutkreislaufes, auch nicht von übereinstimmenden Pleuraverwachsungen sprechen. Aber gerade die Neigung, einen Zusammenhang dieser Pleuramale mit den sog. Ekchymosen herzustellen, zwingt beim Erklärungsversuch zunächst an Folgen von akuten Stauungsvorgängen in der Lunge zu denken. Es ergibt jedoch die Durchsicht der eben aufgestellten Tabelle, daß zwar bei einem kleineren Teil der Fälle Stauungserscheinungen im Brustraum vorlagen, daß aber die Pleuramale in genau der gleichen Form, Anordnung und Ausbildung bei Leichen beobachtet wurden, die keinerlei Zeichen einer *akuten* Stauung aufwiesen. Also kommt Blutstauung ursächlich nicht in Betracht.

Weiter konnte man überlegen, ob nicht angeborene kleinste Bildungsfehler der Pleura vorliegen möchten, oder ob aus solchen Bildungsfehlern später dann derartige Veränderungen der Oberfläche des Lungenfells mit nachfolgender mesenchymaler Granulationsbildung erwachsen sein könnten. Gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß die Pleuramale vorläufig trotz unseres Suchens bei kleinen Kindern nicht

gefunden wurden; dies hat auch *Meixner* ausdrücklich betont. Der jüngste Pleuramalträger meiner Beobachtung war 17 Jahre alt.

Einen Fingerzeig für die Feststellung der Entstehung solcher Bildungen schien mir ihre eigenartige rostbraunrote Farbe zu bieten. Der Gedanke lag nahe, daß es sich hierbei um ältere Blutungsherde handeln könnte, bei denen es im Verlaufe der Zeit zu einem Zerfall der roten Blutzellen und Umwandlung des Blutfarbstoffs in Hämosiderin gekommen wäre. Aber, wie oben erwähnt, ist die Berliner Blaureaktion und die Prüfung mittels der Turnbullreaktion stets negativ ausgefallen. Unser Befund spricht auch sonst entschieden dagegen, daß es sich etwa um ältere Blutungen im pleuralen Gewebe handeln könnte. Es fehlte ein Niederschlag von Hämatoidin, fehlten Fresszellen, beladen mit gelbbraunen Pigmentkörnchen, wie man sie im Gebiet kleiner älterer Gewebsblutung meist leicht finden kann. Die eigenartige Farbe klärt sich dadurch auf, daß das rote Blut in den Gefäßen zusammen mit dem oben erwähnten schwarzen Pigment, bei dem es sich zweifellos nur um Ruß, also um Kohlenablagerung handelt, makroskopisch zu einer je nach der Stärke der beiden Farben rötlichen bis braunen Mischtonung führte.

Folgende Untersuchungsergebnisse sind der Erklärung der fraglichen Pleuraflecke zugrunde zu legen:

1. Es fehlen die beschriebenen Male des Pleuragewebes im Kindesalter.
2. Es läßt sich kein einheitlicher Zusammenhang mit akuten Stauungserscheinungen im Brustraum finden.
3. Die Prüfungen auf Blutpigment im Bereiche der Male fielen stets negativ aus.

Erwägt man diese Tatsachen, so rückt bei Beurteilung des gesamten makroskopischen und mikroskopischen Bildes folgende Auffassung über die Entstehung der Pleuramale in den Vordergrund:

Durch eine Pneumonie, durch eine Grippe, durch bronchiale Katarrhe oder Bronchitiden, wie sie jeder Mensch gelegentlich erleiden kann, kommt es bisweilen, ja überraschend bei den Erkrankten zu gewaltamen, sog. „forcierten“ Hustenstößen durch die festgeschlossene Glottis. Ist das Lungenfell diesen Erschütterungen und Stößen nicht gewachsen, so kann es zu mikroskopisch kleinen Zerreißen der Pleura mit geringfügigem Vorfall von Lungengewebe kommen. Das läßt sich vergleichen mit dem Vorfall von Milzgewebe, das im Schrifttum häufig erwähnt und genau beschrieben worden ist. Es handelt sich dort um die oft mikroskopisch kleinen Vorquellungen von Milzgewebe (Milzhernien), deren Entstehung auf Überspannung der Kapsel von innen heraus bei infektiösen Schwellungen der Pulpa und chronischen Stauungshyperämien zurückzuführen ist (*M. B. Schmidt, Lubarsch*).

Für meine Fälle glaube ich annehmen zu dürfen, daß die Zerreißen zu einer Zeit entstanden, die nicht notwendigerweise auch durch Blutstauung des Pulmonalgebietes der Pleuramale ausgezeichnet war. Die gefundene Gefäßversorgung entspricht dem Heilungsgeschehen in dem sehr kleinen Wundfeld, welches der Gewebsvorfall darstellte. Zu Blutungen brauchte es bei solchem Pressungsvorfall des Gewebes nicht zu kommen, da das von Atmungsluft gefüllte Gewebe der Nachbarschaft wie ein Tampon zu wirken vermochte. Die mangelnde Blutung erklärt das Versagen jeder Hämosiderinprobe am Gewebsschnitt solcher Pleuramale. Das vorgefallene Gewebe mußte aber doch auch in seinem reibungslosen Stoffwechsel aus den gleichen hämodynamischen Gründen gestört sein. Gewebszerfall im kleinsten Ausmaß konnte schuld sein an der Ausbildung einer Art von resorptiver Zellinfiltration und Gefäßneubildung, d. h. an der Entstehung des Granulomcharakters, der histologisch so sehr in den Vordergrund tritt.

Es kommt also auch im Verlaufe der Heilung des Vorfalls zu einer starken Gefäßneubildung im Pleuragewebe, und es kommt zu einer Lymphzellenauswanderung aus dem subpleuralen Gewebe, welches ja an und für sich reich an lymphatischen Bestandteilen ist; das gelegentlich beobachtete, oben bereits erwähnte Auftreten von Plasmazellen, die bei dem resorptiven Geschehen im Verlauf von Wundheilungsvorgängen immer eine Rolle spielen, ist hier nicht verwunderlich.

Die sehr granulationskräftige Pleura überwindet die Schädigung ihres Zusammenhangs bald; sie wuchert neu über die entstandenen Rißstellen hinweg. Daß bei den geschilderten Rißbildungen in der Pleura nicht größere Vorquellungen von Lungengewebe entstehen, ist wohl in der mikroskopischen Kleinheit der Risse begründet; auch mag dabei der Umstand eine Rolle spielen, daß die Lunge an sich ein recht zähes Stützgerüst besitzt, das nicht leicht einen größeren Vorfall zuläßt. Das ungemein flache pilzförmige Bild der kleinen Granulome im Bereich der Pleuraoberfläche liegt wohl in der Engigkeit des Raumes, bzw. in der innigen nachbarlichen Organberührung innerhalb der Pleurahöhle begründet.

Was die Ausbildung und Rückbildung dieser Veränderungen der Pleura anbelangt, so kann man annehmen, daß Fälle von weniger ausgeprägter Form, Vorwölbung und Granulationsbildung jüngeren Datums sind; die Betrachtung von kleinsten, wohl vor kurzem neu entstandenen Haargefäßen ist dabei von großem Wert. — Zur Frage der Rückbildung ist außer dem bereits Gesagten anzunehmen, daß ein vollkommenes Verschwinden dieser Granulome wohl nicht zu erwarten ist. An Stellen, wo die größeren Gefäße im Pleuragewebe inhalts- und lichtungslos geworden sind, hat man den Eindruck, als wenn dort der ganze Vorgang zu endgültigem Stillstand gekommen wäre. Man könnte mit gewisser Berechtigung in den Spuren eines

wiederholten Auftretens dieser Erscheinungen, die sich nie ganz zurückbilden, Zeichen einer gewissen Alterung der Pleura ansehen, zumal im Verlauf des weiterschreitenden Lebens jeder Mensch öfters solchen Krankheitszufällen ausgesetzt sein dürfte.

Berücksichtigt man die ausgeführten Überlegungen, so ergibt sich, daß diese Granulome die Folgeerscheinungen früherer Gewebsstauchung durch plötzlichen Hustenstoß, d. h. die Folgen von geringer Pleura-verletzung mit aller kleinstem Gewebsvorfall darstellen. Es entstehen so kleine fleckenähnliche Male mit den Zeichen chronischer, resorptiver Entzündung, die man histologisch von Ekchymosen wohl zu trennen vermag. Eine klinische Bedeutung scheint diesen winzigen Granulomen nicht zuzukommen. Für den Gerichtsarzt und den Unfallbegutachter kann aber die Kenntnis dieser Pleuramale bedeutungsvoll sein.

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie, Gastabteilung Dr. A. Fischer aus
Kopenhagen, Berlin-Dahlem.)

Regeneration.

Versuche an Gewebekulturen in vitro.

Von
Albert Fischer.

Mit 24 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Juli 1930.)

In einer früheren Übersichtsarbeit¹ hatten wir Gelegenheit, verschiedene Betrachtungen über die Probleme anzustellen, die sich aus der Tatsache ergeben, daß *Mutilierung Wachstum von Zellen bewirkt, das ohne diese nicht stattfinden würde.*

Einige Untersuchungen hierüber sind in der erwähnten Arbeit berührt. Aus diesen und aus Untersuchungen anderer Forscher wurden in bezug auf die oben erwähnte Fragestellung folgende Schlüsse gezogen: 1. Mutilierung von Zellen setzt Stoffe frei, die unmittel- oder mittelbar als Nahrung für die wuchernden Zellen dienen und 2. die Entfernung einer gewissen Menge von Zellen bewirkt eine Verschiebung in dem vorhandenen biodynamischen Gleichgewicht, d. h. in dem Gleichgewicht zwischen der Anzahl Zellindividuen und den im Augenblick herrschenden Bedingungen in dem umgebenden Medium. Indem wir hinsichtlich des vorliegenden und verwandten Schrifttums auf die oben erwähnte Arbeit verweisen, soll es hier unsere Aufgabe sein, durch eine Reihe experimenteller Untersuchungen zu zeigen, welche Rolle und in welchem Umfange die eine oder die andere für den Regenerationsvorgang spielt.

Versuchsanordnungen und Material.

Unsere Untersuchungen sind mit ausgepflanzten Geweben älterer Stämme von Reinkulturen mesenchymaler Zellen von Hühnern, sowohl von erwachsenen wie von embryonalen, unternommen worden. Im Hinblick auf diese Untersuchungen war eine besondere Technik ausgearbeitet worden². Vor allem war es beabsichtigt, dieselben Bedingungen für Gewebezellen zu schaffen, unter welchen diese sich in einem erwachsenen Organismus befinden. Wenn das Wachstum der Gewebe im Organismus aufhört, findet nämlich Zellvermehrung nur statt, um den physiologischen Verlust von zugrundegehenden Bestandteilen auszugleichen. Dies gilt

auch für den zufälligen Verlust größerer Gewebeteile. Man muß, mit anderen Worten, ein stationäres Gleichgewicht voraussetzen, welches bei Vernichtung durch Wiederherstellung lebender Masse ausgeglichen wird. Ein stationäres Gleichgewicht kann man tatsächlich auch für Gewebezellen *in vitro* schaffen und zwar für Reinkulturen, so daß ihr Verhalten dem der Zellen in einem erwachsenen Organismus ähnlich wird. Die Technik geht darauf hinaus, den Zusatz künstlicher Stoffe, die die Zellwucherung befördern, zu vermeiden und besteht darin, die Kulturen, die in Flaschen gezüchtet werden, regelmäßig mit genuinem Blutplasma zu waschen. Der Vorgang zerfällt in zwei abwechselnde Phasen: 1. Eine Stunde Waschen mit einer physiologischen Salzlösung gefolgt von einer 3—4stündigen Waschung mit flüssigem Plasma und 2. einen Wachstumszeitabschnitt im trockenen Gerinnsel, der sich über eine Zeit von 2—3 Tagen erstreckt. Dies kann einige Monate lang fortgesetzt werden, ohne dabei das Gewebe aus der Züchtungskammer zu entfernen. Natürlich ist dies nur eine grobe Nachahmung des Kreislaufs. Durch das Waschen mit der Salzlösung wird ein Teil der Stoffwechselprodukte entfernt und durch das Waschen mit Plasma werden die ausgewaschenen Plasmabestandteile ersetzt. Jeglicher Zusatz von Embryonalextrakt — mit Ausnahme einer kleinen Spur, die notwendig ist, um das Plasma beim Ansetzen der Kultur zur Gerinnung zu bringen — wird vermieden. Auch diese Spur Embryonalextrakt wird durch eine Waschung mit Tyrodelösung, unmittelbar nachdem die Kultur angelegt ist, entfernt. Auf diese Weise war es möglich, Gewebezellen in mehreren Passagen von langer Dauer, bis jetzt über $\frac{1}{2}$ Jahr, wachsend zu erhalten. Die Wachstumskurven der Zellen zeigten die übliche Form. Nach einer kurzen Latenzzeit nimmt das Gewebe verhältnismäßig schnell an Größe zu und kommt dann langsam zu einem Stillstand, richtiger gesagt, nähert es sich asymptotisch einem Wachstumshöhepunkt. Einer der großen Vorteile einer solchen Methode, bei der die Bedingungen in einem erwachsenen Organismus möglichst nachgeahmt werden, ist der, daß die Kulturen hierbei natürlich äußerst empfindlich sind gegen *kleine* Mengen von wachstumsfördernden Stoffen.

Wenn man ein Stückchen einer Kultur, die praktisch zu einem Wachstumsstillstand gekommen ist, wegschneidet, wachsen neue Zellen aus und ersetzen den Verlust. Das Ausschneiden wird entweder dadurch unternommen, daß der mittlere Teil der Kultur entfernt wird, wodurch eine kreisrunde Lücke entsteht, oder dadurch, daß man einen Sektor aus der Kultur herausschneidet. Nach einer gewissen Latenzzeit sieht man junge schlanke, von Fett und Vakuolen freie Zellen aus den Wundrändern herauswachsen, die nach Verlauf kürzerer oder längerer Zeit die Lücke ausfüllen. Es besteht oft und namentlich in älteren Kulturen ein sehr auffallender Gegensatz zwischen den jungen auswachsenden Zellen und den übrigen Zellen der Kultur (Abb. 1, 2). Die Tatsache,

daß die Architektur der regenerierenden Zellen derjenigen von jungen Zellen entspricht, gibt uns eine gewisse Auskunft von Bedeutung, auf die wir später noch zurückkommen werden. Man erhält also lediglich durch Entfernen eines Gewebestückchens der Kultur ohne Zusatz von künstlichen Mitteln, eine Regeneration, ein Wachstum, das ohne diesen Eingriff nicht stattfinden würde.

Das Ausschneiden selbst wird so vorgenommen: Eine gewöhnliche *Pasteur-Pipette* wird zu einer kurzen starren Spitze ausgezogen und in einem Winkel von

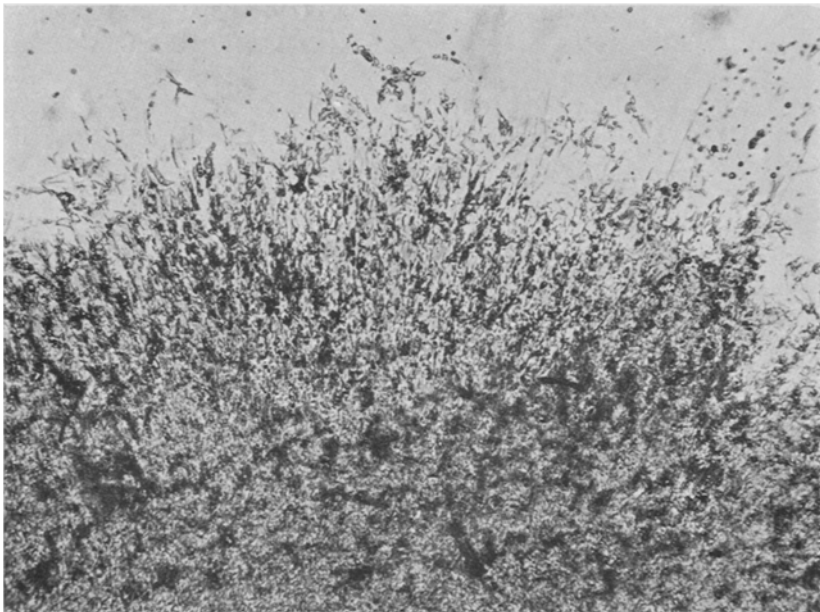


Abb. 1. Photographie einer lebenden Kultur von Osteoblasten. Das Bild zeigt eine zugeheilte Wunde in dem zentralen Teil einer Kultur. Man bemerkt, daß die Zellen hier frisch und nicht degeneriert sind. Vergr. 1 : 59.

etwa 120° gebogen, um damit leichter innerhalb einer *Carrel*-flasche arbeiten zu können. Die Spitze soll nicht stumpf, sondern mit einer natürlichen Bruchfläche versehen sein. Mit einer solchen Glasnadel ist es verhältnismäßig leicht, nach einiger Übung ein Stückchen der Kultur, und zwar aus ihrer Mitte oder aus der Peripherie zu entfernen.

Die Vorteile der Arbeiten über das Regenerationsproblem mit Gewebezellen *in vitro* sind wohl einleuchtend: 1. Man hat es mit einer Zellgemeinschaft zu tun, die den Zellen im Organismus gleicht. Die Methode ist analytisch und stellt unsere Forderungen, die wir an eine wissenschaftliche Methode stellen, zufrieden. Es ist nämlich dem Untersucher selbst überlassen, solche experimentellen Bedingungen zu wählen, die er sich *in vivo* unmöglich schaffen kann. Die Untersuchungen können mit

Gewebe unternommen werden, die aus einem einzigen Zelltypus bestehen oder aus mehreren verschiedenen Typen und mit unzähligen Mannigfaltigkeiten des umgebenden Bodens. Es ist z. B. angenommen worden, daß bei der Wundheilung und Regeneration von Geweben in einem höheren Organismus die beweglichen Zellen des Blutes eine entscheidende Rolle spielen. Ein solcher Umstand kann bei den hier skizzierten Arbeitsmethoden ausgeschlossen werden. Es ist mit anderen Worten hier unsere Aufgabe, zu untersuchen, ob die Selbstreparation, die einen höheren Organismus

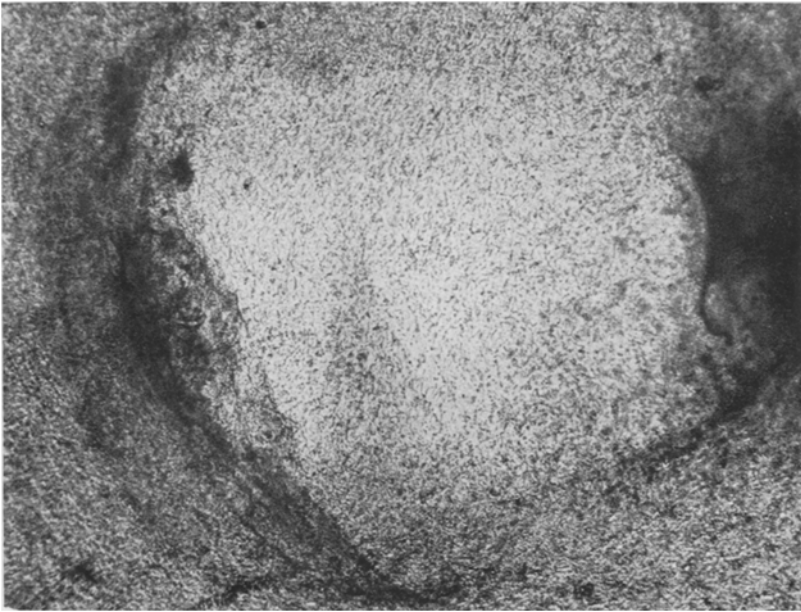


Abb. 2. Photographie derselben Kultur wie bei Abb. 1. An der Peripherie sind die Zellen stark granuliert. Vergr. 1 : 67.

charakterisiert, eine allgemeine Erscheinung ist, die sowohl für primitive aus einer Gewebeart bestehende Gewebe gilt, wie für komplexe Gewebe, bei denen es auf ein Zusammenwirken zwischen mehreren Zellarten zurückgeführt wird. Fernerhin, ob man bei dem die Wiederherstellung auslösenden Mechanismus an einen vitalistisch-metaphysischen Vorgang denken soll, oder ob man ihn nach chemischen oder physikalischen Grundsätzen erklären kann.

Wird ein Gewebsstück in einer Carrelflasche angebracht (die Technik zur Züchtung der verschiedenen Gewebeformen darf als bekannt vorausgesetzt werden oder es wird auf die verschiedenen Handbücher hingewiesen³⁾ und werden Stoffe, die die Wachstumsgeschwindigkeit erhöhen, also embryonaler Gewebesafte im Überschuß zugesetzt, so ist

die Kurve, die das Wachstum des Bruchstücks ausdrückt, S-förmig. Trotz des häufigen Wechsels des Embryonalextrakts kommt also das Wachstum allmählich langsam zu einem Stillstand, selbst wenn das umgebende Medium anscheinend konstant gehalten wird (durch das ständige Vorhandensein von Überschuß an Wachstumsstoffen). Wir sind mit unserer heutigen Flaschentechnik *nicht* imstande, die wachstumshemmenden Stoffe, die durch den Stoffwechsel der Zellen entstehen, ganz zu beseitigen, da diese an das Plasmagerinnsel, das die Zellen unmittelbar umgibt, gebunden sind. Diese Stoffe lassen sich offensichtlich nur beim Umsetzen durch das vollständige Eliminieren des Plasmamediums entfernen. Daß sie sich nicht auswaschen lassen, kann möglicherweise für die Klärung der Natur dieser Stoffe von Bedeutung sein. Damit die Zellen normalerweise mit derselben Geschwindigkeit unbegrenzt weiterwachsen können, muß das Gewebe in kurzen Zwischenräumen aus dem alten Plasmamedium herausgeschnitten und in ein neues umgepflanzt werden, wobei stets neuer Zusatz von Embryonalextrakt erforderlich ist. Auf diese Weise sind ja bekanntlich Gewebezellen mit unveränderter Vermehrungsgeschwindigkeit viele Jahre hindurch gezüchtet worden³.

Bringt man ein Gewebestück in ein Plasmamedium in eine *Carrel*-flasche und verfährt nach der oben beschriebenen Technik, also ohne Zusatz von embryonalem Gewebesaft, so wächst das Gewebe anfangs ziemlich schnell und kommt langsam zum Stillstand. Die Endgrößen brauchen keineswegs kleiner zu sein, als bei Anwesenheit von Embryonalextrakt im Überschuß. Der Wachstumsstillstand kommt unter den experimentellen Bedingungen als Folge unausgleichbarer Veränderungen in dem umgebenden Plasmamedium zustande. Daß es sich so verhält, haben die Untersuchungen² über die Möglichkeit, Gewebezellen ohne Plasma unmittelbar auf Zellophanplättchen zu züchten, gezeigt, wobei sozusagen alle Stoffwechselprodukte gewegewaschen werden können. Wir haben hierdurch so große Kulturen erhalten, daß sie $3\frac{1}{2}$ cm im Durchmesser waren, d. h. den Boden des ganzen Kulturgefäßes bedeckten.

Um mit wenigen Worten das Gesagte zusammenzufassen: Die Kurve, die das Wachstum eines Gewebestückchens ausdrückt, das in einem Plasmamedium gezüchtet ist, gleichviel, ob wachstumsfördernde Stoffe zugesetzt werden oder nicht, ist immer S-förmig, solange die Kultur in demselben Plasmagerinnsel bleibt. Das schnelle oder langsame Aufhören des Wachstums hat seinen Grund in Stoffen, die von den Zellen selbst gebildet werden und die von dem Fibrinnetz, an dem die Zellen haften, nur unvollständig entfernt werden können. Der Zeitpunkt für das Aufhören des Wachstums hängt von der Konzentration der vorhandenen Nährstoffe und den von den Zellen selbst gebildeten Hemmkörpern ab. Wenn die Konzentration von Nährstoffen unverändert

bleibt und die Konzentration von hemmenden Stoffen zunimmt, suchen die Zellen selbst, sich der Bildung weiterer Hemmungsstoffe zu widersetzen. Dies kann entweder dadurch vor sich gehen, daß die Zellen ihr Wachstum den Verhältnissen entsprechend auf ein Mindestmaß einstellen, oder indem sie hemmende Produkte abbauen, wie dies von Spaltspitzen und Hefezellen her bekannt ist.

Die erwähnten Umstände, die das Ausmaß des Wachstums bestimmen, kann man in der Bezeichnung *Lebensraum* zusammenfassen. Hiermit ist gemeint, daß bei einer gewissen beständigen Menge Nahrung, „Konzentration und absolute Menge“, nur für eine gewisse Menge lebender Masse Platz ist — für eine bestimmte Anzahl von Zellindividuen. Wir werden in dem folgenden Abschnitt sehen, daß eine erneute Wucherung auftritt, sobald eine Veränderung der Zusammensetzung des umgebenden Mediums oder eine plötzliche Verringerung der gesamten lebenden Masse, was auf dasselbe hinausläuft, eintritt.

II.

Eine Kultur von Gewebezellen, deren Wachstum längst aufgehört hatte, fängt erneut zu wachsen an, wenn sie in ein neues Medium, das nur aus Plasma besteht, umpflanzt wird. Dies könnte ausschließlich dem Umstande zugeschrieben werden, daß das Gewebe aus einem mit Stoffwechselprodukten beladenen Plasmamedium entfernt wird, das jedes weitere Wachstum hemmt. So einfach jedoch, wie dies auf den ersten Blick erscheint, ist es nicht. In einer früheren Arbeit haben *Parker* und *ich*⁴ durch histologische Untersuchungen an Serienschnitten von Kulturen gefunden, daß sich die weit überwiegende Anzahl von Mitosen in der alleräußersten Randzone der Gewebekultur befindet. Die äußerste Zellzone einer Kultur ist in Wirklichkeit ihr „*Stratum germinativum*“. Dies könnte so erklärt werden, daß die Ernährung des zentralen Teils der Kultur vielleicht schlechter ist als des Randteils und daß die Anhäufung von Stoffwechselprodukten in dem mittleren Teil der Kultur größer ist als in dem peripheren. Diese Annahme hat sich aber in einer Reihe von Untersuchungen, die ich später unternommen habe, als nicht richtig erwiesen. Wir gingen davon aus, daß die Ernährung für alle Gewebezellen unmittelbar nach einer Umpflanzung in ein neues Plasmamedium sowohl für die in der Mitte gelegenen wie für die alleräußersten Zellen gleich gut sein müsse. Wir haben sämtliche aufgetretenen Mitosen in Schnitten von Kulturen, die verschieden lange Zeit nach ihrer Überpflanzung in ein frisches Medium fixiert wurden, auf Serienschnitte gezählt und zwar von wenigen Stunden bis zu 48 Stunden nach der Überpflanzung in das neue Medium. Aus der nebenstehenden Tabelle ist ersichtlich, daß man schon wenige Stunden nach der Umpflanzung in ein neues Medium eine überwiegende Anzahl von Zellteilungen in der Randzone findet (Tabelle 1). Unter Randzone

Tabelle 1.
6 Stunden nach Anlegung der Wunde.

Kultur Nr.	Anzahl der Mitosen in der Mitte	Anzahl der Mitosen in der Peripherie	Anzahl Schnitte
1309 M	3	23	23
1311 M	1	14	14
12 Stunden nach Anlegung der Wunde.			
1313 M	5	58	14
1315 M	3	31	11
24 Stunden nach Anlegung der Wunde.			
1317 M	2	25	5
1319 M	32	123	11

oder Peripherie verstehen wir dabei die schmale äußerste Zone des Gewebes, welche ungefähr 10% der ganzen Kultur beträgt. Selbst ganz kurz (etwa 6 Stunden) nach Überpflanzung der Kultur in ein neues Medium, wo also auch die in der Mitte gelegenen Zellen dem gleichen frischen Medium ausgesetzt sind, findet die überwiegende Anzahl von Mitosen in der Peripherie statt. Worauf beruht nun der Unterschied in der verschiedenen Häufigkeit der Zellteilungen zwischen Rand und Mitte? Der freie Rand einer Kultur, die in ein neues Medium umpflanz ist, ist in Wirklichkeit nichts anderes als ein Wundrand, den man beim Ausschneiden der Kultur aus dem alten Medium durch die das lebende Gewebe treffende Schnittführung geschaffen hat. Wenn man eine Wunde in dem zentralen Teil einer Kultur anlegt, *ohne die Kultur aus dem Medium zu entfernen*, so entsteht ein innerer freier Rand. Wir haben nach verschiedenen Zeiträumen Kulturen mit zentralen Wunden in Serien geschnitten und die Mitosen in dem äußersten Rand des Gewebes wie in dem durch die Wunde entstandenen inneren Rand als auch die dazwischenliegenden gezählt. Aus Tabelle 2 geht hervor, daß wir wiederum die weit überwiegende Anzahl von Mitosen fast ausschließlich in der inneren wie der äußeren Randzone des Gewebes finden. Die Kulturen wurden verschieden lange Zeit, nachdem die Wunden angesetzt waren, fixiert und in Serien geschnitten. Hierzu waren Kulturen benutzt worden, deren Wachstum praktisch aufgehört hatte. Auch hierbei ergab sich eine Latenzzeit für das Auftreten von Zellteilungen in dem Wundrande der Kultur (Tabelle 2) wie sonst an dem freien Rande.

Wir sehen aus dieser Tabelle, daß die Mitosenzahl am inneren wie äußeren Rande des Geweberings fast dieselbe ist. Diese Erscheinung und die Latenzzeit für das Wachstum sagt uns in Wirklichkeit, daß das Wachstum des Gewebestücks im großen und ganzen den Gesetzen der Wundheilung folgt. Der Unterschied ist nur, daß das Wachstum am inneren Rande nur so lange anhält, wie ein solcher Rand überhaupt

Tabelle 2.

5 Stunden nach Anlegung der Wunde.

Kultur Nr.	Anzahl Mitosen im inneren Rand	Anzahl Mitosen in der Mitte	Anzahl Mitosen im äußeren Rand	Anzahl Schnitte
1326	0	3	24	11
1327	0	8	18	9
10 Stunden nach Anlegung der Wunde.				
1330	14	3	9	10
24 Stunden nach Anlegung der Wunde.				
1336 — 1	22	8	9	8
1337 — 1	34	2	37	10
36 Stunden nach Anlegung der Wunde.				
1339	49	7	41	8

besteht und aufhört, sobald die Wunde vollkommen geschlossen ist. Dagegen setzt sich das Wachstum der äußeren Randzone fort, da hier immer ein freier Rand bestehen bleibt. So stellt eine Gewebekultur tatsächlich nur eine Wunde dar, die nie zuheilt. Wir lernen hieraus außerdem, daß die Zellen in Kulturen nicht nur imstande sind, zentrifugal, sondern auch zentripetal zu wachsen.

Wir haben in diesem Versuch einen Beweis dafür, daß nach einer Entfernung eines kleinen Teils einer Kultur, die selbst praktisch aufgehört hat zu wachsen, eine Zellwucherung zustande kommt. Außerdem haben wir gesehen, daß *die Zellteilung überwiegend in der freien Randzone einer Kultur vor sich geht. Zellen, die auf allen Seiten von anderen Zellen gleicher Art umgeben sind, stellen ihre Wucherung ein und zwar unter Bedingungen, von denen man annehmen muß, daß Stoffwechselprodukte keine große Rolle spielen.* Wir haben gesehen, daß die Anhäufung von Stoffwechselprodukten im allgemeinen keine ausreichende Erklärung dafür ist, warum die Zellen in der Mitte des Gewebes zu wachsen aufhören. Diese Zellen, die längst ihre Wucherung eingestellt haben, können nämlich zu jeder Zeit dazu gebracht werden, sich zu teilen, wenn man ein kleines Stückchen des zentralen Teils der Kultur herausnimmt und hierdurch einen neuen freien Rand schafft. Daß mit dem Entfernen kleiner Gewebestückchen auch Stoffwechselprodukte entfernt werden, kann kaum allein als Ursache für die Auslösung der Zellteilung angesehen werden. Sowohl von der neu entstandenen inneren Randzone (Wundrand), wie an dem entfernten Gewebestückchen, das in der Nähe der Ränder der Kultur wieder in das alte Medium eingepflanzt wird, wachsen jetzt junge Gewebezellen aus. Das Gewebe im zentralen Teil einer Kultur ist also nicht derart mit hemmenden Produkten angefüllt, daß es nicht mehr imstande ist, weiter zu wachsen. Hier besteht eine Übereinstimmung mit den von *Robertson*⁵ angestellten Versuchen, in denen Protozoen, die zum Wachs-

tumsstillstand gekommenen Kulturen der gleichen Art (aus denen man die Protozoen ebenfalls entfernt hat), ohne Veränderung des Mediums zugesetzt wurden, mit unverminderter Geschwindigkeit weiterwachsen.

Im Anschluß hieran sollen nun, bevor wir zur Erörterung der verschiedenen speziellen Versuche übergehen, die dazu beitragen sollen, den Auslösungsmechanismus der Regeneration nach Mutilierung zu erklären, die Verhältnisse, die bei der Wundheilung von Kulturen in latentem Leben vorliegen, erörtert werden. Zunächst sei auf die Geschwindigkeit eingegangen, mit welcher eine solche Heilung bei Kulturen unter verschiedenen Bedingungen vor sich geht.

III.

Die Wunden werden dadurch gesetzt, daß ein Stückchen des zentralen Teils des Gewebes entfernt oder ein Sektor ausgeschnitten wird. Nach einer gewissen Latenzzeit wachsen die jungen Zellen aus den Wundrändern aus und füllen die Lücke allmählich vollständig aus. Trotzdem es außerordentlich schwierig ist, innerhalb einer *Carrel*-flasche zu operieren, lassen sich diese Versuche doch regelmäßig und gut reproduzieren. Es ist nicht immer leicht, die Wunde so scharfrandig und regelmäßig zu bekommen, wie man es sich wünscht. Gewöhnlich werden die Wunden in der Wachstumszeit zwischen zwei Waschungen angelegt. Unmittelbar nach Anlegen der Wunde wird sowohl die Kultur selbst wie der Umriß der Wunde in der gewöhnlichen Weise unter dem Projektionsapparat gezeichnet und dann in 24stündigen Abständen. Das Wachstum der Kultur wird also von dem Augenblick an verfolgt, wo das kleine Gewebstück in die Flasche gesetzt wurde. Die Gewebezellen, die bei diesen Versuchen verwandt wurden, waren Reinkulturen von Bindegewebezellen erwachsener Tiere oder Embryonen. Die Wunden sind zu verschiedenen Zeitpunkten während der Wachstumszeit des Gewebes angelegt oder verschieden lange Zeit, nachdem das Wachstum praktisch bereits zum Stillstand gekommen war.

Durch die neue Technik, deren Ziel die Ausführung dieser Untersuchungen war, haben wir in Wirklichkeit einen Altersfaktor eingeführt, der bei den früheren Techniken nicht in die Erscheinung treten konnte. Nach dieser neuen Technik werden der Kultur keine Stoffe zugesetzt, die eine Wucherung bis zum Höchstmaß bewirken. Die Zellen werden nur mit solchen Stoffen ernährt, die auch den Zellen im erwachsenen Organismus als Nahrung dienen. Da die Waschungen mit Tyrodelösung und Plasma nur eine grobe Nachahmung des Kreislaufs sind, hat dies zur Folge, daß die Alterserscheinungen bedeutend beschleunigt werden, ohne daß sie wesentlich verschieden sind von denen im Organismus. Zu diesen gehören: das Abklingen des Wachstums und eine Einstellung auf ein Mindestmaß von Aktivität; Bildung von Intercellularsubstanzen; eine Zunahme der Sterbequote von Zellen; eine Herabsetzung der residualen Wachstumsenergie und schließlich die verschiedenen morphologischen Veränderungen der Zellen, deren Bedeutung wir noch nicht genau kennen. Bei der früher gebräuchlichen Technik wurden die Zellen durch das Vorhandensein eines Überschusses von Wucherung auslösenden Stoffen in einem Zustand höchsten Wachstums erhalten. Und die

Kulturen wurden so oft von einem Medium in ein anderes überpflanzt, daß das Wachstum auf dem logarithmischen Stadium verblieb. Wenn ein einem alten Stamme zugehöriges Gewebsstück in einer Flasche praktisch zu wachsen aufgehört hat und wenn seit dem Aufhören des Wachsens z. B. schon eine längere Zeit vergangen ist, so wird das Bruchstück, wenn es in eine andere Flasche umgepflanzt wird, wieder zu wachsen anfangen; zunächst ziemlich schnell, dann allmählich abklingend. Wir können nun den Kulturen Wunden während des schnellen Wachstumsstadiums, also am Anfang der Flaschenperiode oder zu beliebigen Zeitpunkten während des Ruhestadiums beibringen. Aber bereits kurz nach der Überpflanzung im Stadium des schnellen Wachstums kann eine Kultur nach den von uns gemachten Erfahrungen nicht mehr als eine ganz junge Kultur angesehen werden. Das Alter der Kultur hängt von der Gesamtzeit ab, welche die Kultur ohne Zusatz von embryonalen Gewebesäften gezüchtet worden ist, unabhängig von der Anzahl der Übertragungen in ein neues Medium. Inwieweit dies der Fall ist, geht aus den unten beschriebenen Versuchen über Regeneration und Altern hervor. Selbst das Ausschneiden einer Kultur und die Übertragung in ein neues Medium ohne Zusatz von besonderen wachstumsfördernden Stoffen bewirkt einen Regenerationsvorgang derselben Art wie das Anlegen einer Wunde in einem Gewebe.

Der Wachstumsbezirk ist in Quadratcentimeter ausgedrückt, mit neunfacher linearer Vergrößerung gezeichnet. Diese schwache Vergrößerung ist gewählt, um die ganze Kultur, die bisweilen ziemlich groß wird, während der Dauer des Versuchs in einem Gesichtsfeld zu behalten, was bei Anwendung einer stärkeren Optik unmöglich wäre. Die schwache Vergrößerung gibt allerdings leichter kleine Ungenauigkeiten in der Zeichnung. Die Wachstumskurven zeigen oft von Tag zu Tag kleine Schwankungen, die jedoch nicht alle solchen Fehlern zugeschrieben werden können. Der Wundbezirk ist auch in Quadratcentimeter ausgedrückt, wurde aber mit 23facher linearer Vergrößerung gezeichnet, um hier Fehler möglichst zu vermeiden.

Tabelle 3 und Abb. 3 (Versuch 161) zeigen eine Wachstumskurve einer Osteoblastenkultur, die, wie beschrieben, in einer *Carrel*-Flasche ohne Zusatz von Embryonalextrakt, längere Zeit gezüchtet worden ist. Dieses ist die erste Flaschenpassage der Kultur unter den genannten Bedingungen. Am 19. Tage wird eine Wunde in dem zentralen Teil der Kultur angelegt. Die Kurve, die die Heilung dieser Wunde ausdrückt, ist in dasselbe Diagramm eingetragen. Im Verlaufe der ersten 24 Stunden kommt, wie es auch hier der Fall ist, oft eine Vergrößerung des Wundbezirks zustande, die dadurch zu erklären ist, daß sich das Gewebe vom inneren Rande gegen den äußeren Rand zu zurückzieht, ohne daß sich der Umfang der Kultur verändert. Dann beginnen die Zellen in die Wunde hineinzuwachsen, so daß diese später ausgefüllt wird, was in diesem Falle bis zur völligen Zuheilung etwa 5 Tage dauerte. Setzt man nun kurze Zeit, nachdem diese Wunde zugeheilt ist, eine neue

Tabelle 3.
Exp. 161.

Tage	Wachstums- bezirk des Ge- webes bei 9× linearer Ver- größerung	Wundbezirk bei 23× linearer Ver- größerung
0	0,3	—
3	3,6	—
4	3,7	—
6	4,6	—
8	4,6	—
10	4,6	—
11	5,0	—
12	4,9	—
13	5,7	—
14	6,2	—
15	6,6	—
18	7,1	—
19	7,5	8,7
20	7,7	9,6
21	7,9	3,9
22	8,0	2,0
24	8,2	0,4

Tabelle 4.
Exp. 158.

Tage	Bezirk des Gewebes bei 9× linearer Vergrößerung	Bezirk der Wunde bei 23× linearer Vergrößerung
0	0,2	—
3	2,7	—
4	3,2	—
6	3,8	—
8	4,1	2,6
10	4,1	1,3
11	4,0	zugeheilt
12	4,0	3,6
13	4,1	2,1
14	3,7	zugeheilt. Neue Wunde 4,1
15	3,7	0,9
18	4,0	—
19	4,2	2,2
20	4,3	1,9
21	4,8	zugeheilt
22	4,6	—
24	5,4	—
26	5,6	—
27	6,3	—
29	7,5	—

Wunde an der gleichen Stelle, also in das junge neu regenerierte Gewebe, und nach Verheilung dieser Wunde wieder und so fort, so scheint es, daß die Wundheilung mit der Anzahl der Wundsetzungen schneller vor

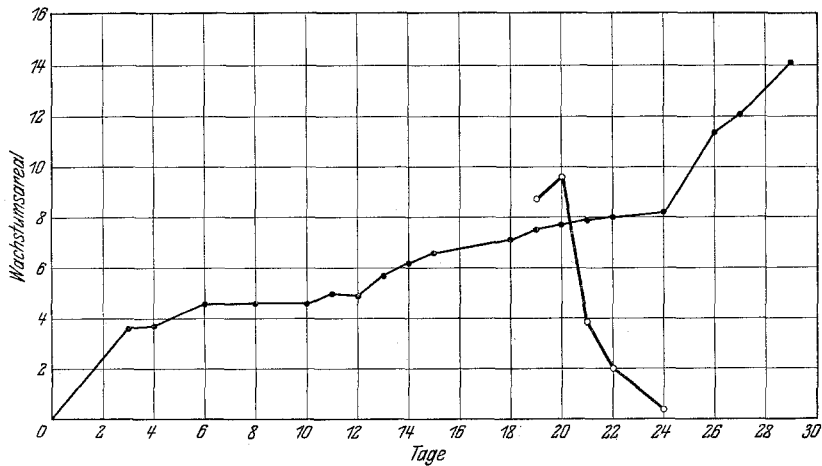


Abb. 3. Vers. 161. Wachstum einer Osteoblastenkultur ohne Embryonalextrakt. Am 19. Tage wurde eine Wunde gesetzt. Die Wundheilungskurve ist in 23facher linearer Vergrößerung dargestellt, während die Wachstumskurve nur in einer 9mal linearen Vergrößerung wiedergegeben ist.

sich geht. Die Kurven, die die Wundheilung ausdrücken, werden steiler und steiler. Tabelle 4 und Abb. 4 zeigen dies. Die steileren Wachstumskurven von sekundären, tertiären Wunden usw. entstehen hauptsächlich dadurch, daß das junge regenerierende Gewebe, in dem die Wunden angelegt werden, schneller und prompter auf die Stoffe reagieren, die durch die Beschädigung von Zellen abgegeben werden. Die Latenzzeit ist abgekürzt. Dasselbe sieht man, wenn Embryonalextrakt dem regenerierenden Gewebe zugesetzt wird, worauf später nochmals hingewiesen wird. Man sieht ferner, daß das Wachstum der ganzen Kultur am 7. bis 8. Tage zu einem Stillstand gekommen ist und daß die Kurve, die dies ausdrückt, sich durch das Setzen von Wunden *nicht mehr verändert*. Indessen kommt es häufig, eigentlich sogar meistens vor, daß kurze Zeit, bisweilen sogar unmittelbar nach dem Ansetzen der Wunde, die

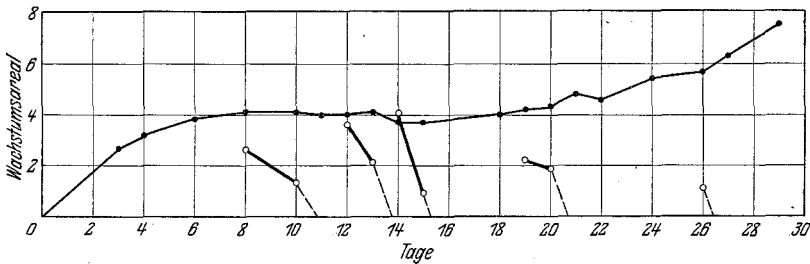


Abb. 4. Vers. 158. Wachstum einer Osteoblastenkultur. Am 8., 12., 14., 19. und 26. Tage sind Wunden gesetzt worden. Man bemerkt, daß die erste Wunde viel langsamer zuheilt als die folgenden.

Wachstumskurve steil in die Höhe geht. Am 20. Tage, nachdem die letzte Wunde angesetzt ist, bemerkt man deutlich, daß die Kurve, die das gesamte Kulturwachstum angibt, in die Höhe steigt. Dies ist unzweifelhaft ein Beweis dafür, daß durch die Beschädigung des Gewebes ein Einfluß auf das Wachstum der ganzen Kultur ausgeübt wird. Aus diesem Versuche, der vielfach wiederholt worden ist, geht tatsächlich hervor, daß die Wundheilung durch mehrmals aufeinanderfolgende Wundsetzungen an derselben Kultur beschleunigt wird.

In Tabelle 5 ist die Zuheilungsgeschwindigkeit von Wunden in Kulturen als Funktion ihres Alters angegeben. Alle Wunden sind angelegt, nachdem das Wachstum der Kultur zum Stillstand gekommen ist. Abb. 5 und 6 (170 und 207—2) zeigen einige Kurven der Wundheilung und des Wachstums der ganzen Kultur in demselben Diagramm. Man sieht, daß eine Wunde in einer 63 Tage lang latent gezüchteten Kultur bedeutend längere Zeit zur Ausheilung braucht als in einer Kultur, die nur 8 Tage lang latent gezüchtet wurde. Natürlich braucht eine größere Wunde längere Zeit zur Ausheilung als eine kleinere; die Unterschiede in den Ausgangsgrößen der Wunden sind jedoch in unseren Versuchen

nicht so groß, als daß sie eine Rolle von Bedeutung spielen könnten. Es ist aus Tabelle 5 deutlich erkennbar, daß Wunden auf zwei verschiedenen Kulturen (10 Tage alt) mit einer Ausgangsgröße von 6,5 und andere mit 3,7 fast zu gleicher Zeit zugeheilt sind. Hieraus geht hervor, daß die *Latenzzeit* vor dem Auftreten der ersten Zellen *verschieden ist je nach dem Alter der Kulturen*.

Tabelle 5.
Wundareal ($9\times$ lineare Vergrößerung)

Wund- heilung in Tagen	Wunde am 8. Tage Exp. 157	Wunde am 10. Tage Exp. 170	Wunde am 10. Tage Exp. 159	Wunde am 19. Tage Exp. 161	Wunde am 25. Tage Exp. 153	Wunde am 51. Tage Exp. 207-1	Wunde am 63. Tage Exp. 207-2
1	7,1	6,5	3,7	8,7	3,3	5,8	10,6
2	6,8	7,3	5,0	9,6	—	7,9	10,1
3	1,1	2,9	2,3	3,9	4,6	6,5	7,7
4	—	0,7	0,3	2,0	3,2	5,1	5,2
5	—	0	0	—	1,2	3,6	3,2
6	—	—	—	0,4	0,3	1,6	2,1
7	—	—	—	0	0	0,6	1,0
8	—	—	—	—	—	0	0,5
9	—	—	—	—	—	—	0

Wir haben die Wundheilung kinematographisch studiert. Eine Fibroblastenkultur (168 F), der während ihrer ersten Flaschenpassage in latentem Leben am 19. Tage eine Wunde gesetzt wurde, wurde kinematographiert. Nach einer Latenzzeit von fast 8 Stunden erschienen

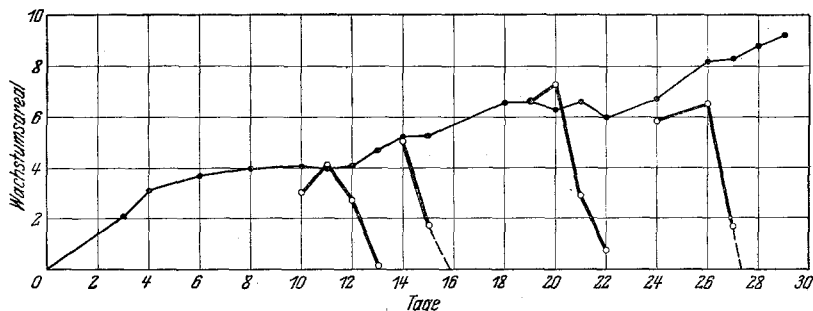


Abb. 5. Vers. 170. Wachstumskurve einer Osteoblastenkultur mit eingezeichneter Wundheilungskurve.

die ersten Zellen in den Wundrändern, und die Wunde heilte in 64 bis 70 Stunden vollständig zu. Man sah *weder* vor Beginn des Wachstums noch später eine Schrumpfung des Gewebes. Die Zellteilungen beginnen mit dem Auftreten der ersten Zellen und bleiben während des ganzen Wachstums zahlreich. Solange die Zellen noch frei in die Wunde hinauswandern, sind sie in ihrer Bewegung außerordentlich lebhaft. Sobald aber die Anzahl der Zellen zugenommen hat und sie mit anderen Zellen

von allen Seiten in Berührung treten, läßt die Lebhaftigkeit ihrer Bewegungen deutlich nach. Wenn die Wunde vollständig zugeheilt ist, gehen die Zellteilungen, soweit man sehen kann, nur noch seltener vor sich. Die Zellen bewegen sich fast überhaupt nicht mehr.

Bei der Osteoblastenkultur (Exp. 260 M) wurde in ihrer ersten Flaschenpassage in latentem Leben, nach 58 Deckglaspassagen am 13. Tage der Kultur in der Flasche eine zentrale Wunde angelegt, die kinematographiert wurde. Hier dauerte die Latenzzeit, bevor das

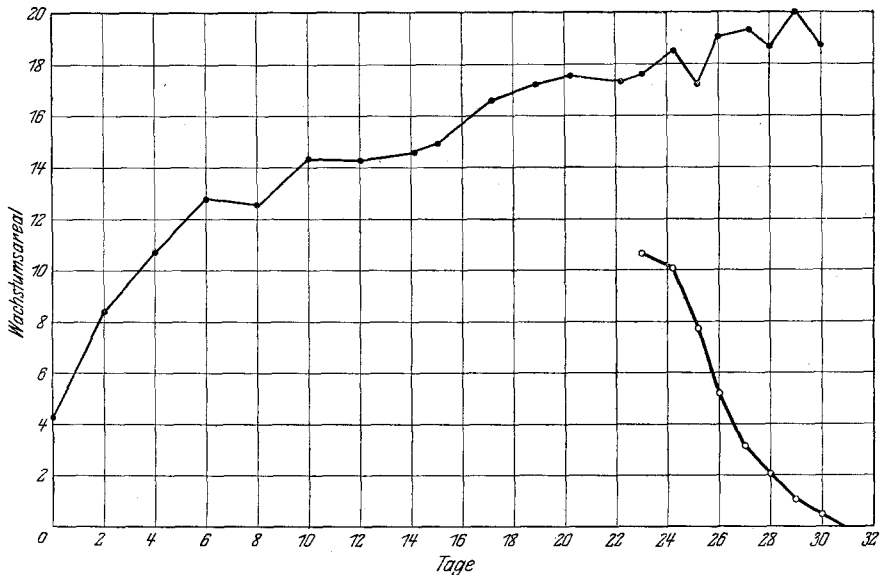


Abb. 6. Vers. 207—2. Wachstum einer Osteoblastenkultur, die 63 Tage ohne Embryonal-extrakt gezüchtet wurde. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß eine Wunde zur Ausheilung 8 Tage brauchte.

Wachstum anfang, etwa 12 Stunden, danach war die Wunde in etwa 55 Stunden zugeheilt. Das Bild ist genau dasselbe wie das oben beschriebene.

Wir haben also gesehen, daß eine Kultur, die fast zum Wachstumsstillstand gekommen war, wieder zu wachsen anfängt und neue Zellen bildet, ohne daß die Zusammensetzung des Mediums verändert wurde, also nur dadurch, daß ein Stückchen der Kultur entfernt wurde. Dabei wurde auch gefunden, daß *die Geschwindigkeit der Regeneration in einer umgekehrten Proportionalität zu dem Alter der Kultur steht*. Wir wollen nun untersuchen, wie diese Auslösung des Wachstums erklärt werden kann und zunächst erörtern, welche Rolle es spielt, daß mit der Entfernung eines Gewebeteils bei der Wundsetzung möglicherweise auch wachstumshemmende Stoffe mit entfernt werden.

IV.

Man könnte sich vorstellen, daß das Wachstum der Zellen unter den Versuchsbedingungen von selbst zum Stillstand kommt, weil die banalen Stoffwechselprodukte, die man sonst durch die übliche Gewebezüchtungstechnik wegschafft, sich allmählich anhäufen. Die schädliche Wirkung dieser Produkte kann indessen als nicht sehr groß erachtet werden, da es möglich ist, eine Kultur länger als 3 Monate in der gleichen Flasche ohne Umbettung lebend und wachsend zu erhalten. Abb. 7 zeigt z. B. das Wachstum einer Kultur zwei Monate hindurch in demselben Züchtungsgefäß. Die Nahrung, die zu den Zellen gelangt, ist der Art

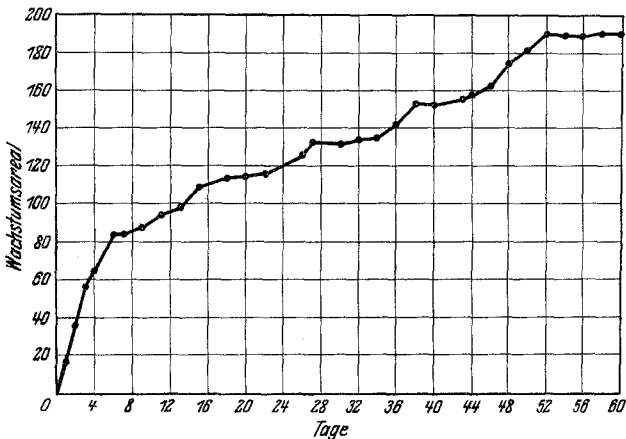


Abb. 7. Wachstumsverlauf von Osteoblasten in einer Flaschenkultur ohne Zusatz von Embryonalextrakt. Die Wachstumskurve, welche langsam ansteigt, kommt unter Oscillation zum Stillstand.

nach fast die gleiche, über die die Zellen im erwachsenen Organismus verfügen und die Menge ist ausreichend.

Wird nun ein Stückchen Gewebe entfernt, so ist es wohl möglich, daß erneutes Wachstum deshalb auftritt, weil dadurch und durch die Entfernung von Plasmamedium auch hemmende Stoffwechselprodukte entfernt worden sind. Es wäre auch möglich, daß das Wachstum deshalb einsetzt, weil die Ernährungsbedingungen für die in der Mitte gelegenen Zellen besser werden, denn, wie bereits früher gesagt, kann man bei Züchtung ohne Plasma Größen von Kolonien erreichen, die den ganzen Boden des Züchtungsgefäßes ausfüllen. Entfernt man selbst ein ganz kleines Stückchen Gewebe von der Wachstumszone einer Kultur, so wachsen wieder neue Zellen aus und füllen diese Lücke aus. Entfernt man ein Stück des Plasmamediums, das die Kultur unmittelbar umgibt, ohne aber die Zellen des Randes irgendwie zu beschädigen und ersetzt die Plasmalücke durch neues Plasma, so wird dadurch kein erneutes Wachstum veranlaßt. Dennoch muß man annehmen, daß das Plasma-

medium, das eine sehr alte Kultur umgibt, die schon lange zum Stillstand gekommen ist, große Mengen wachstumshemmender Stoffe enthält. Denn erst dann, wenn fast alles umgebende Plasma entfernt wird, folgt ein weiteres Wachstum. In einer Reihe von Versuchen mit Wunden haben wir besonders reichlich mit Tyrodelösung gewaschen, um möglichst viel Stoffwechselprodukte zu entfernen. Wenn es auf die Entfernung hemmender Stoffwechselprodukte als auslösendes Moment ankommt, müßten solche gewaschenen Kulturen viel schneller zuheilen. Das tun sie jedoch nicht, *sondern sie heilen noch viel langsamer als die Vergleichskulturen*, die nicht gewaschen werden. Wir kommen später auf die Erklärung hierfür nochmals zurück. Außerdem wurde versucht, neue Kulturen derselben Art in der unmittelbaren Nähe von alten Kulturen, deren Wachstum längst aufgehört hat, einzupflanzen, um zu sehen, ob die Stoffwechselprodukte auf solchen Stellen das Wachstum der neu überimpften Kulturen verhindern kann. Es wurde beobachtet, daß die neu eingepflanzten Kulturen in der Nähe solcher Kulturen unbeeinflusst weiterwuchsen, ja, sie wuchsen eigentlich noch besser in der unmittelbaren Nähe der alten Kultur als die, die weiter von ihr entfernt waren. Je zwei Hälften von 2 Kulturen wurden in die Nähe einer alten Kultur, die 28 Tage in latentem Leben in einer Flasche gezüchtet war, eingepflanzt; zwei zusammengehörende Kulturhälften wurden auf der einen Seite derart angebracht, daß die eine Hälfte näher zum Rande der alten Kultur lag als die andere. Die anderen beiden Kulturhälften wurden in derselben Weise auf der anderen Seite der alten Kultur angebracht. Beide halbierten Kulturen verhielten sich gleich, indem die Hälften, die dicht bei der alten Kultur angebracht worden waren, viel besser wuchsen als die, die weiter von ihr entfernt lagen. Wir sind uns im Augenblick noch nicht klar darüber, worauf dieses bessere Wachstum in der Nähe der alten Kultur beruht, auf jeden Fall beweist es aber, daß in der Peripherie einer so alten Kultur nicht so schlechte Bedingungen sind, daß neue eingepflanzte Kulturen hier nicht wachsen könnten. Wenn wir eine große ausgewachsene Kultur aus ihrem alten Plasmamedium ausschneiden, ohne ihre Zellen zu verletzen und sie in ein neues Medium übertragen, so geht das Wachstum, falls die Kultur überhaupt wächst, nur sehr langsam vor sich und hört bald ganz auf. Schneidet man dagegen eine Kultur in Stückchen von verschiedenen Größen, so wachsen die kleinen viel schneller und setzen ihr Wachstum auch bedeutend länger fort als die großen. Alle erhalten aber fast dieselbe Endgröße. Abgesehen von der Anfangsgröße ist die Endgröße solcher Kulturen praktisch die gleiche.

Diese Versuche müssen dahin gedeutet werden, daß eine Entfernung von hemmenden Stoffwechselprodukten aus dem Gewebe als auch aus dem Plasmamedium nicht die Hauptursache für die Auslösung der Regeneration darstellt. Eine andere Möglichkeit ist die, daß die *Zellen*

selbst als ein Faktor angesehen werden müssen, der jedes weitere Wachstum anderer Zellen hemmt. Wie wir später sehen werden, scheint es, als ob Zellen, die von allen Seiten von anderen unversehrten Zellen der gleichen Art umgeben sind, aufhören zu wachsen.

V.

Wir wollen jetzt die Möglichkeit erörtern, die Regeneration nach Mutilierung durch Stoffe zu erklären, die bei der Beschädigung entstanden sind und die die Zellteilung auslösen.

Wir wissen, daß Gewebepreßsaft das Wachstum der Gewebezellen befördert. Wir wissen auch, daß Leukocyten Stoffe bilden, die das Wachstum der fixen Gewebezellen befördern⁶. Wir wissen aber noch nicht mit Sicherheit, in welchem Zustande die Leukocyten sich befinden müssen, um solche Stoffe zu bilden, ob sie aktiv abgesondert werden oder ob sie erst während ihres Absterbens oder nach ihrem Tode entstehen. Nicht allein der Zellinhalt der Leukocyten, sondern auch der

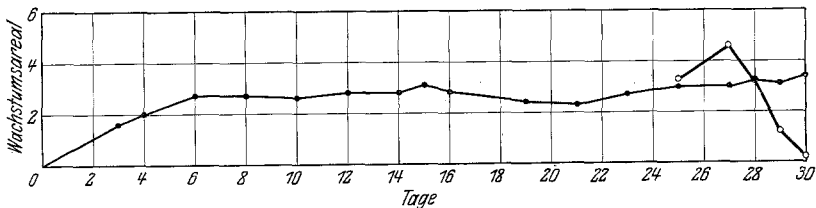


Abb. 8. Vers. 153. Wachstum einer Osteoblastenkultur bei Anlegung einer Wunde am 25. Tage.

Inhalt aller möglichen anderen Zellen hat diese Wirkung. In der Wirkung von Extrakt embryonalen Gewebes haben wir einen Beweis dafür. Bei Mutilierung gehen viele Zellen zugrunde, andere werden stark geschädigt. Das gibt Anlaß zu der Annahme, daß Stoffe freigesetzt werden, die die Wucherung auslösen. Wir haben auf verschiedene Art den Nachweis zu erbringen versucht, ob tatsächlich solche Stoffe freigesetzt werden und ob die Freigabe in so großer Menge geschieht, daß man alles Wachstum der Zellen diesen Stoffen zuschreiben kann. Bei unseren Versuchsanordnungen kann es sich nur um so ungeheuer kleine Mengen von Stoffen handeln, daß man sie nicht leicht erfassen und messen kann. Wie oben erwähnt, bietet unsere neue Technik zur Züchtung von Gewebezellen in latentem Leben einen großen Vorteil gegenüber den Kulturen, die mit höchster Geschwindigkeit wachsen. Langsam wachsende Kulturen sind ja im Gegensatz zu schnell wachsenden Kulturen bedeutend empfindlicher gegen kleine Mengen von Stoffen, die die Fähigkeit haben, das Wachstum zu befördern. Es war zu hoffen, daß man durch dieses Verfahren die Wirkung von kleinen Mengen solcher Stoffe, die nach Anlegung einer Wunde freigesetzt werden, nachweisen kann.

Wenn man die Wachstumskurve der ganzen Kultur verfolgt, so sieht man sehr häufig, daß das Wachstum kurz nachdem eine Wunde in der Kultur angebracht ist, steigt. Auf Abb. 8, 9, 10 und 3 (Vers. 153, 154, 155) sieht man, daß das Wachstum schnell in die Höhe geht, nachdem die Wunde gesetzt ist. Alle Kulturen sind bis zu dem Augenblick, in dem sie in einen gewissen Ruhezustand gekommen sind, gleich behandelt

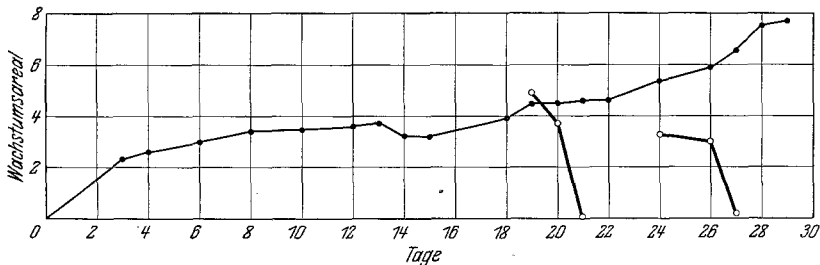


Abb. 9. Vers. 154. Dasselbe wie 8. Am 19. Tage und am 24. Tage sind Wunden gesetzt. Nach der Wundsetzung steigt das Wachstum der ganzen Kultur an.

worden. Wir bemerken, daß das Wachstum anfangs bei allen Kulturen ziemlich gleich ist und, wie bei Abb. 8, recht beständig verläuft. Die Wunde ist in diesem Falle so spät beigebracht, daß man erst kurz vor der Unterbrechung des Versuches eine Steigung bemerken kann. Der Wachstumszeitabschnitt bis zum Anlegen der Wunde kann als Vergleich für den Verlauf, den die Kultur normalerweise genommen hätte, dienen.

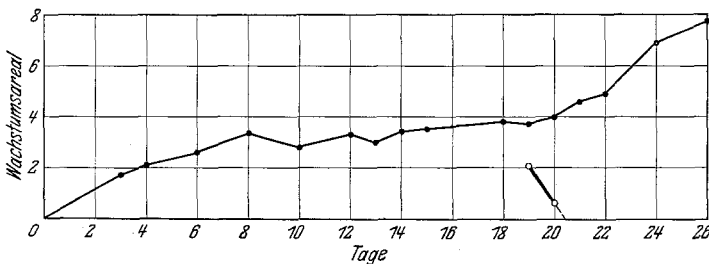


Abb. 10. Vers. 155. Dasselbe wie 8 und 9. Ebenfalls ein deutlicher Wachstumsanstieg nach Anlegung der Wunde.

Abb. 9 (154) zeigt kurz nach Anbringung der ersten und kurz nach Anlegung der 2. Wunde eine deutliche Steigerung. Abb. 10 (155) zeigt eine ausgesprochene Steigerung kurz nach Anbringung der Wunde und Abb. 3 (161) ebenfalls eine starke Steigerung nach dem Setzen der Wunde.

Daß diese Steigerung des Wachstums auf einer wirklichen Wachstumsvermehrung beruht und nicht auf einer mechanischen Ausdehnung der Kultur, nachdem man soviel mit der Kultur manipuliert und ein zentrales Stückchen herausgenommen hat, zeigen folgende Versuche. Einige

Kulturen wurden gleichmäßig behandelt. Es wurden Wunden im mittleren Teil jeder Kultur angelegt und diese unmittelbar danach in den Eisschrank gestellt, wodurch alles Wachstum unterdrückt wird. Diese Kulturen wurden nun gemessen und zeigten keine Größenzunahme. Dadurch ist erwiesen, daß die sonst auftretende Größenzunahme nicht auf einer mechanischen Ausdehnung beruht, die möglicherweise durch

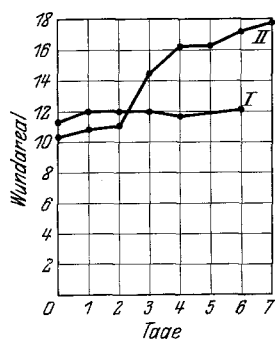


Abb. 11. Vers. 79; 141-1. Die mit I bezeichnete Kurve gibt das Wachstum einer Kultur wieder, die unmittelbar nach der Anlegung der Wunde 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt und dann in den Brutschrank gestellt wurde. 6 Tage lang verfolgt, wurde weder Wachstum in der Wunde, noch eine Vergrößerung der Kultur beobachtet. Kurve 2 gibt das Wachstum einer Kultur an, die unmittelbar nach Anlegung einer zentralen Wunde 48 Stunden lang im Eisschrank aufbewahrt und hiernach in den Brutschrank gestellt wurde. Während des Aufenthaltes im Eisschrank bleibt der Umriss der Kultur konstant. Dies bedeutet, daß nach dem Anlegen der Wunde keine mechanische Ausdehnung der Kultur auftritt.

den Zug des im Plasma befindlichen Fibrins zu erklären gewesen wäre. Abb. 11 zeigt deutlich, daß die kurze Zeit nach der Wundsetzung auftretende Wachstumssteigerung, die sich auf die ganze Kultur bezieht, nicht durch eine mechanische Ausdehnung verursacht wird, sondern ein wirkliches Wachstum darstellt, dessen Zustandekommen dadurch erklärt werden muß, daß nach der Beschädigung durch die Wundsetzung Produkte entstehen, die das Wachstum der ganzen Kultur beeinflussen. Wir haben ferner durch Prüfung der Wirkung auf andere unversehrte Kulturen nachzuweisen versucht, ob solche wachstumsfördernde Stoffe auch auf andere nicht verwundete Kulturen wirken resp. ob sie auch in ihnen entstehen. Abb. 12 (15379/15380) stellt das Wachstum einer unversehrten Kultur dar, zu welcher einige Tropfen von einer Tyrodelösung zugesetzt sind, mit der kurz vorher eine Kultur nach der Wundsetzung gewaschen war. Diese Kurve zeigt eine gewisse Steigerung im Wachstum, die auf der Vergleichskultur nicht vorhanden ist, zu welcher ebenfalls einige Tropfen Tyrodelösung zugesetzt waren, die vorher zur Waschung einer unversehrten Kultur gedient hatten. Dies zeigt in Wirklichkeit, daß durch die Beschädigung der Zellen Stoffe freigemacht werden,

die unmittelbar eine Steigerung des Wachstums bewirken und erklärt die ausgleichende Regeneration von Teilen der Kultur, die nicht unmittelbar in die Wunde einbezogen sind. Dies war an sich schon nach unseren Erfahrungen über die gewöhnliche Wirkung des Embryonalgewebesafte zu erwarten. Jedoch erst die bereits beschriebene neu entwickelte Technik hat es ermöglicht, solche kleine Mengen von Stoffen nachzuweisen.

Endlich haben wir verschiedene Möglichkeiten erschöpft, um Eigenschaften von Stoffen, die bei Beschädigung von Zellen abgegeben werden

und die man auf irgendeine Weise messen kann, nachzuweisen. Und zwar haben wir die Menge der Gewebsskinase, die nach Beschädigung der Zellen entsteht, zur Messung gewählt. Als Meßmethode haben wir die Gerinnungszeit des Plasmas nach Zusatz von Kinase benutzt. Hiermit ist nicht gerade gemeint, daß die Gewebsskinase gleich sein soll mit wachstumsfördernden Stoffen, sondern es ist hierdurch nur der Versuch gemacht, die Menge solcher Stoffe, die möglicherweise nur Begleitstoffe sind, zu bestimmen und hiernach zu schätzen, in wie großen Mengen solche Körper mit spezifischen Eigenschaften abgegeben werden, wenn eine Kultur verwundet wird. Daß Gewebsskinasen möglicherweise eine sehr große Rolle für das Wachstum und die Ernährungsvorgänge spielen,

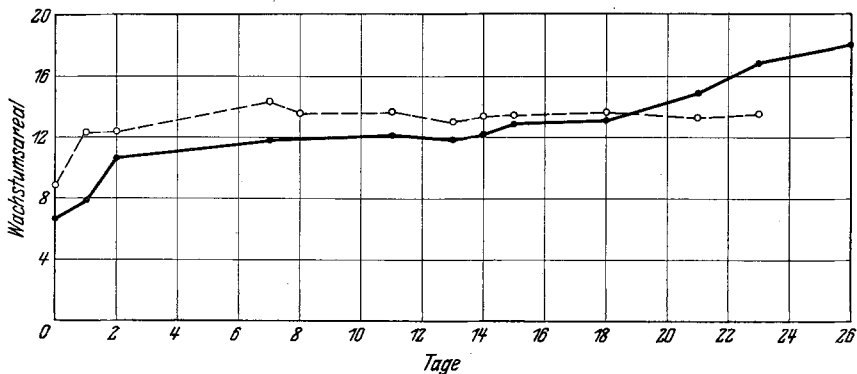


Abb. 12. Vers. 15 379—80. Wachstum von 2 unversehrten Kulturen. Die ausgezogene Kurve gibt das Wachstum einer Kultur wieder, zu deren Medium einige Tropfen einer Tyrodelösung zugesetzt wurden, die zum Wachstum einer Kultur während der Verwundung gedient hatte. Die punktierte Kurve zeigt das Wachstum einer intakten Kultur, zu welcher Tyrodelösung nach Waschung einer unversehrten Kultur zugesetzt worden war.

und daß die Möglichkeit einer gewissen Gleichheit zwischen Kinase und wachstumsfördernden Stoffen besteht, ist Gegenstand besonderer Untersuchungen geworden, über die später berichtet werden wird.

Um eine Schätzung über die ungefähre Menge der Gewebsskinase zu haben, die nach Anlegung einer kleinen Wunde in einer Kultur abgegeben wird, haben wir folgendes unternommen: Auf Kulturen, die in Plasma ohne Zusatz von Embryonalextrakt gezüchtet worden sind, und die bereits längere Zeit ihr Wachstum eingestellt haben (Exp. 93, 114—3, 113—4, 113—10) sind kleine Wunden unter einer Decke von 4 Tropfen Ringerlösung angebracht worden. Etwa 10 Minuten nach der Anbringung der Wunde ist ein Tropfen Ringerlösung abgesaugt und zu 4 Tropfen Hühnerplasma zugesetzt worden. Als Vergleich hierzu dienten ähnliche Kulturen, aber ohne Wunden, die sich auch unter einer Decke von Ringerlösung befanden. Die Gerinnungszeit des Plasmas mit dem Zusatz der Ringerlösung der verschiedenen Kulturen wurde im Wasserbad bei 39° C bestimmt. Es ergab sich dabei, daß die

Gerinnungszeit mit Zusatz von Wundflüssigkeit 2 Minuten betrug gegenüber 200 Minuten für die Vergleiche. Frisch zubereiteten Embryonalextrakt muß man auf etwa 1:75 bis 1:100 verdünnen, damit es die gleiche Gerinnungszeit des Plasmas bewirkt wie die Wundflüssigkeit der Kultur. Es sind aber verhältnismäßig große Mengen von Gewebskinasen gemessen an den Kinasen des Embryonalextrakts, die von einer Kultur nach Anbringung der Wunde in überschichtete Ringerlösung abgegeben werden.

Für die Bestimmung der Gerinnungszeit habe ich eine besondere Methode ausgearbeitet, da die bisher vorhandenen zu umständlich und zu ungenau sind und sich insbesondere nicht zur Anstellung größerer Reihenversuche eignen. Die Methode ist folgende:

Ein Metallstativ (Abb. 13) ist so eingerichtet, eine größere Anzahl Gläser (Länge 3,5, lichte Weite etwa 0,6 cm) aufzunehmen. Die Gläser sind genau gleich

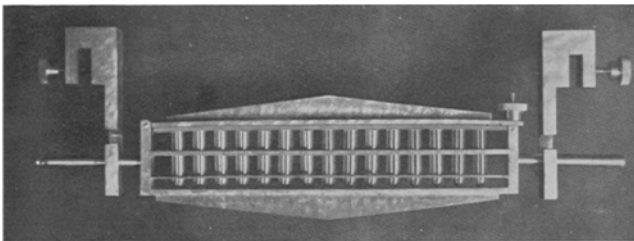


Abb. 13. Apparat zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit.

lang und am offenen Ende plan abgeschliffen. Der obere Teil des Stativs kann aufgeklappt werden. Die Unterseite dieses wie ein Bügel aufklappbaren Teils ist mit einer 2 mm dicken Gummiplatte belegt. Wenn die Gläser (im ganzen 15) in die Öffnungen des Stativs gestellt sind, können sie alle auf einmal durch Hinunterklappen des oberen Stativbügels, der mittels einer Schraube angezogen wird, verschlossen werden. An den Seiten des Stativs sind in deren Mitten Wellen angebracht, die in Klemmschrauben passen, welche an den Seitenwänden eines Wasserbades befestigt werden, so daß das ganze Stativ mit den Röhrchen in das Wasser eintaucht. Hierdurch ist es möglich, das Stativ auf den zwei Wellenverlängerungen umzudrehen, so daß sämtliche Röhrchen entweder senkrecht mit der offenen Seite nach oben oder im nächsten Augenblick durch Drehung des Stativs um 180° mit dem Boden nach oben stehen. Man kann sich dadurch jederzeit davon überzeugen, ob der Inhalt der Gläser noch flüssig oder bereits erstarrt ist. Auf den Gummistreifen des zurückklappbaren Bügels wird vor jedem Versuch ein Streifen dünnen Pergamentpapiers gelegt, damit beim Umdrehen des Stativs der Inhalt der Gläser nicht mit dem Gummi, sondern mit einer indifferenten sauberen Fläche in Berührung kommt.

Die Untersuchungen sind routinemäßig in folgender Weise unternommen worden. Hühnerplasma ist mit den gewöhnlichen Vorsichtsmaßnahmen durch Aderlaß gewonnen. (Auffangen des Blutes durch in Öl keimfrei gemachte Kanülen in paraffinierten eisgekühlten Röhrchen.) Das Plasma wird mit gleichen Teilen Ringerlösung verdünnt — aus Sparsamkeitsgründen — und ist ebenso brauchbar, wie das unverdünnte Plasma. Es wird bis zur Benutzung bei einer konstanten

Temperatur von 0° aufgehoben. Mit einer ziemlich groben Pasteurpipette werden 4 Tropfen des verdünnten Plasmas in jedes Röhrchen gebracht und dazu 1 Tropfen der Lösung, deren Gehalt an Gewebskinase oder sonstigen Einfluß auf die Gerinnung man untersuchen will. Das Stativ wird dann geschlossen, einige Male in der Hand gedreht, damit der Inhalt der Röhrchen sich schnell mischt und dann zwischen die Klammern in das Wasserbad getaucht. Mit Hilfe einer Stoppuhr wird dann die Zeit bis zur Gerinnung des Inhalts der verschiedenen Röhrchen bestimmt. Man dreht dazu das Stativ in seiner Längsachse so oft herum, bis der Inhalt der Röhrchen beim Drehen nicht mehr herabfließt und merkt die Zeiten, zu denen die Gerinnung in den verschiedenen Röhrchen eintreten. Diese Methode hat den großen Vorteil, daß man reihenweise leicht verschiedene Mengen von Kinase in gegebenen Lösungen titrieren kann. Ein weiterer Vorteil ist, daß man alle Proben gleich behandeln kann, denn alle Röhrchen werden zu gleicher Zeit gedreht, so daß dieselbe mechanische Umdrehung und Durchmischung alle Röhrchen in gleicher Weise trifft. Wenn der Versuch fertig ist, wird der rückklappbare Deckel aufgeschraubt und aufgeklappt, das Pergamentpapier fortgeworfen, die Röhrchen herausgenommen, die Gummipatte mit gewöhnlichem Wasser abgewaschen und mit einem reinen Tuch abgeputzt. Der Apparat ist dann wieder gebrauchsfertig. Die Gläser werden sorgfältig nach Spülen in Wasser in Bichromatschwefelsäure gereinigt, dann in destilliertem Wasser gespült und getrocknet.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß unbedeutende Beschädigungen der Kulturen eine Abgabe von verhältnismäßig großen Mengen von Stoffen veranlassen, die die Fähigkeit haben, Blutplasma zur Gerinnung zu bringen. Ob diese Stoffe selbst eine Rolle für den Wachstumsvorgang spielen oder ob sie nur Begleitstoffe sind, die hiermit nichts zu tun haben, wissen wir noch nicht; jedenfalls spricht vieles dafür, daß, wenn solche Stoffe mit so starker Wirkung in verhältnismäßig großer Menge abgegeben werden, die Möglichkeit besteht, daß auch andere sehr aktive Stoffe abgegeben werden, die das Wachstum der Zellen befördern, die wir jedoch noch nicht unmittelbar erfassen können.

Im Zusammenhang hiermit soll erwähnt werden, daß wir mehrere Versuchsreihen gemacht haben, um die Menge der Kinase, die von selbst an das Züchtungsmedium während des Wachstums der Gewebe abgegeben wird, zu messen. Es besteht die Möglichkeit, hierdurch annähernd die Größenordnung des Zellzerfalls zu bestimmen, der während des Wachstums vor sich geht, eine Tatsache, die von großer Bedeutung sein würde. Natürlich muß als Voraussetzung hierfür gelten, daß die Zellen bei ihrem spontanen Absterben Kinasen abgeben. Es wurde gefunden, daß während des Wachstums der Kulturen Blutgerinnung bewirkende Stoffe abgegeben werden. Eine Versuchsreihe bestand aus 5 Flaschen mit Osteoblastenkulturen, die, wie an anderer Stelle bereits beschrieben, ohne Embryonalextrakt gezüchtet worden waren. 3 Flaschen mit genau demselben Medium, aber ohne Gewebe, dienten zum Vergleich. Alle 2 Tage wurde zu allen Flaschen je $\frac{1}{2}$ ccm Hühnerplasma ohne Heparin zugesetzt. Die Flaschen wurden dann 1—2 Stunden in den Eisschrank gesetzt. Hiernach wurde das Plasma aus den einzelnen

Flaschen abpipettiert und die Gerinnungszeit, wie oben beschrieben, bestimmt. Aus Abb. 14 geht hervor, daß die Gerinnungszeit des Plasmas aus den Flaschen ohne Gewebe bedeutend länger dauert als aus denen mit Gewebe. Dies Verhalten besteht lange Zeiten hindurch. Es geht deutlich hieraus hervor, daß auf Grund der Zelltätigkeit Gewebskinasen an das umgebende Medium abgegeben werden. Alle Kulturen, sowohl

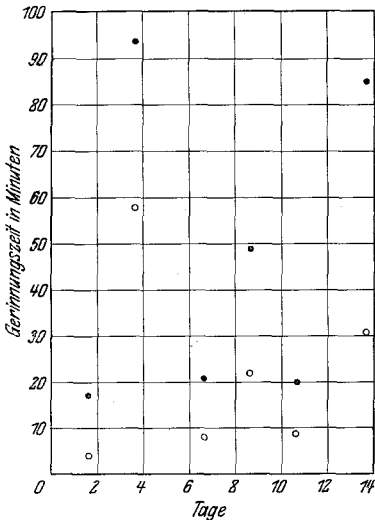


Abb. 14. Die Ordinate stellt die Gerinnungszeit in Minuten, die Abszisse das Alter der Kultur in Tagen dar. Die schwarzen Punkte geben die Gerinnungszeit des Plasmas an, mit dem die Kulturflaschen gewaschen sind, die *keine Gewebe* enthielten. Die Kreise geben die Gerinnungszeiten des Plasmas an, mit dem die Gewebe enthaltenden Kulturflaschen gewaschen sind. Die Bestimmungen sind Mittelwerte mehrerer Kulturen. Es geht hieraus hervor, daß das Plasma in Kulturflaschen mit Gewebe in viel kürzerer Zeit gerinnt als das Plasma in Kulturflaschen ohne Gewebe.

ändert sich bei der Aufbewahrung und ist außerdem verschieden für die verschiedenen Plasmen, die im Laufe der sich über einen langen Zeitabschnitt erstreckenden Versuche benutzt worden sind. Man kann deshalb nur die Bildung von Kinase von verschiedenen Kulturen vergleichen, die gleichzeitig titriert sind und zwar unter Benutzung des gleichen Plasmas für die Bestimmung der Gerinnungszeit. Auch wenn man alle Gewebsbezirke der Kulturen zu einer gegebenen Zeit in Beziehung zu ihrer Gerinnungszeit setzt, erhält man aus dem gleichen Grunde nur Verhältnisswerte. Die Schwankungen, denen die Gerinnung

die mit wie die ohne Gewebe, sind vollständig gleichartig behandelt worden. Eine der Kulturen fing nach einer gewissen Zeit an, das Medium zu verflüssigen. Bei dieser Kultur konnte eine viel größere Menge Kinase in dem umgebenden Medium nachgewiesen werden als bei den anderen Kulturen.

Es hat sich außerdem gezeigt, daß die Kulturen, die innerhalb einer Versuchsreihe das große Wachstum besaßen, auch die größten Mengen von gerinnungsbefördernden Stoffen abgaben. Ob nun dieses Verhalten darauf beruht, daß eine größere Menge Kinase an das Medium der Kultur abgegeben wird, weil die Kulturen *schneller* wachsen, oder ob die größere Menge von Kinase durch das *größere* Wachstum der Kultur bewirkt wird, darüber wissen wir noch nichts. Es scheint auf jeden Fall eine gewisse Parallelität zwischen dem Wachstum der Kultur und der Menge der Kinase im Medium zu bestehen.

Es sei bemerkt, daß man bei diesen Messungen nicht von absoluten Werten sprechen kann. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutplasmas ver-

von Zeit zu Zeit unterworfen ist, zeigen sich deutlich. Man kann nur, wie aus Abb. 14 ersichtlich, die Punkte vergleichen, die gleichzeitig bestimmt sind, also in diesem Falle die zwei Werte, die von den Flaschen mit Gewebe und die von den Flaschen ohne Gewebe an demselben Tage erreicht worden sind. Die Gerinnungszahlen, die auf dem Diagramm angegeben worden sind, sind Mittelwerte aus 3 Kulturen ohne Gewebe und 5 Kulturen mit Gewebe. Es erübrigt sich zu betonen, daß solche Untersuchungen selbstverständlich nur ohne Zusatz von Embryonal-extrakt unternommen werden können. Man wird dann einen Begriff davon bekommen, welche ungeheueren Unterschiede bestehen, wenn man z. B. sieht, daß eine 1 Monat lang in der Flasche gezüchtete Kultur Kinase abgibt, die ein Blutplasma in 13 Minuten zur Gerinnung bringt, während bei einer Flasche ohne Gewebe dasselbe Blutplasma noch nach 300 Minuten flüssig ist.

Bei einer anderen Versuchsreihe haben wir einige möglichst verschiedene Gewebe und die Abgabe von Kinase während des Wachstums gemessen. Die Gewebe waren *Rous-Sarkom*, Leukocyten und verschiedene Fibroblasten. Wir ersahen hieraus, daß die Zellen, die leicht zugrunde gehen, z. B. Sarkomzellen und Leukocyten, mehr Kinase abgeben als die anderen untersuchten Zellen.

Es ist von großer Bedeutung, eine Methode zu schaffen, mit welcher man erfassen kann, wieviel Zellen in einer Kultur während der Wachstumszeit sterben und zerfallen. Unter anderem ist es auch für unser Problem von Bedeutung, in diesem Zusammenhange zu wissen, ob das fortschreitende Wachstum in der Randzone einer Kultur mit dem Zugrundegehen von Zellen innerhalb der Kultur in Verbindung steht.

Unter Betonung der angenommenen Parallelität zwischen Kinasen und wachstumsfördernden Stoffen sei in diesem Zusammenhange nochmals darauf hingewiesen, daß die wenig widerstandsfähigen oder leicht sterbenden Zellen, z. B. die des *Rous-Sarkoms*, bedeutend größere Mengen von Kinase abgeben als die widerstandsfähigeren Zellen, z. B. Fibroblasten (Abb. 15).

Wir haben gesehen, daß an das umgebende Medium nach einer Beschädigung, auch wenn diese von selbst vor sich geht wie bei Verflüssigung von Kulturen normaler Zellen und beim *Rous-Sarkom*, Stoffe abgegeben werden, die auf die Kulturen selbst wachstumsfördernd

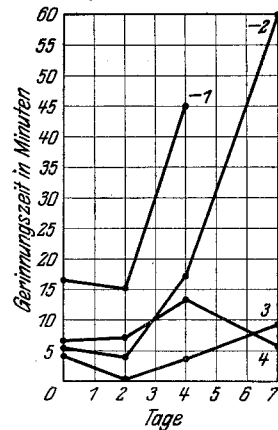


Abb. 15. Die Ordinate gibt die Gerinnungszeit in Minuten und die Abszisse das Alter der Kulturen in Tagen an. Die Punkte bedeuten die Gerinnungszeit für Plasma, mit dem die Kulturen verschiedener Art gewaschen sind. Kurve 1: Kulturflaschen ohne Gewebe, Kurve 2: Kulturflaschen mit Chondrioblasten, Kurven 3 und 4: Kulturflaschen mit *Rous-Sarkom*.

wirken und zwar auch auf Teile von Kulturen, die nicht in die Beschädigung einbezogen sind. Wir haben auch nachweisen können, daß diese Stoffe dieselbe Wirkung auf unversehrte Kulturen haben, wenn sie deren Kulturmedien zugesetzt werden. Außerdem sehen wir, daß bei Verwundungen Stoffe freigegeben werden, deren Wirkung wir messen können. Die Abgabe von Gewebsskinase ist vorläufig nur als ein Ausdruck für die Menge gewisser Stoffe anzusehen, die bei Verwundungen an Kulturen abgegeben werden, obwohl sie absichtlich bei Verwundung der Kultur oder von selbst durch Selbstmutilierung wie bei Geschwulstzellen entstehen.

Die folgenden Versuche hatten den Zweck, festzustellen, ob die nach einer Wundsetzung entstandenen Stoffe am Wachstumsvorgang beteiligt

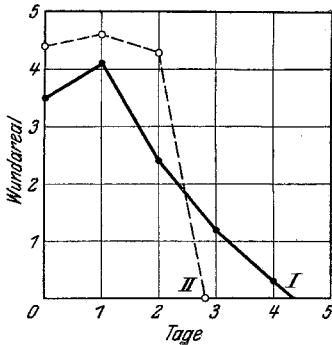


Abb. 16. Vers. 66. Zeigt den Verlauf zweier verschiedener Wundkurven. Kurve 1 zeigt die Verzögerung in der Wundheilung nach reichlichem Waschen mit Tyrodelösung gegenüber der Kontrolle (Kurve 2).

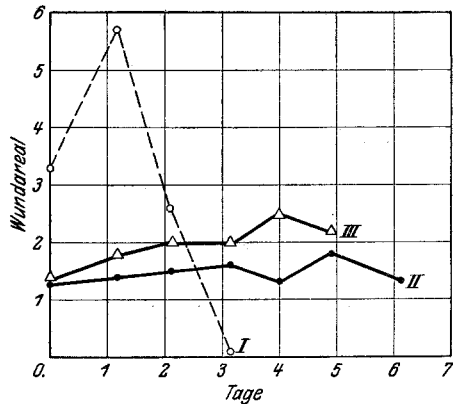


Abb. 17. Vers. 249, 251, 252. 3 Wundkurven. Kurve 1 ist die Kontrolle. Kurve 2 gibt die Verzögerung in der Wundheilung nach ausgiebigem Waschen mit Tyrodelösung an. Kurve 3 das gleiche mit Zusatz von Heparin.

sind. Es wurde versucht, die Stoffe nach Anbringung einer Wunde durch Waschen zu entfernen, um festzustellen, ob dadurch die Wundheilung verzögert wird. Abb. 16 (Vers. 66) zeigt den Verlauf zweier verschiedener Wundkurven. Auf 2 Kulturen in je einer Flasche sind Wunden angelegt. In der einen Flasche ist die Wunde unter einer Decke von reichlich Tyrodelösung gemacht, die wir ein paarmal unmittelbar nach der Verwundung mit etwa fünfminütlichen Pausen gewechselt haben. Die Wunde auf der anderen Kultur wurde nicht gewaschen. Wir konnten beobachten, daß die mit Tyrodelösung gewaschene Wunde etwa $1\frac{1}{2}$ Tage später als die nicht gewaschene Wunde zuheilte.

Abb. 17 (250, 251, 252, 259) zeigt 3 Wundkurven. 2 Vergleichskulturen (250 und 251) heilten in 2 bzw. 3 Tagen zu. Eine der Kurven zeigt den Verlauf der Wundheilung nach energischem Waschen mit Tyrodelösung unmittelbar im Anschluß an die Wundsetzung. Die Wunde

erschien noch am 6. Tage vollständig unverändert, ohne jedes Zeichen von Wachstum. 2 anderen Kulturen haben wir je $\frac{1}{2}$ ccm Tyrodelösung, die 3 Tropfen einer 1 $\frac{0}{00}$ Heparinlösung enthielt, zugesetzt. Das Schneiden der Wunde geschah unter einer Decke dieser Heparinlösung, die mehrmals erneuert, den ganzen Versuch über beibehalten wurde. Bei Vorhandensein dieser an sich, d. h. bei Überschuß von Embryonalextrakt nicht giftig wirkenden Menge von Heparin, sehen wir keine Andeutung eines Wachstums. Dieser Heparinversuch sollte der Feststellung dienen, ob die inaktivierende Wirkung der Gewebeskinase als *Gerinnungsfaktor* auch bewirkt, daß das *Wachstum* ausbleibt. Die Erklärung dieses Versuchs wollen wir für eine andere Arbeit vorbehalten.

Es war nun von Wichtigkeit zu entscheiden, ob das Wachstum des regenerierenden Gewebes im Verhältnis zu der Wachstumsgeschwindigkeit der Kultur selbst im Augenblick der Wundsetzung beschleunigt ist oder ob es ein Ausdruck für die Geschwindigkeit ist, mit der die Kultur indem gegebenen Augenblick wächst. Im ersten Falle könnte man vermuten, daß infolge der Beschädigung der Zellen etwas dazu gekommen ist, was das Wachstum der betreffenden Zellen in die Höhe treibt. Beide Möglichkeiten kommen, wie wir sehen werden, in Betracht. Um dies zu entscheiden, erfüllt die angewandte Methode der Anlegung einer zentralen Wunde alle Bedingungen, weil man es immer mit einer unbeschädigten Randzone der Kultur zu tun hat, die fortdauernd, unabhängig von den Vorgängen im zentralen Teil der Kultur, gemessen und als Ausdruck für das Wachstum der Kultur benutzt werden kann. Gleichzeitig mit der ununterbrochenen Messung des Wachstums der ganzen Kultur kann man den Wundbezirk messen. Wenn man dann in dasselbe Diagramm das Wachstum der ganzen Kultur und das der Kultur vermindert und den Wundbezirk einzeichnet, so lassen diese beiden Kurven leicht erkennen, ob das Wachstum in der Randzone gegenüber dem Wachstum der *ganzen* Kultur beschleunigt ist.

Auf Abb. 18 und 19 (Vers. 275) zeigt die ausgezogene Kurve das Wachstum der ganzen Kultur; am 8. Tage ist in dem mittleren Teil der Kultur eine Wunde angebracht worden. Durch Abziehen des Bezirks der Wunde von dem der Kultur erhalten wir die punktierte Kurve. Da das Gebiet der Kultur um das der Wunde verkleinert ist, gibt die punktierte Kurve den tatsächlichen Bezirk der Kultur an, während die aufgezoogene Kurve das Gebiet der ganzen Kultur vom 8. Tage an unabhängig von der Wunde darstellt. Es geht hieraus deutlich hervor, daß die Kurve, die das Gebiet der Kultur weniger den Wundbezirk ausdrückt, steiler ist als die Kurve, die das Gebiet der ganzen Kultur umfaßt. Die zwei Kurven stoßen am 12. Tage zusammen. Dies ist ein deutlicher Beweis dafür, daß die Wachstumsgeschwindigkeit des regenerierenden Gewebes in der Wunde gegenüber der Wachstumsgeschwindigkeit der Kultur selbst anfangs beschleunigt ist. Später fällt das Wachstum des

Regenerats mit dem der ganzen Kultur zusammen. Hierdurch erklärt sich auch, wie wir noch sehen werden, die Wachstumsregelung bei Sektorwunden.

Bei der Sektorwunde kann man bei dem Verlauf der das Wachstum ausdrückenden Kurve von dem Augenblick der Ansetzung der Wunde

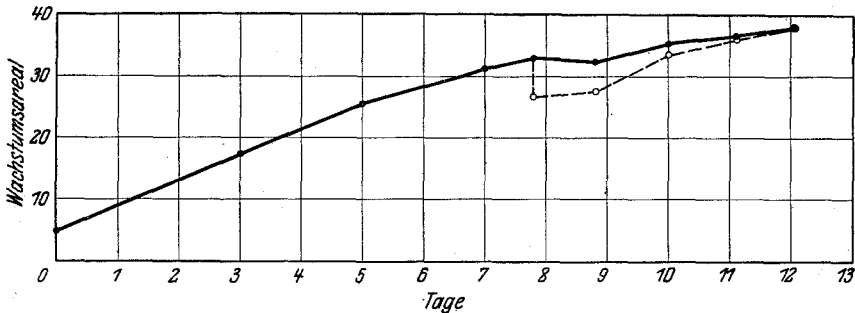


Abb. 18. Vers. 275. Die ausgezogene Kurve zeigt das Wachstum der ganzen Kultur. Am 8. Tage ist eine zentrale Wunde in der Kultur angebracht und durch Abziehen des Bezirks der Wunde von dem Bezirk der Kultur ist die punktierte Kurve erhalten. Die Kurve, die den Bezirk der Kultur minus Bezirk der Wunde ausdrückt, ist steiler als die Kurve, die den Bezirk der Kultur ausdrückt. Die beiden Kurven fallen am 12. Tage zusammen.

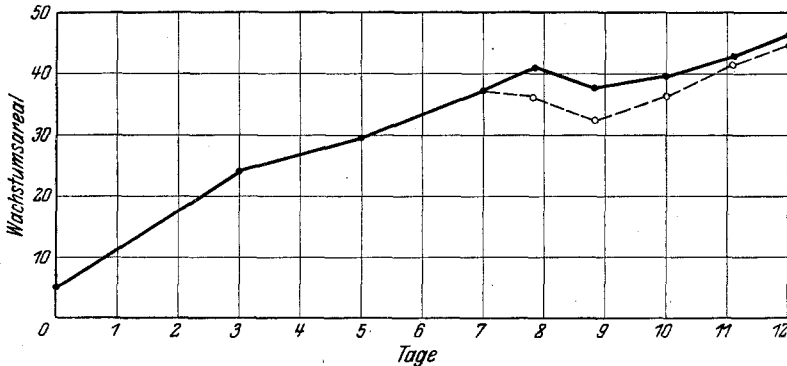


Abb. 19. Exp. 273. Dasselbe wie Abb. 18.

an nur schätzen, ob sie einen für diesen Zeitpunkt ungewöhnlich steileren Verlauf hat, als man ihn erwarten könnte. Aus Abb. 20 (257—8 M) geht das Wachstum einer derartigen Kultur hervor, an welcher eine Sektorwunde angelegt ist. Auch hieraus ist deutlich ersichtlich, daß die Zuheilung des Wundbezirks schneller vor sich geht als das übrige Wachstum der Kultur. Daß das Wachstum des Sektorregenerats notwendigerweise gegenüber dem Wachstum der ganzen Kultur beschleunigt sein muß, geht aus der einfachen Tatsache hervor, daß die Sektorwunde überhaupt ausheilt. Wäre eine Beschleunigung ausgeschlossen, würde

die Kultur ihr Wachstum unter Beibehaltung ihrer Sektorlücke fortsetzen.

Es ist durch diese Versuche also völlig sicher erwiesen, daß bei der Wundsetzung Stoffe gebildet werden, die beim Regenerationsvorgang eine Rolle spielen. Durch Waschen mit Tyrodelösung kann ein Teil dieser Stoffe entfernt werden. Das Wachstum geht dann langsamer vor sich.

VI.

Könnte man einen Teil der Gewebezellen entfernen, ohne eine einzige Zelle dabei zu beschädigen, so wäre die Frage leicht zu beantworten, ob und in welchem Grade die Regeneration einerseits durch Stoffe bedingt wird, die von den beschädigten Zellen abgegeben werden und welchen Anteil andererseits der Umstand bewirkt, daß die Menge der lebenden Masse verringert und auf diese Weise das Gleichgewicht zwischen lebender Masse und Medium verschoben ist. Dieser Versuch kann jedoch nicht mit diesem Objekt ausgeführt werden, sondern nur an Zellen, die nicht miteinander in einem Gewebsverbande, aber doch sozial in einer bestimmten Beziehung zueinander stehen. Wir haben bei einer Reihe Kaninchen durch Aderlaß eine große Menge

Blut entfernt. Bei einigen Tieren wurde aus dem entnommenen Blute unter Verwendung von paraffinierten Röhrchen, geölten Kanülen usw. Blutplasma gewonnen und dieses ohne die Blutkörperchen dem betreffenden Tiere wieder eingespritzt. Die Zählung der Blutkörperchen vor und eine längere Zeit nach Aderlaß bei allen Kaninchen hat uns dann überzeugt, daß die Regeneration bei beiden Gruppen, d. h. bei denen, die auf Grund der Rückeinspritzung des Plasmas nur die Blutkörperchen und bei denen, die das Gesamtblut verloren haben, fast gleich schnell vonstatten ging. Bei den Tieren, bei denen nur Blutkörperchen entfernt worden waren, haben wir es gewissermaßen mit einem Substanzverlust zu tun, ohne daß eine unmittelbare Zellschädigung eingetreten ist. In Wirklichkeit ist nur eine Herabsetzung der physiologischen „Konzentration“ von roten Blutkörperchen vorgenommen worden. Dies ändert natürlich die Verhältnisse im respiratorischen Apparat des Organismus, wobei auf eine noch nicht näher bekannte Weise das blutbildende System in

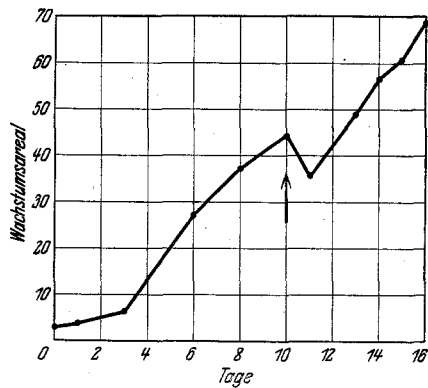


Abb. 20. Vers. 257—8 M gibt das Wachstum der ganzen Kultur an, der am 10. Tage ein Sektor ausgeschnitten wurde. Der Verlauf der Kurve der ganzen Kultur bis zum Zeitpunkt des Anbringens der Sektorwunde läßt die Regenerationsgeschwindigkeit als beschleunigt erscheinen.

erhöhte Tätigkeit versetzt wird. Dieser Mechanismus geht uns jedoch vorläufig nichts an. Es war nur beabsichtigt zu zeigen, daß eine Verminderung der Anzahl von Zellen allein ohne Verknüpfung mit einer Beschädigung gewissermaßen als „Wundreiz“ dienen und Anlaß dazu geben kann, daß der frühere Zustand wieder hergestellt wird.

Als Spiegelbild zu diesem Versuche wurde folgende Frage gestellt: Ist es möglich, eine größere Menge Zellen in einem erwachsenen Organismus anzubringen, ohne daß dieser eine Verringerung seiner ursprünglichen Zellmasse erleidet? Da eine homologe Überpflanzung nicht oft gelingt und namentlich, wenn es gilt, größere Mengen neuen Gewebes zu überpflanzen (Parabiose kann natürlich in diesem Zusammenhange nicht in Frage kommen) haben wir solche Gewebe gewählt, die in verhältnismäßig kurzer Zeit bedeutend wachsen, nämlich Geschwulstgewebe, selbst wenn man gegen dessen Benutzung Einwände machen kann.

2 Reihen junger, demselben Stamme angehörender Ratten wurden für unsere Versuche benutzt. Die eine Reihe wurde mit einem schnell wachsenden Sarkom (Crocker X) geimpft. Die Geschwulststämme erreichen oft sogar in einer verhältnismäßig kurzen Zeit, nämlich in 4—6 Wochen, eine Größe, die fast der des Tieres gleichkommt. Aus den Gewichten der Vergleichs- und der Versuchstiere geht hervor, daß die Gewichtszunahme der Gewächsträger im Verhältnis zu der Größe der Geschwülste kaum mitspielt. Beim Abschluß des Versuches wurden die Geschwulsttiere, während sie sich noch in einem guten Zustande befanden, getötet. Die Geschwülste wurden so sorgfältig wie möglich herauspräpariert und diese wie die Tiere ohne die Geschwülste gewogen. Es ergab sich dabei, daß die Geschwülste viel mehr wogen als die Tiere während der erwähnten Versuchszeit an Gewicht hätten zunehmen können. Diese Versuche deuten also daraufhin, daß das Geschwulstgewebe zu einem sehr großen Teil auf Kosten von Stoffen, Körpersäften und Zellen der Tiere selbst wachsen.

Zu anderen Versuchen haben Hefezellen (untergäriger Hefe) Anwendung gefunden. Eine Reihe Reagensgläser mit flüssigem Nährmedium wurden mit gleichen Mengen Hefezellen beimpft. Von Zeit zu Zeit wurden Proben von diesen Kulturen herausgenommen und die Hefezellen in einer *Burkys* Blutzählkammer gezählt. Zu bestimmten Zeiten wurden verschiedene Mengen von Hefezellen entfernt, ohne daß die Zusammensetzung oder Menge des Mediums verändert wurde. Durch Zählung unmittelbar vor und nach der Entnahme der Hefezellen wurde die Größe der Zellverminderung bestimmt. In der ersten Zeit nach der Verminderung sinkt die Anzahl der Zellen noch weiter aus sich selbst heraus und dann folgt eine Zunahme, die kaum größer angenommen werden muß, als man sie zu dem Zeitpunkt des Versuchs hätte erwarten können. Dies ergibt sich aus dem Versuch, der die Zellvermehrung sowohl einer

Kultur, aus der eine gewisse Menge Zellindividuen entfernt wurde, wie der Vergleichskultur zeigt. In einer Reihe anderer Versuche mit untergäriger Hefe haben wir mit regelmäßigen Zeitzwischenräumen einen Teil des alten Mediums durch neues ersetzt und zwar verschiedene Mengen für verschiedene Kulturen. Bei diesen Kulturen haben wir dann die Anzahl der Hefezellen verringert und die Wachstumskurve nach der Herabsetzung der Zellenanzahl untersucht. Es hat sich dabei gezeigt, daß die Kurve, die nach einer Herabsetzung der Zellanzahl die Zellvermehrung ausdrückt, parallel mit der Kurve läuft, die das Wachstum vor der Entnahme der Zellen darstellte. In einer Kultur, die langsam wächst, wird die Kurve nach Verringerung auch langsam ansteigen, der Kurve vorher genau entsprechend. War die Wucherung schnell, wird die Kurve nach der Verringerung ebenfalls im selben Grade schnell ansteigen wie vor der Verminderung (Abb. 21, 22). Mit anderen Worten: Das Wachstum von Hefezellen geht nach einer Herabsetzung der Anzahl der Zellen einer geschlossenen Gemeinschaft mit der gleichen Geschwindigkeit vor sich, mit der die Zellvermehrung in der Zeit unmittelbar vor der Herabsetzung der Zahl der Zellen stattgefunden hat. Die Regenerationsversuche mit Gewebezellen zeigen dasselbe Bild, wenn auch der Vorgang dadurch verwickelt zu sein scheint, daß das Wachstum anfangs beschleunigt ist, was man als Ausdruck für die Entstehung von Stoffen durch Zellverletzung anzusehen berechtigt wäre. Es muß daher vermutet werden, daß die Geschwindigkeit des Zellwachstums bei der Regeneration von Geweben in einem Organismus in der Hauptsache nur als ein sichtbarer Ausdruck für die Geschwindigkeit der Zellvermehrung anzusehen ist, die auch ohne Verletzung in den entsprechenden Geweben ständig physiologisch vor sich geht.

Langhans⁷ hat gefunden, daß die Anzahl von Daphnien, die in einem bestimmten Wasservolumen gezüchtet wurden, ganz bestimmt ist und beständig bleibt. In flache Schalen von 200 ccm Inhalt wurden Daphnien

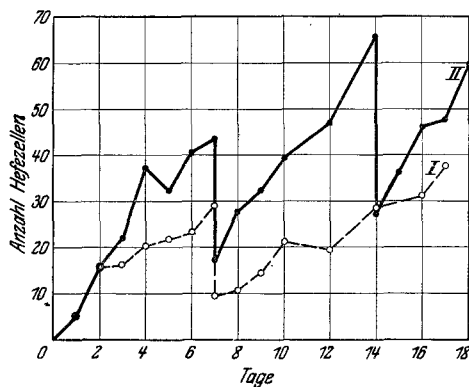


Abb. 21. Vers. 5 und 3. Auf der Ordinate ist die Anzahl Hefezellen eingetragen, auf der Abszisse das Alter der Kultur in Tagen. Kurve I ist die Vermehrungsgeschwindigkeit einer Hefezellenkultur, bei der 25% des Mediums täglich erneuert wurden. Kurve 2 ist die Vermehrungsgeschwindigkeit einer Kultur, deren Medium täglich zu 50% erneuert wurde. Am 7. und am 14. Tage wurde eine Verminderung der Hefezellen in der Kultur vorgenommen. Der Anstieg nach der Reduktion läuft parallel mit der Vermehrungsgeschwindigkeit vor ihr.

gesetzt. Sie vermehrten sich anfangs schnell. Allmählich wurde die Zunahme geringer und hat sich nach den erwählten Bedingungen auf einen beständigen Wert eingestellt. Nimmt man nun Tiere fort, so vermehren sie sich wieder, setzt man neue Tiere hinzu, so gehen so viele zugrunde, bis die Anzahl wieder konstant ist. Mangel an Ernährung und Sauerstoff war nicht entscheidend. Außerdem wurde gefunden, daß gewisse Stoffwechselprodukte, die artspezifisch sind, für diese Hemmung im Wachstum verantwortlich sind, denn Individuen der gleichen Art beeinflussen einander stärker, nahe verwandte beeinflussen einander weniger und entfernt verwandte haben gar keinen gegenseitigen Einfluß mehr. Wurden nämlich zu einer Kultur von *Daphnia magna*,

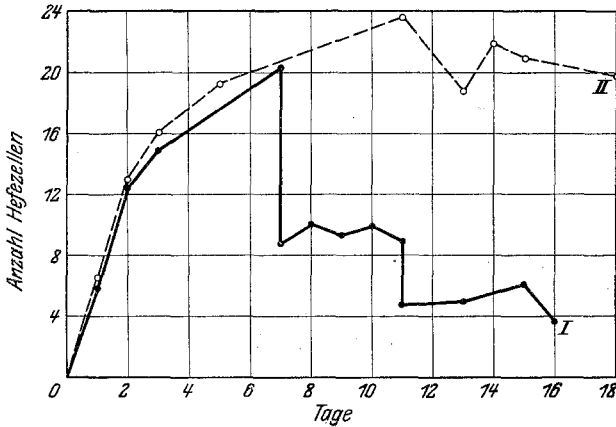


Abb. 22. Vers. 1 und 2. Kurve 1 stellt eine Hefezellenkultur in einem Medium dar, das nicht erneuert worden ist. Am 7. Tage wurde eine Verminderung der Hefezellen vorgenommen. Eine Vermehrung trat danach nicht ein, was der Verlauf der Kurve bis zum Augenblick der Verringerung auch erwarten ließ. Kurve 2 ist ein Vergleich.

die zum Wachstumsstillstand gekommen war, noch mehr *Daphnia magna* zugesetzt, so gingen alle zugesetzten Tiere zugrunde. Wurden dagegen der gleichen Kultur *Daphnia pulex* zugesetzt, so starben zwar viele, aber nicht alle. Bei Zusatz von *Daphnia obtusa* gingen nur wenige zugrunde, während bei Zusatz von *Daphnia longispina* alle gänzlich unbeschädigt bleiben.

Man muß als sicher annehmen, daß sich unter gewissen Verhältnissen ein Gleichgewicht zwischen lebender Masse und dem umgebenden Medium einstellt. In einem erwachsenen Organismus wie in einer Zellgemeinschaft *in vitro* (unter gewissen Bedingungen) ist ein Gleichgewichtszustand zwischen lebender Masse und umgebendem Medium vorhanden. Dieser Zustand wird dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl von Zellindividuen sich, entsprechend den vorhandenen Bedingungen, zu einer beständigen Größe entwickelt hat. Entfernt man nun etwas von der

lebenden Masse, ohne das Medium zu verändern, wird dem früheren Gleichgewicht dadurch zugestrebt, daß eine Zellvermehrung eintritt. Vermehrt man die Menge der Zellen, ohne die Menge oder Zusammensetzung des umgebenden Mediums zu verändern, geht eine entsprechende Menge der Zellen zugrunde, bis der Gleichgewichtszustand wieder hergestellt ist. Entfernt man dagegen in *in vitro*-Versuchen einen Teil des Mediums, wird die Zellbevölkerung dichter werden, aber nur vorübergehend, bis sich ein neues, den neuen Bedingungen entsprechendes Gleichgewicht eingestellt hat (Lebensraum im weiteren Sinne). Untersuchungen hierüber sind von *Bail*⁸ in seiner Arbeit über die Möglichkeit einer experimentellen Populationslehre angeführt.

Es muß angenommen werden, daß das beschleunigende Wachstum nach Entfernung eines Teils der lebenden Phase zum großen Teil dadurch bedingt wird, daß hierbei ein größerer Lebensraum für die übrig gebliebenen Zellen entsteht, d. h. daß die Bevölkerungsdichte verringert wird. Dies hat zur Folge, daß die Ernährungsbedingungen verhältnismäßig besser werden und daß die fortschreitende Bildung von wachstumshemmenden Stoffen abnimmt.

Wir sind deshalb geneigt anzunehmen, daß Regeneration nach einer Entfernung eines Teils der lebenden Phase ohne Zellbeschädigung, also ohne direkten Wundreiz, teilweise nach demselben Grundsatz zustande kommt wie bei Entfernung von Zellmassen mit gleichzeitiger Beschädigung der Zellen. Nach Entfernung von Zellmassen und gleichzeitiger Beschädigung werden die übrigbleibenden Zellen außerdem ein Plus dadurch bekommen, daß die durch Beschädigung freigewordenen Stoffe auch das Wachstum befördern. Mit anderen Worten, durch die Herabsetzung der lebenden Phase sowohl ohne wie mit Beschädigung der Zellen ist schließlich eine bedingte Umweltveränderung zustande gekommen.

VII.

Wir haben geäußert, daß eine der wahrscheinlichen Ursachen für das Zustandekommen der Regeneration nach Mutilierung darin bestehen kann, daß durch Entfernung eines Teils der Zellmasse eine Verschiebung in dem biodynamischen Gleichgewicht entsteht (Zellmasse und Lebensraum). Dieser Faktor ist es zweifellos, der mitwirkt, daß im erwachsenen Organismus ständig Wachstum und Wucherung als Folge des physiologischen Zerfalls der Zellen vor sich gehen. Hierdurch wird der Organismus zu einer sich selbst ausbessernden Maschine. Über die Wuchergeschwindigkeit kann man sich normalerweise kein Bild machen. Erst im Falle eines Regenerationsvorgangs (Heilung einer Wunde) erhält der Vorgang einen sichtbaren Ausdruck und kann gemessen werden. Es ist gefunden, daß die Wachstumsgeschwindigkeit umgekehrt proportional ist dem Alter des Individuums.

Wir haben andeutungsweise erwähnt, daß der Wachstumsstillstand, der in einer geschlossenen Zellgemeinschaft zustande kommt, durch die Menge von Stoffen in dem umgebenden Medium bedingt ist, die das Wachstum hemmen. Diese müssen als Produkte der Zellen selbst aufgefaßt werden. Ob es einfache Stoffprodukte sind oder andere, haben wir vorläufig außer Betracht gelassen. Es deutet aber sehr viel darauf hin, daß die gewöhnlichen Stoffwechselprodukte nicht das Entscheidende in diesem Zusammenhange sind. Bei gewissen Spaltpilzen und Protozoen hat man beobachtet, daß es gewisse thermolabile Stoffe gibt⁹, die für den Wachstumsstillstand verantwortlich sind, ebenso wie von *Robertson*⁵ angegeben wird, daß Infusorien, die in ein Züchtungsmedium gebracht werden, aus dem andere nach höchster Wachstumsgeschwindigkeit zum Stillstand gekommene Infusorien entfernt wurden, imstande sind, sich mit unverminderter Geschwindigkeit zu teilen und weiterzuleben. Daß die Zellteilung der ursprünglichen Kultur in ihrem Medium aufgehört hatte, kann deshalb nicht darauf beruhen, daß die Nährstoffe erschöpft sind oder daß die Konzentration von schädlichen Stoffwechselprodukten zu groß ist.

Es scheint, daß die Zellen, die in einem Medium gelebt haben, *dessen Zusammensetzung* sich auf Grund der Zelltätigkeit *fortdauernd verändert*, auf Grund von Stoffen zu einem Wachstumsstillstand kommen, die diese Zellen gebildet haben. Andere Zellen der gleichen Art, die in einem Medium mit *konstanter Zusammensetzung* wuchern, können in einem solchen fast erschöpften Medium weiterwachsen. Selbst eine Gemeinschaft von einzelligen Individuen kann eine gewisse organisatorische Individualität erwerben. Eine Herabsetzung auf 1% der Bevölkerung von Zellen in einer Gemeinschaft, die in einem geschlossenen Medium zu wachsen aufgehört haben, gibt keinen Anlaß zu erneutem Wachstum. Um ein Wachstum in Gang zu setzen, muß das Medium ganz erneuert werden. Zellen der gleichen Art dagegen, aber von einer anderen Gemeinschaft, in der die Zellen nicht zum Wucherungsstillstand gekommen waren, sind imstande, in diesem Medium sich zu vermehren.

VIII.

Der andere Faktor, der in dem biodynamischen Gleichgewichtsfaktor einbegriffen ist, ist der Lebensraum im weiteren Sinne, wozu auch die Nährstoffe gehören. Bei der Auslösung der Zellteilung muß die Frage aufgeworfen werden, ob Zellteilung überhaupt von Stoffen ausgelöst wird, die man Nährstoffe nennen würde. Mit anderen Worten: Brauchen Zellen sich unbedingt zu teilen, weil reichliche Mengen von geeigneten Nährstoffen vorhanden sind? Wir haben zahlreiche Anhaltspunkte dafür, daß die eigentlichen Nährstoffe nicht die eigentlichen, die Zellteilung auslösenden Faktoren sind. Wir wissen, daß es große Mengen Nährstoffe in der pericellulären Flüssigkeit eines Organismus

gibt, ohne daß sich die Zellen deswegen zu teilen brauchen. Zellteilung ist nicht etwa ein unmittelbarer Ausdruck für übermäßig gute Ernährungsbedingungen. Die Zellteilung ist eher als ein Vorgang aufzufassen, der darauf hinausgeht, die Zellen zu reorganisieren, um sich veränderten Bedingungen besser anzupassen. So hat Kornfeld¹⁰ gezeigt, daß gerade Gewebshunger zur Zellteilung führen kann.

Eine andere Frage, ebenfalls von größter Bedeutung, ist die, *warum die Zellteilung weit überwiegend in der Peripherie der Kultur vor sich geht und nicht in der soliden Gewebsmasse*. Denn gleichviel, ob die Zellen gut oder schlecht ernährt werden, die Zellteilung geht immer in den Randbezirken vor sich. Einige Überlegungen bringen uns dazu, an folgende Erklärungsmöglichkeiten zu denken. Eine Zelle, die nur teilweise mit anderen Zellen in Verbindung steht, wird immer anderen Einflüssen unterworfen sein als eine Zelle, die auf allen Seiten von anderen Zellen umgeben ist, mit denen sie in protoplasmatischer Verbindung steht. Eine Zelle, die eine große freie Fläche gegen eine zellfreie Außenwelt hat, ist bedeutend ungleichmäßigeren Einflüssen unterworfen, die auf ihren Zellkörper einwirken (Membranpotential, osmotische und Oberflächenkräfte). Gleich wie die Moleküle in einem Öltropfen, die sich in der Mitte eines Tropfens befinden, anders orientiert sind als die Moleküle, die sich auf den Grenzflächen zwischen Öl und z. B. Wasser befinden. Die heterogenen Kräfte, denen die Zellen in der Grenzfläche ausgesetzt sind, sind unzweifelhaft Faktoren, die eine große Rolle, ja vielleicht eine entscheidende Rolle als eigentlicher, die Zellteilung auslösender Faktor spielen. Auf dieses Disequilibrium der Zellen des Grenzfels habe ich schon vor längerer Zeit bei der Theorie über die Desmone hingewiesen. Die cytoplasmatischen Einflüsse, die unter anderem bei der Zellteilung eine Rolle spielen, müssen nach unserer Auffassung in die Zellen blockiert werden, wo sie Grenzfläche gegen ein zellfreies Medium oder gegen Zellen *anderer* Art bilden, wobei die cytologischen Merkmale der verschiedenen Zellen wahrscheinlich nur den Ausdruck für ihre Verwandtschaft in physiko-chemischem Sinne darstellen. Die Vermutung, daß gewisse Einflüsse, die Zellteilung auslösen, an bestimmten Stellen blockiert werden, hat uns dazu gebracht, die Zellen selbst als den eigentlich hemmenden Faktor bei der Zellvermehrung zu betrachten und nicht ihre Stoffwechselprodukte. Wachstum geht überall dort vor sich, wo eine Blockierung von gewissen intracellulären Wachstumsgrundeigenschaften (Desmonen¹¹) möglich ist. Eine isolierte Zelle befindet sich im Gleichgewicht mit der zellfreien Umgebung und besitzt vermutlich keine Polarität. Erst wenn wenigstens 2 individuelle Zellen zusammen sind, ist eine Möglichkeit für Polarität vorhanden und infolgedessen eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen Zellen und Außenwelt möglich.

Erörterung und Zusammenfassung.

Kolonien von Reinkulturen von Gewebezellen in *latentem Leben* regenerieren nach Verletzung. Eine besondere Technik ist angegeben, die zur Züchtung von Gewebezellen unter gleichen Bedingungen dient, unter denen die Zellen in einem erwachsenen Organismus leben. Die Geschwindigkeit, mit der die Regeneration in einer Wunde solcher Kulturen vor sich geht, kann gemessen werden. Es wurde gefunden, daß sie unter den Versuchsbedingungen umgekehrt proportional ist zum Alter der Kulturen.

Es ist untersucht worden, inwieweit das Wachstum nach Verletzung ausgelöst wird dadurch, daß wachstumshemmende Stoffe mit dem Ausschneiden kleiner Stückchen der Kulturen entfernt werden. *Hierfür* spricht, daß Kulturen in kürzerer Zeit zu einem Wachstumsstillstand kommen, wenn das eingepflanzte Bruchstück groß ist, und erst nach längerer Zeit, wenn es klein ist. Im Plasmagerinnsel entstehen während des Wachstums unausgleichbare Veränderungen, die das Wachstum hemmen, denn die Züchtung *ohne Plasma* auf dünnen Zellophanplättchen ergibt Kolonien, die mehrere Male größer sind als solche, die durch Züchtung mit Plasma erreicht werden.

Als Gründe, die *dagegen* sprechen, daß die Entfernung wachstumshemmender Stoffe die Regeneration auslöst, kann angeführt werden. 1. Die Veränderungen im Plasma in der unmittelbaren Nähe einer zum Wachstumsstillstand gekommenen Kultur verhindern nicht, daß neu überpflanzte Gewebstückchen gleicher Art weiter wachsen. 2. Die Entfernung von Plasmastückchen im Größenumfange des entfernten Sektorausschnittes in der unmittelbaren Umgebung einer Kultur, also ohne Beschädigung von Zellen, hat kein Wachstum zur Folge. 3. Energetische Waschung mit Tyrodelösung, um hemmende Produkte eventuell zu entfernen, beschleunigt nicht, sondern verzögert die Wundheilung. Wie aus dem weiter unten Beschriebenen hervorgeht, spielt eine Wegschaffung von wachstumshemmenden Stoffen als auslösender Faktor für das Wachstum bei Regeneration also nur eine geringe oder gar keine Rolle.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß bei Mutilierung (durch Anlegung von Wunden) Stoffe entstehen, die das Wachstum befördern, die aber auch nicht *allein* als der eigentliche wachstumsauslösende Faktor betrachtet werden können, sondern nur als wachstumsbeschleunigender Faktor von Bedeutung sind. Es ist von anderen und von uns gefunden worden, daß nach einer Herabsetzung der Zahl der Individuen aus einer Gesellschaft von Zellen, die nicht in körperlicher Verbindung miteinander stehen und die man deshalb ohne Beschädigung der Zellen und ohne daß es zur Abgabe von wachstumsfördernden Substanzen kommt, vornehmen kann (Versuche über Hefen, Daphnien, Paramäcien, Erythrocyten), die Zellen mit derselben Geschwindigkeit weiterwuchern,

mit der die Vermehrung in dem Zeitabschnitt unmittelbar vor der Verringerung der Zellanzahl stattgefunden hat.

Nicht nur die Zellen selbst, die von der Verletzung getroffen sind, fangen zu wuchern an. Von zwei zusammengehörigen Hälften einer

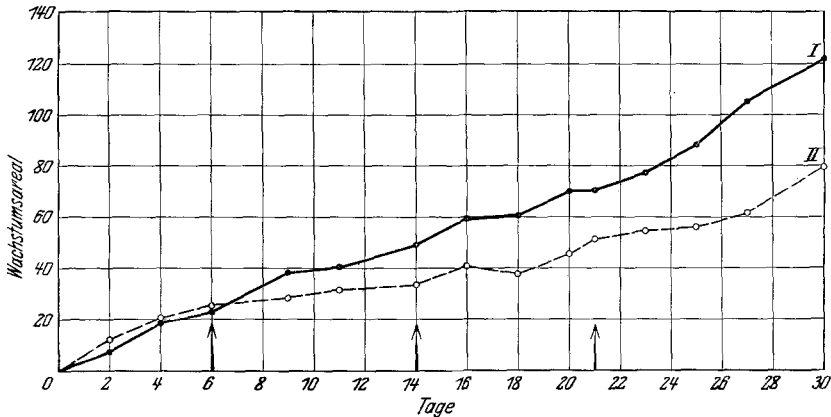


Abb. 23. Vers. 303—2 M. Wachstumskurve zweier Chondrioblastenkulturen, die in dem gleichen Kulturgefäß unter identischen Bedingungen gezüchtet wurden. Bei Kurve I sind die Zeitpunkte, an denen mehrmals hintereinander Wunden angelegt wurden, durch Pfeile gekennzeichnet. Kurve 2 gibt den Wachstumsverlauf der intakten Kultur als Kontrolle an. Beide Kurven verlaufen zusammen bis zu dem Augenblick der Ansetzung der ersten Wunde. Von da ab steigt die Kurve der verwundeten Kultur immer wieder in die Höhe und zeigt am Ende des Versuches einen beträchtlichen Größenunterschied gegenüber der Kontrolle.

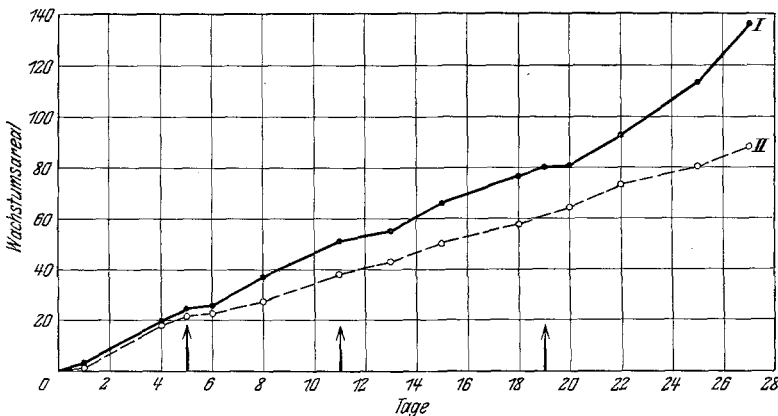


Abb. 24. Vers. 259—9 M. Dasselbe wie 23.

Kultur unter sonst gleichen Bedingungen, deren eine mehrmals hintereinander verwundet wird, wächst die verwundete bedeutend stärker als die Vergleichskultur. Die Größenunterschiede sind nach 3—4maligen Wundsetzungen recht bedeutend (Abb. 23 und 24). Diese Wahrnehmung

ist durch alle Versuche ohne Ausnahme bestätigt worden. Dies scheint uns hinsichtlich der Natur der dabei entstehenden wachstumsfördernden Stoffe einige Auskunft zu geben. Denn wenn diese Stoffe aus den Zellen selbst als Nährstoffe im eigentlichen Sinne wirkten, wäre es schwer verständlich, daß eine Kultur dauernd auf ihre eigenen Kosten aus sich selbst herauswachsen und an Größe zunehmen könnte, wenn man mehrmals Stückchen von der Kultur wegschneidet. Die Wirkung spricht vielmehr dafür, daß beim Zugrundelegen von Zellen Stoffe entstehen, die gewisse Stoffwechselprozesse in den nicht beschädigten Zellen beschleunigen, also im Sinne eines katalytischen Vorgangs. Wir konnten direkt nachweisen, daß die Stoffe, die nach Mutilierung einer Kultur entstehen, auch eine wachstumsfördernde Wirkung auf andere unversehrte Kulturen haben. Inwieweit die durch Mutilierung entstandenen Gewebekinasen, die gemessen werden können, den wachstumsfördernden Stoffen gleich sind und hinsichtlich des Wachstums eine Rolle spielen, soll vorläufig noch unbeantwortet bleiben.

Die Regeneration von Gewebezellen nach Beschädigung unter Versuchsbedingungen geht folgendermaßen vor sich: Anfangs ist die Wachstumsgeschwindigkeit des regenerierenden Gewebes scheinbar bedeutend schneller als die der Kultur selbst; später wird sie langsamer und fällt allmählich mit der der Kultur selbst zusammen. Dies geht aus den experimentellen Feststellungen hervor. Die Frage ist nun: Ist diese Wachstumsbeschleunigung wirklich oder nur scheinbar. Mit anderen Worten: Muß die Wachstumsbeschleunigung dadurch erklärt werden, daß Stoffe mit wachstumsbeschleunigender Wirkung von den verstümmelten Zellen abgegeben werden oder kann sie auf eine andere Weise erklärt werden? Für die erste Möglichkeit spricht die Tatsache, daß man durch energisches Waschen nach einer Wundsetzung die Wundheilung verzögern kann. Wie wir aber später sehen werden, *ist dies* kein Beweis dafür, daß das Wachstum im Wundgewebe gegenüber dem Wachstum der ganzen Kultur beschleunigt ist.

Wie weiter unten eingehend erörtert wird, soll als ein wichtiger Befund hervorgehoben werden, daß das *Wachstum einer Gewebeskolonie nur in ihrer freien Randzone vor sich geht*. Sowohl Kulturen mit einer Sektorwunde wie Kulturen mit einer zentralen Wunde haben einen größeren äußeren freien Rand als die unbeschädigten Kulturen und *infolgedessen entsteht auch eine größere Wucherungsfläche*. Wie wir sehen werden, erklärt diese Tatsache, daß die Wachstumsbeschleunigung des Wundregenerats nur scheinbar ist, denn: Nimmt die Fläche eines Kreises vom Umfang a in der Zeiteinheit um $a \cdot b$ qcm zu, so muß die Fläche eines Kreises mit einem Sektor bei gleichem Radius vom Umfang $a' + c$ um $(a' + c) \cdot b$ zunehmen. Da $(a' + c) \cdot b$ stets größer sein muß als $a \cdot b$, so muß in endlicher Zeit der Sektoreinschnitt verschwinden. Hieraus geht also hervor, daß die Regeneration in den Zellkolonien in

der Hauptsache *nach demselben Prinzip und mit derselben Geschwindigkeit vor sich geht, mit der die betreffenden Zellkolonien in dem Zeitpunkt wachsen, in dem die Wunde gesetzt wurde.* Wenn es aussieht, als ob der Wundheilungsvorgang durch Wegwaschung von Wuchsstoffen verzögert wird, bedeutet es in Wirklichkeit nur, daß durch das Waschen gleichzeitig das Wachstum der *ganzen* Kultur unterdrückt wird.

Es fragt sich nun, ob die reparative Wucherung nach einer Beschädigung eines Gewebes in einem höheren Organismus *auch* nur einen sichtbaren Ausdruck für das sonst nicht meßbare physiologische Ausgleichswachstum darstellt, die in dem gegebenen Augenblick stattfindet. In einem Organismus ist der Regenerationsgang durch Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Gewebetypen, die in Betracht kommen, verwickelt, so durch die Einflüsse von Nerven und Blutgefäßen, von beweglichen Zellen des Blutes und denjenigen, die durch das Zusammenwirken der verschiedenen Typen sesshafter Gewebezellen bedingt werden. Im Organismus liegt bei der Regeneration aller Wahrscheinlichkeit nach eine Wachstumsbeschleunigung vor im Verhältnis zu der Wachstumsgeschwindigkeit des betreffenden Gewebes. Schon die Beobachtung, daß sehr viele Mitosen in den Wundrändern auftreten, die man normalerweise in den betreffenden Geweben nicht findet, kann als eine wichtige Stütze hierfür angesehen werden. Aus den hervorragenden Arbeiten von *Przibram* geht deutlich hervor, daß die Regeneration nicht auf einem „Erwachen schlummernder Reservekeime, sondern auf einer Beschleunigung des ohnehin fortwährend vor sich gehenden Wachstumsersatzes beruht“¹². Er nimmt in dem lebenden Organismus einen Gleichgewichtszustand an, „der nach einer Störung automatisch in der Verlustrichtung eine Beschleunigung erfährt, weil eben durch den Verlust ein größeres Gefälle in den materiellen und Energieströmen eintritt, als dem normalen Lebensstrom entspricht“.

Ich sehe in der Verschiebung des biodynamischen Gleichgewichts (in Form einer Massenrelation) und den durch Mutilierung entstehenden Wachstumskatalysatoren Faktoren, deren Bedeutung in Wirklichkeit auf dasselbe hinauskommt wie die Annahme *Przibrams*.

In unseren Versuchen über Regeneration an Reinkulturen von Gewebezellen, die aus einem einzigen Zelltyp bestehen, haben wir das Regenerationsphänomen in seiner unverwickelten reinen Form. Wir können gleichzeitig damit, daß wir die Geschwindigkeit, mit der die Zuheilung eines Defekts vor sich geht, genau messen, auch die Geschwindigkeit bestimmen, mit der die Gewebekolonie selbst in dem gegebenen Zeitpunkt der Regeneration wächst. In einem Organismus ist die Wucherung auch eine Grenzfelderscheinung, verwickelt aber durch die Zusammenwirkung mehr verschiedener Faktoren als in Reinkulturen *in vitro*. In dem Organismus ist das Wachstum des Regenerats beschleunigt, jedenfalls anfangs im Verhältnis zu der Wachstums-

geschwindigkeit des betreffenden Gewebes (durch leukocytäre Trephone und anderes). In der Hauptsache aber ist die Regenerationsgeschwindigkeit doch durch dasselbe Prinzip wie in unseren Reinkulturen bestimmt. Anfangs ist der Vorgang beschleunigt, was deutlich aus den Messungen von *Przibram* hervorgeht. Nachher klingt die Geschwindigkeit ab und hört ganz auf, wenn die Lücke ausgefüllt ist.

Wir haben im Versuch nachweisen können, daß die Wachstumsregelung, die auch in unseren Gewebskolonien vorhanden ist — (das regenerierende Gewebe in einer Sektorwunde wächst nicht über die Grenze des regelmäßig runden Zusammenhangs der Kolonien hinaus, sondern hört auf, sobald die Form der Kolonie wieder erreicht ist) — so wirkt, daß die Regeneration gegenüber der Geschwindigkeit des physiologischen Wachstumsersatzes *nicht* beschleunigt ist. Wie früher ausgeführt, könnte man eigentlich mit einem gewissen Grund vermuten, daß das junge regenerierende Gewebe in einem Sektoreinschnitt, das sehr gegen das alte Gewebe absticht, aus dem die Kultur besteht, eine größere inhärente Wachstumsenergie als das alte Gewebe besitzen und infolgedessen weit über die Grenzen der Kultur in einer büstenartigen Form hinauswachsen würde. Setzt man nämlich dem Kulturmedium, nachdem die Regeneration in Gang gekommen ist, ein wenig Embryonal-extrakt zu, wird die Regulation für eine kurze Zeit unterbrochen. Die jungen Zellen antworten dann prompt auf den Zusatz von Embryonal-extrakt, während die alten Zellen durch eine längere Latenzzeit im Wachstum zurückgehalten werden. Erst wenn die alten Zellen die Latenzzeit überwunden haben, wird das Wachstum des regenerierenden Gewebes eingeholt und das harmonische Wachstum des Regenerats und der übrigen Gewebskolonie wieder instand gesetzt.

Endlich muß nochmals darauf hingewiesen werden, daß die durch Mutilierung entstandenen Stoffe mit gutem Grund *als Wachstumskatalysatoren und nicht als energieliefernde Stoffe* angesehen werden können, weil Kulturen, bei denen mehrmals nacheinander Wunden gesetzt worden sind, bedeutend an Größe zunehmen gegenüber unversehrten Gewebekolonien unter den gleichen äußeren Bedingungen. Es könnte daraus geschlossen werden, daß die bei Mutilierung entstandenen Wachstumsstoffe nur Beschleuniger darstellen. Außerdem sieht man, daß die Zellen, die sich in Wunden einer alten nur langsam wachsenden Kultur bilden, morphologisch wie ganz junge Zellen aussehen. Das lehrt uns, daß bei der Mutilierung etwas dazugekommen ist, was eine Verjüngung der Zellen und anfangs einen Wachstumsanstieg bewirkt.

Es ist also infolge unserer experimentellen Darlegung ohne jeden Zweifel, daß *die Regeneration eines Gewebes in der Hauptsache mit derselben Geschwindigkeit vor sich geht, wie die physiologische Wucherung des betreffenden Gewebes zu dem gegebenen Zeitpunkt.*

Man muß sich vorstellen, daß das Ausgleichende der Gewebezellen

in einem erwachsenen Organismus genau nach denselben Grundsätzen wie bei der Wundheilung vor sich geht. Beim physiologischen Zerfall von Zellen entstehen in Wirklichkeit auch Wunden und Wundränder, welche ihrerseits Zellteilung bewirken. Die Wucherung hört wieder auf, sobald die kleinen Lücken ausgefüllt sind. Ein akzidenteller Substanzverlust bei einer Verletzung z. B. setzt eine weit größere Lücke als ein physiologisch entstandener. Die Zellen in einem Wundrande setzen ihr Wachstum fort, bis die Lücke ausgeheilt und der Zusammenhang wieder hergestellt ist.

Daß eine Wunde selbst in einem sehr alten Organismus ausheilt, sagt uns nur, daß fortdauernd ein ausgleichendes Wachstum im Organismus stattfinden muß und daß die Zellen noch keineswegs eine unausgleichbare Greisenhaftigkeit erreicht haben, welche sie nicht mehr befähigt, sich noch zu teilen. Wenn Hefezellen oder Spaltpilze in einem begrenzten Medium nicht mehr sich vermehren, aber trotzdem leben, so sind die Zellen einer solchen Kultur in einem Zustande, in den die Zellen in einem Organismus nie gelangen, da dies mit einem fortgesetzten Leben des Organismus unvereinbar wäre. Im Organismus findet im Gegensatz zu den Verhältnissen, unter denen z. B. eine Spaltpilzkultur in einem begrenzten Medium lebt, stets eine Wegschaffung von Abbauprodukten statt, so daß die Zellen nie in den Zustand kommen, in dem sie auf Grund des umgebenden Mediums sich nicht mehr teilen können.

Das, worauf wir das größte Gewicht legen, den auslösenden Faktor der Regeneration, ist die Bedeutung des Grenzfeldes. Wir haben gefunden, daß das Wachstum einer Kolonie von Gewbezellen fast ausschließlich in der freien Randzone vor sich geht. Wir sind daher zu der Erklärung geneigt, daß das Stattfinden von Regeneration in Wunden von Kolonien von Gewbezellen unter den beschriebenen Bedingungen eigentlich nur ein Beweis dafür ist, daß überhaupt alles Wachstum nur in den Randzonen vor sich geht. Bei der Wundsetzung entstehen neue Randzonen. Wir haben auch gesehen, daß selbst wenn die Ernährungsbedingungen die allerbesten sind, es nicht möglich ist, eine Wucherung in anderen Teilen der Gewebeskolonie zu erreichen als gerade in der Randzone.

Wir haben versucht, einige der Umstände, die für die Auslösung der Zellvermehrung in einer Zellgemeinschaft nach Mutilierung von Bedeutung sind, zu analysieren. Es ist auf Grundlage experimenteller Untersuchungen erörtert worden, ob und in welchem Grade die wachstumshemmenden oder wachstumsfördernden Einflüsse eine Rolle in diesem Vorgang spielen. Von entscheidender Wichtigkeit wäre es schließlich, die Natur der wachstumshemmenden — und fördernden Stoffe zu beleuchten. Der Kernpunkt dieser Frage muß auf die endogenen und exogenen Einflüsse, die der Zellteilung zugrunde liegen, zurückgeführt werden. Wichtig ist eine Aufklärung darüber, welches die eigentlichen Grundlagen sind, die Zellteilung auslösen. Unsere Erfahrungen und die anderer Forscher deuten dahin, daß gewöhnliche Stoffwechselprodukte

nicht die unmittelbare Ursache des Aufhörens der Wucherung sind (*Robertson* ⁵). Man kann auch nicht sagen, daß die Stoffe, die Zellteilung auslösen, nur als Nährstoffe im allgemeinen anzusehen sind. Denn einzelne isolierte Zellen, die große Mengen passender Nährstoffe zur Verfügung haben, teilen sich nicht. *R. Hertwig* ¹³ zog folgenden Schluß aus seinen Erfahrungen an Protozoen, der seiner Meinung nach auch für alle Zellen gilt: „daß die Vermehrung der Zellen weder eine direkte Folge der Fütterung und des Wachstums noch des Hungerns ist, sondern die Folge eines bestimmten Spannungszustandes der Zellenbestandteile, der sowohl durch Hungern wie durch Futter herbeigeführt werden kann, je nach der jeweiligen Beschaffenheit der Zelle.“ Zellteilung ist stets ein Ausdruck für eine Umorganisierung des Protoplasmas der Zellen, um sich an Änderungen der Umgebung zu gewöhnen (Wucherung gegen Differenzierung) und kann durch die verschiedensten Reize ausgelöst werden (vgl. künstliche Parthenogenese). Zellteilung ist der Schlußakt einer Kette von Vorgängen, die sich in der Zelle selbst abspielen und deren intermediären Verlauf wir mit den Methoden, die uns im Augenblick zur Verfügung stehen, nicht fassen können. Aus verschiedenen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß die Vorgänge innerhalb des Zellkörpers eine Teilungsbereitschaft der Zellen ergeben. Einwirkung von Narcotica, Röntgenstrahlen, Radium, Abkühlung kann vorübergehend die Auslösung der Zellteilung hemmen. Fällt die Einwirkung fort, so folgt eine ausgleichende Zellteilung, d. h. es treten plötzlich zu einer gegebenen Zeit mehr Zellteilungen als sonst auf (*Canti* und *Spear* ¹⁴, *Laser* und *Halberstaedter* ¹⁵, *Gurwitsch* ¹⁶). Mit anderen Worten: Es muß vermutet werden, daß unter dem Einfluß von gewissen Reizen die Vorgänge, die zur Zellteilungsbereitschaft führen, wenig oder gar nicht beeinflußt sind und daß sich mit dem Aufhören dieser Reizeinflüsse plötzlich viel mehr Zellen in Teilungsbereitschaft befinden als vorher.

Daß die Zellteilung in den Kulturen nur in der Randschicht vor sich geht, wo die Zellen nur teilweise in protoplasmatischer Verbindung mit anderen Zellen stehen und also mit einem Teil des Zellkörpers gegen eine zellfreie Umgebung gerichtet sind, kann nach unseren Untersuchungen kaum durch die Annahme besserer Ernährungsbedingungen an den Rändern als in dem mittleren Teil des Gewebes erklärt werden. Vielmehr spielt die Zellteilung sich physiologisch in den Grenzzonen ab, wo sich zwei fremde Zelltypen begegnen oder wo sie gegen eine zellfreie Umgebung grenzen, z. B. Wundrand. Auch in den Kulturen weisen die Zellen eine gewisse Polarität auf (die Orientierung der Mitosen, die Richtungsbeziehung der Zellen). Auf Grund hiervon kann die obere Fläche und die untere Fläche einer Kultur wahrscheinlich nicht als Grenzzone in diesem Sinne angesehen werden (Zellkulturen wachsen fast nur zweidimensional).

Die Zellen, die sich in der äußeren Randzone befinden, sind infolge

der verschiedenartigen Kräfte, denen sie unterworfen sind, am wenigsten in einem Gleichgewichtszustande. Die Zellen dagegen, die auf allen Seiten von anderen Zellen *der gleichen Art* umgeben sind, und mit denen sie in protoplasmatischer Verbindung stehen, sind in einem gewissen homogenen chemischen und physikalischen Gleichgewicht. Die peripheren Zellen oder Zellen in einem Grenzfeld sind gewissen andersgearteten Einflüssen unterworfen (Diffusionsmöglichkeit von Protoplasma zu Protoplasma; von Protoplasma zur zellfreien Umgebung, von Protoplasma einer bestimmten chemischen Beschaffenheit zu dem einer anderen). Die Polarität der Zellen, die sich in einem Grenzfeld befinden, erschwert in diesem Sinne noch ihre Lage. Das bezieht sich namentlich auf die Blockierung der cytoplasmatischen Stoffe, die polar gerichtet sind und die nur sehr schwer von Protoplasma in das zellfreie Medium, resp. in das Protoplasma einer Zelle mit einer anderen chemischen Beschaffenheit diffundieren. Ferner verhindert die Polarität ein Zurückströmen dieser Stoffe. Hierbei sind namentlich die angenommenen Prinzipien gemeint, auf deren Bedeutung für die Zellteilung wir schon vielfach hingewiesen und die wir unter der Bezeichnung „Desmone“³ zusammengefaßt haben.

Diese eben aufgezählten, in einem Grenzfeld zahlreich zusammenwirkenden Faktoren stellen einen adäquaten Reiz dar, um Zellteilung auszulösen. Wir sind geneigt, dem Grenzfeldzustand eine große Bedeutung für die Auslösung der Zellteilung zuzuschreiben. Die Zellen, die sich in einem solchen Felde befinden, sind nicht im Gleichgewicht untereinander. Nur die Zellen, die von allen Seiten von anderen gleichartigen Zellen umgeben sind und mit welchen sie in einer mehr oder weniger syncytialen Verbindung stehen, befinden sich in einem gewissen chemischen Austausch und Gleichgewicht.

Zusammenfassung.

1. Reinkulturen, die sich in latentem Leben befinden, regenerieren nach Verletzung.

2. Die Geschwindigkeit, mit der eine Wundheilung in solchen Kulturen vor sich geht, kann gemessen werden und ist umgekehrt proportional dem Alter der Kultur.

3. Es ist gefunden, daß die Wucherung nur an den freien Rändern einer Kultur vor sich geht, unabhängig davon, ob die Ernährungsbedingungen gut oder schlecht sind.

4. Die Anzahl von Mitosen in einem Wundrande ist ebenso groß wie die Zahl der Mitosen in der äußeren Randzone der Kultur und ist unabhängig von ihrem Alter und Wachstumsgeschwindigkeit.

5. Die Entfernung von hemmenden Stoffwechselprodukten durch die Entfernung eines kleinen Stückchens des Gewebes spielt als wachstumsauslösender Faktor praktisch keine Rolle.

6. Die Geschwindigkeit des regenerativen Wachstums ist gegenüber dem der Kultur beschleunigt.

7. Beim Anlegen von Wunden entstehen wachstumsfördernde Stoffe, von denen vermutet wird, daß sie als Wachstumsbeschleuniger dienen.

8. Diese Beobachtung wird dadurch unterstützt, daß Kulturen, denen mehrmals nacheinander Wunden gesetzt wurden, im ganzen bedeutend schneller als die unversehrten Vergleichskulturen wachsen.

9. Es wurde gefunden, daß das Grenzfeld (Übergang von Zellen zu einem zellfreien Medium oder zu Zellen eines anderen Typs) der wichtigste Faktor für die Auslösung der Zellteilung ist.

10. Bei Anlegung einer Wunde in einer Zellkolonie entsteht eine Vergrößerung der wachsenden Randzone. Die Ausheilung täuscht eine Wachstumsbeschleunigung vor, die nicht wirklich ist. Die Regenerationsgeschwindigkeit ist dieselbe wie die Wachstumsgeschwindigkeit der Kultur selbst in dem gegebenen Augenblick.

11. Diese Tatsache erklärt die Wachstumsregelung, die sich in der Kultur dadurch zu erkennen gibt, daß die jungen regenerierenden Zellen der Sektorwunde einer Kolonie von alten Zellen nicht über die regelmäßige kreisrunde Peripherie der Kolonie hinauswachsen.

12. Die regenerierenden Zellen in einer Kolonie von alten vakuolierten Zellen stechen stark gegen diese ab; sie sehen frisch und schlank aus und haben keine Vakuolen und Körnchen. Mit dem Ende der Wundheilung nehmen die jungen Zellen dasselbe Aussehen wie die alten Zellen an, aus denen die Kultur zusammengesetzt war.

Schrifttum.

- ¹ Fischer, A.: Regeneration, Cytologia, Bd. 1, S. 217. 1930. — ² Fischer, A. u. R. C. Parker: Dauerzüchtung in vitro ohne Wachstumsbeschleunigung. Arch. exper. Zellforschg 8, 325 (1929). — ³ Fischer, A.: Gewebezüchtung. München 1930. — Fischer, A. u. H. Laser: Technik der Gewebezüchtung. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, S. 637, 1927 u. Abt. V, S. 675, 1930. — ⁴ Fischer, A. u. R. C. Parker: The occurrence of mitoses in normal and malignant tissues in vitro. Brit. J. exper. Path. 10, 312 (1929). — ⁵ Robertson, T. B.: The chemical basis of growth and senescence. Philadelphia and London 1923. — ⁶ Carrel, A. u. A. H. Ebeling: Tréphones leucocytaires et leur origine. C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1266 (1923). — ⁷ Langhans: Verh. dtsch. zool. Ges. Frankfurt a. M. 282 (1909). — ⁸ Bail, O.: Ergebnisse experimenteller Populationsforschung. Z. Immun.forschg 60, 88 (1929). — ⁹ Meller, R.: Über den Verlauf des Wachstums bei Bacillus (Protus) bulgaris in seiner Abhängigkeit von einigen Stoffwechselprodukten. Zbl. Bakter. II 64, 1 (1925). — ¹⁰ Kornfeld: Über den Zellteilungsrythmus und seine Regelung. Arch. Entw.mechan. 50, 526 (1922). — ¹¹ Fischer, A.: Sur les principes des croissances humurales et solitaires, Tréphones et desmones. Acta path. scand. (Kopenh.) 7, 1 (1925). — ¹² Przibram, H.: Tierische Regeneration als Wachstumsbeschleunigung. Arch. Entw.mechan. 45, 1 (1919). — Wachstumsmessungen an Sphodromantis bioculata Burm. Arch. Entw.mechan. 43, 1 (1917). — ¹³ Hertwig, R.: Zit. nach Handbuch der mikroskopischen Anatomie, herausgeg. von W. v. Möllendorff, Bd. 1, 2. Teil, S. 517, 1929. — ¹⁴ Canti, R. G. u. G. F. Spear: The effect of Gamma irradiation in cell division in tissue culture in vitro. Proc. roy. Soc. 105, 93 (1929). — ¹⁵ Laser, H. u. L. Halberstaedter: Radiosensibilität normaler und bösartiger Gewebe in vitro. Z. Krebsforschg 29, 411 (1929). — ¹⁶ Gurwitsch, A.: Das Problem der Zellteilung. Berlin 1926.

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Erismannschen Krankenhauses
in Leningrad [Prosektor: Prof. G. Schorr].)

Zur Frage der knotigen, sogenannten „abscedierenden“ Tuberkulose der Leber.

Von

Dr. M. B. Ariel.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. Mai 1930.)

Die Leber gehört zu den Organen, die sehr häufig in Fällen von Miliartuberkulose Sitz tuberkulöser Veränderungen ist, bedeutend seltener wird sie bei der chronischen Lungen- und Darmtuberkulose in Mitleiden-schaft gezogen (die Dissemination erfolgt in solchen Fällen durch die Pfortader). Äußerst selten aber findet man eine chronische Lebertuberkulose, die in Form von so großen Knoten auftritt, daß zuweilen makroskopisch sogar eine Geschwulst angenommen wird (*Orth, Simmonds, Maximovitsch, Sheldon, Krause, Lodyshenskaja, E. Fraenkel* u. a. Das ältere Schrifttum siehe bei *Pertik* und *Lotheissen*).

Fälle von solcher großknotiger Tuberkulose der Leber werden klinisch meist nicht diagnostiziert und sogar bei der Sektion erweist sich die Differentialdiagnose zuweilen sehr schwierig, besonders in den Fällen, die mit Vereiterung einhergehen. Im Fall von *Fraenkel* konnte während der Operation die Diagnose auf Grund des makroskopischen Bildes nicht gestellt werden, im Fall von *Lodyshenskaja* wurde sogar noch bei der Sektion der Verdacht auf Sarkom ausgesprochen. Auch die mikroskopische Untersuchung führt nicht immer leicht zum Ziel, da Fälle von Tuberkulose in Vergesellschaftung mit gummöser Syphilis der Leber beschrieben worden sind (*Fischer*).

Ein besonders wertvolles diagnostisches Kennzeichen ist natürlich die Anwesenheit von Tuberkelbacillen in den Schnitten. Doch werden Tuberkelbacillen gerade in Fällen von großknotiger Tuberkulose nur äußerst selten gefunden. Daher kann nur durch die Gegenüberstellung des Sektionsbefundes und der mikroskopischen Untersuchung in schwierigen Fällen die eigentliche Natur der Krankheit aufgedeckt werden.

Der vorliegenden Mitteilung liegen zwei Fälle von großknotiger „abscedierender“ Tuberkulose der Leber zugrunde, deren Beschreibung

insofern Beachtung verdient, da einerseits die Zahl der bisher veröffentlichten Fälle nicht groß ist, anderseits Fehldiagnosen gerade in diesen Fällen äußerst häufig sind.

Fall 1. Die Kranke L., 38 Jahre alt. Erkrankte vor 4 Jahren. Es wurde Gelbsucht beobachtet. In der letzten Zeit zunehmende Schwäche, Schmerzen im Leibe, Durchfall, Schweißausbrüche, anfallsweise auftretender Schüttelfrost, meist abends mit nachfolgender Temperatursteigerung.

Im Epigastrium ließ sich eine Geschwulst in Form eines schmerzhaften derben Stranges durchfühlen.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi. Peritonitis.

Anatomischer Befund (Sektion Nr. 499/1929 Prof. G. Schorr): *Stark vorgeschrittene*

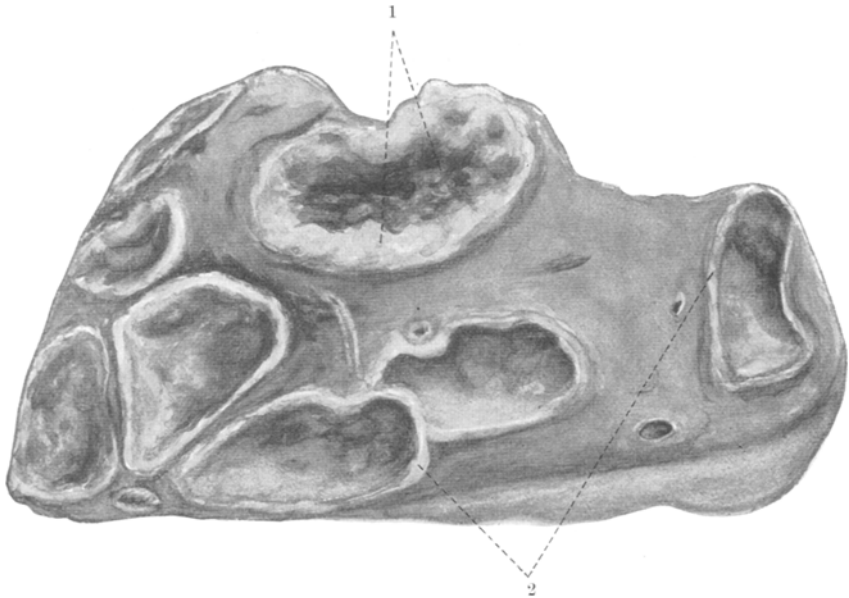


Abb. 1. Leber mit zahlreichen Höhlen auf dem Querschnitt. 1. Caseöse Massen. 2. Weiße, derbe Kapsel (Fall 1).

Abmagerung. Serös eitrige exsudative Peritonitis. Unbedeutende Transsudate in der Pleurahöhle und im Herzbeutel. Traktionsdivertikel der Speiseröhre. Verkalkter tuberkulöser Herd in den Lymphknoten des Mediastinums. Herde produktiver Tuberkulose in den Oberlappen beider Lungen. Verkäste tuberkulöse Lymphknoten im retroperitonealen Bindegewebe, im kleinen Netze und Mesenterium. Zahlreiche tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms. Zahlreiche eitrig zerfallende, verkäste Herde in der Leber. Chronische produktive Pankreatitis. Schleimig-atrophischer Katarrh des Magens und des Darmes.

Die Leber selbst höckerig. Durch die Kapsel schimmern zahlreiche über beide Leberlappen verstreute Knoten von Haselnuß bis Walnußgröße durch. Ein Teil der Knoten liegt an der inneren Fläche, ein Teil am freien Rand der Leber. Die Oberfläche der Knoten von weißlich gelber Farbe, ein Teil weist ein leicht eingefallenes Zentrum auf. Beim Durchschnitt der Leber treten zahlreiche Höhlen (Abb. 1), die von krümeligem Eiter angefüllt sind, zutage. Diese Höhlen sind teilweise rund, teilweise eiförmig, ein Teil erreicht die freie Oberfläche der Leber, sich

über dieselbe in Form der oben beschriebenen Knoten erhebend. Die größeren dieser Höhlen haben einen Durchmesser von 7–10 cm, die kleineren sind erbsengroß. Alle Höhlen sind von einer deutlich sichtbaren Wand umschlossen, die aus weißem derbem Gewebe gebildet wird. Die innere Oberfläche der Höhlen ist uneben und von gelblich grünen käsigen Massen bedeckt. In den zwischen diesen Höhlen gelegenen Gebieten läßt sich eine nicht sehr deutlich ausgesprochene Muskatzeichnung des Lebergewebes beobachten.

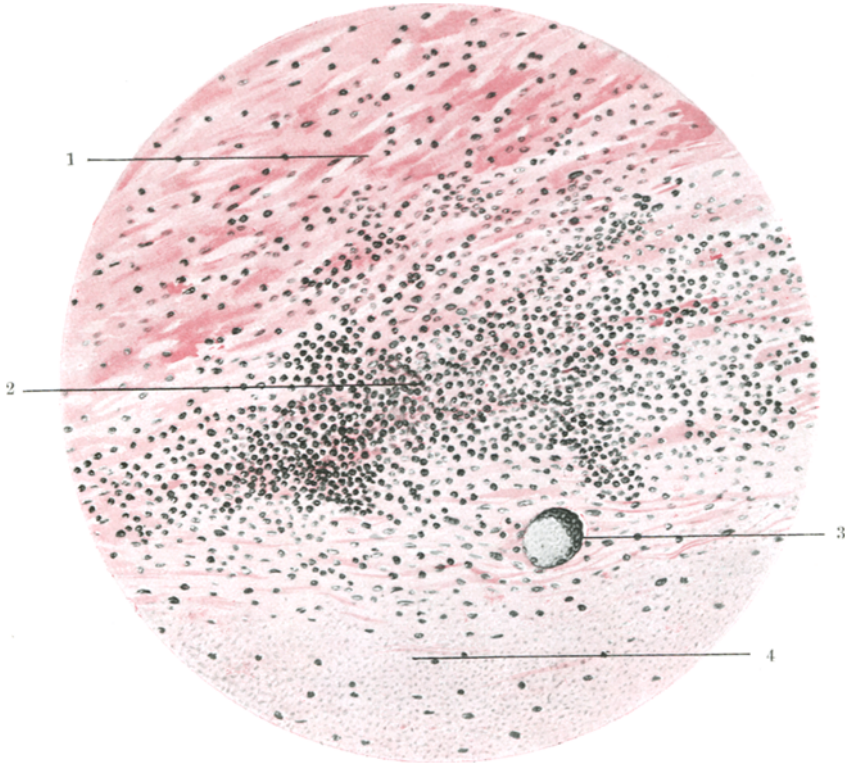


Abb. 2. Fall 1. 1. Kollagene Bindegewebe. 2. Granulationsgewebe mit zahlreichen Lymphocyten. 3. Riesenzelle. 4. Strukturlose caseöse Massen mit Chromatinschollen (Zeiß Ok. 5mal. Ob. D. van Gieson).

Einzelne Platten aus diesen Höhlenwänden mit dem anliegenden Lebergewebe wurden zur histologischen Untersuchung ausgeschnitten. Auch die periaortalen Lymphknoten wurden einer Untersuchung unterzogen.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* ließ sich feststellen, daß die Wand der Abscesse aus derbem faserigen Bindegewebe besteht, welches eine Art Kapsel bildet. An einigen Stellen dieser Kapsel liegen isolierte Knötchen, die sich aus einem verkästen Zentrum, welches von einem Kranz epithelioider Zellen umgeben ist, zusammensetzen. Innerhalb der Kapsel liegt eine Schicht von Granulationsgewebe, welches hauptsächlich aus Lymph- und epitheloiden Zellen besteht. Zwischen den Bestandteilen des Granulationsgewebes, welches den käsigen Massen anliegt, sind *Langhanssche Riesenzellen* zu sehen (Abb. 2). Die strukturlose caseöse Masse ist

reich an pyknotischen Kernen und Chromatinschollen von unregelmäßiger Form. In der Richtung zum Zentrum der Höhle trifft man in den käsigen Massen immer seltener auf Elemente des Kernzerfalls. In den caseösen Massen lassen sich bei der Färbung nach *van Gieson* nur vereinzelte kollagene Fasern nachweisen. Bei der Silberimprägnation nach *Foot* tritt in denselben ein verwickelter faseriger Bau zutage, der eine gewisse Gesetzmäßigkeit aufweist. In den käsigen Massen sind grobmaschige Netze, die aus schwarzen Fasern gebildet sind, zu sehen, die zum Teil die Gitterfasernstruktur des normalen Lebergewebes beibehalten haben, teilweise erinnert die Struktur an ein Netz Gitterfasern um die in Längs- und Querrichtung durchschnittenen Gefäße. An anderen Stellen ist eine Neigung der

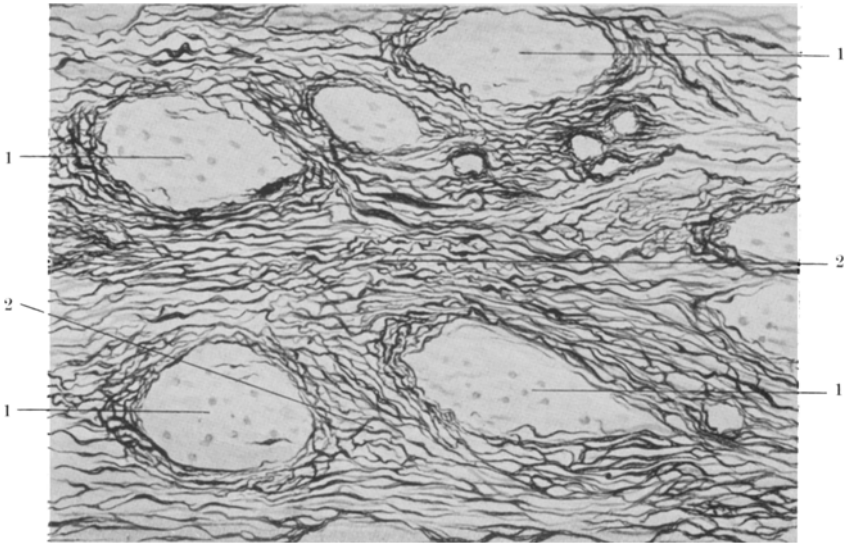


Abb. 3. Fall 1. Strukturlose Zentren. 2. Gitterfasern (Zeiß Ok. 10mal. Ob. 8. Silberimprägnation nach *Foot*. Nachfärbung mit Alaun-Carmin).

Fasern, sich konzentrisch um ein strukturloses Zentrum zu gruppieren, nachweisbar, wobei die gröberen Fasern an der Peripherie liegen (Abb. 3). Zwischen diesen einzelnen Gebilden verlaufen die Fasern zum Teil in den verschiedensten Richtungen, zum Teil schließen sie sich in parallelen Reihen zu Bündeln zusammen, zum Teil bilden sie ein feinmaschiges Netz.

Zwischen den Zellen des Granulationsgewebes liegen bedeutende Mengen von Fasern, die zu einem Reticulum angeordnet sind. Je näher zur Kapsel, um so größer ist die Zahl der Fasern, die nach der Imprägnation eine bräunliche Farbe annehmen. An dieser Stelle weisen die Fasern ebenfalls Neigung auf, sich zu parallel verlaufenden Strängen anzuordnen. Die Teile des Lebergewebes, die unmittelbar der Kapsel anliegen, sind abgeflacht. Zwischen ihnen liegen in bedeutender Anzahl kleine Gallengänge und bindegewebige Zellen. Die Capillare der Leber sind erweitert.

Das Zwischenbindegewebe ist verdickt, stellenweise von Lymphzellen durchsetzt. Im Lebergewebe sind hier und da miliare Knötchen mit zum Teil verkästem Zentrum verstreut. In den *periaortalen Lymphknoten* große verkäste, von derbem

faserigem Bindegewebe umgebene Herde. Zwischen diesen Herden liegen große Mengen typischer, zahlreiche Riesenzellen enthaltende Knötchen.

Bei der Färbung der Leberschnitte nach *Ziehl-Neelsen* wurden keine Tuberkelbacillen gefunden.

Fall 2. Der Kranke S., 62 Jahre alt, wurde vor 13 Jahren angeblich wegen Magenkrebs operiert. In der letzten Zeit häufig Fieber, Gelbfärbung der Haut und der Skleren, Durchfall, Schmerzen im Leibe, hauptsächlich in der Lebergegend. Der zarte Leberrand ist der Palpation zugänglich.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi, peritonei et hepatis.

Anatomischer Befund (Sektion Nr. 585/1929 Dr. W. Zinserling): Narben und Verwachsungen im Oberbauch als Folge der Operation am Magen (Gastroenteroanastomose, Magenresektion [?] und Entfernung der Gallenblase [?]). Narben und Schrumpfung des Magens im Bereich der Curvatura minor und des Pylorus. Bedeutende Pylorusstenose. Ein Pigmentstein im D. choledochus unweit der Papilla Vateri, eine Fistel, die den D. choledochus mit dem Duodenum vereinigt. Gallenwege erweitert. Tuberkulöse Eiterherde im rechten Leberlappen. Ein abgegrenzter rechtsseitiger subdiaphragmaler Absceß. Eiterige tuberkulöse Peritonitis. Unbedeutende Narben in der rechten Lungenspitze und Verwachsung der Lunge mit der parietalen Pleura. Unbedeutende Hyperplasie der Milzpulpa. Degeneration der Nieren und interstitielle herdförmige, produktive Nephritis. Unbedeutende Erweiterung der Hirnkammern und Hyperämie der Hirnsubstanz. Bedeutende Abmagerung und Atrophie der Skelettmuskulatur.

Aus dem Sektionsprotokoll: In der Bauchhöhle etwa 1000 g trüber grünlich-gelber Flüssigkeit. Das parietale Bauchfell hyperämisch. Auf der Serosa des Gekröses und dem Dünndarm eine gleichmäßige Aussaat von grauen Knötchen. Die Leber von derben Verwachsungen umgeben. Bei der Loslösung der Leber aus ihren Verwachsungen wird eine Höhle, die zwischen der Oberfläche der Leber und dem Zwerchfell gelegen war, sichtbar. Die Höhle von einer derben weißlichen Wand umgeben, von gelblichem Eiter angefüllt. Die Wände sind von einem Belag bedeckt. Die Höhle setzt sich zum Teil auf die untere Oberfläche des rechten Leberlappens fort. Auf dem Durchschnitt des rechten Leberlappens wurde eine etwa faustgroße Höhle, die von dickflüssigem, schleimigem, grünlichem Eiter angefüllt und in derbes Gewebe eingeschlossen war, entdeckt. An ihrer Oberfläche lagen stellenweise lockere gelbe Massen. Neben dieser Höhle mehrere untereinander in Verbindung stehende etwa walnußgroße, flüssigen Eiter enthaltende Höhlen. Zwei Höhlen reichten bis an die Serosa der Leber heran, sich über die untere Oberfläche der Leber in Form von gelblichen Höckern erhebend. Im Darm keine tuberkulösen Geschwüre nachweisbar.

Die *periaortalen Lymphknoten* leicht vergrößert, unverändert.

Gekröselymphknoten o. B.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* ließ sich feststellen, daß die Wand der großen Höhle im rechten Leberlappen aus derbem fibrösem Bindegewebe besteht, welches eine breite Kapsel aus parallel verlaufenden kollagenen Fasern bildet. Zwischen den bindegewebigen Teilen der Kapsel sind vereinzelte Gallenwege nachweisbar. Der inneren Schicht liegt Granulationsgewebe mit einer großen Anzahl von *Langhansschen* Riesenzellen, epithelioiden Zellen und Lymphzellen an. In den verkästen Massen große Mengen von Kernzerfallelementen. In den kleineren Abscessen derselbe Befund. Im Lebergewebe, welches der Kapsel anliegt, sind die Leberzellen zusammengedrückt und atrophiert. In den übrigen Gebieten Erweiterung der Capillare und atrophische Veränderungen in der Mitte der Läppchen.

Das Zwischenbindegewebe ist verdickt, stellenweise von Lymphzellen durchsetzt. Im Lebergewebe vereinzelte lymphoide Knötchen. Bei der Färbung nach

van Gieson treten in den käsigen Massen große Mengen kollagener Fasern zutage. Bei der Silberimprägnation nach *Foot* weisen die argyrophilen Fasern zwischen den Zellen des Granulationsgewebes, je näher sie der Kapsel anliegen, Neigung auf, sich zu parallel verlaufenden Bündeln zusammenzuschließen. In den käsigen Massen treten bei dieser Färbung landkartenartige Gebiete verschiedener Größe von blau-grauer Farbe zutage (Nachfärbung mit Hämatoxylin), die meistens keine

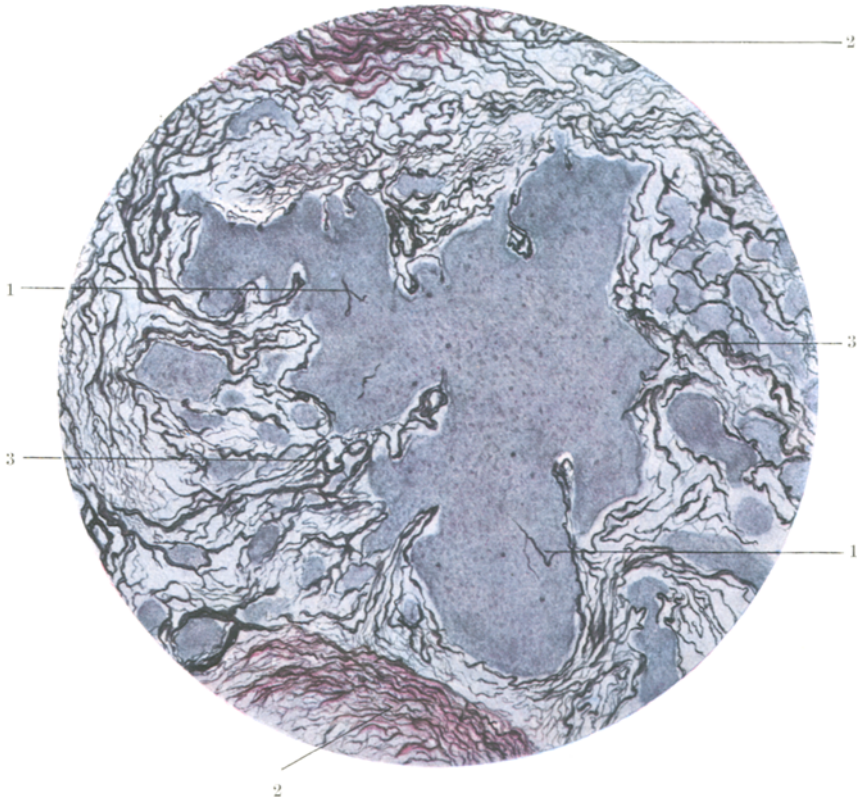


Abb. 4. Fall 2. Landkartenartige Gebiete mit 1. Faserfragmente. 2. Kollagene Fasern. 3. Gitterfasern (Zeiß Ok. 10mal Ob. 8 Silberimprägnation nach *Foot*. Nachfärbung mit Hämatoxylin).

Fasern enthalten. Nur in einer gewissen Anzahl dieser Gebiete sind Bruchstücke solcher Fasern nachweisbar. Zwischen diesen Gebieten dagegen ist die Zahl solcher Fasern sehr groß. Stellenweise liegen sie in parallelen Bündeln konzentrisch um die nekrotischen Herde, an anderen Stellen bilden sie ein dichtes feinmaschiges Netz von zahlreichen kollagenen Fasern durchsetzt (Abb. 4).

Bei der Färbung der Leberschnitte nach *Ziehl-Neelsen* wurden keine Tuberkelbacillen nachgewiesen, doch konnten wir aus dem Eiter bakteriologisch eine Tuberkelbacillenkultur züchten (Dr. A. *Doroschenko*).

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab in der linken Lunge unbedeutende Narben und einen verkästen pneumonischen Herd, der eine geringe Menge von Tuberkelbacillen aufwies. Im parietalen Bauchfell und am

Gekröse zahlreiche Knötchen, vorzugsweise produktiven Charakters. In den periaortalen und mesenterialen Lymphknoten eine geringe Anzahl von Tuberkel. In der Magenwand fallen die Entwicklung von fibrösem Gewebe, Hypertrophie der Muskeln und unbedeutende Anhäufungen von Lymphocyten auf.

Somit können beide der hier beschriebenen Fälle auf Grund der makro- und mikroskopischen Befunde der großknotigen Form der „abscedierenden“ Lebertuberkulose zugezählt werden, entsprechend den Fällen von *Simmonds*, *Maximovitch*, *Sheldon* u. a.

Im ersten unserer Fälle erinnerten die Knoten von der Oberfläche der Leber aus betrachtet, an Krebsmetastasen, doch auf dem Durchschnitt erwies es sich, daß es sich um Höhlen, die von verkästen Wänden umschlossen waren, handelte. Im zweiten Fall wurden ebenfalls Abscesse mit den charakteristischen verkästen Wänden beobachtet. Da noch andere tuberkulöse Veränderungen vorlagen, gelang es makroskopisch sofort, die Erscheinungen in der Leber als tuberkulös zu erkennen: im ersten Fall lagen Tuberkulose des Darms und der periaortalen Lymphknoten, im zweiten Fall disseminierte Tuberkulose des Bauchfells vor.

Die *histologische Untersuchung* bestätigte vollauf die makroskopische Diagnose. In beiden beschriebenen Fällen war der morphologische Bau der Teile des bindegewebigen Granulationsgewebes und deren Beziehungen zueinander äußerst charakteristisch. Die Granulome bestanden vorzugsweise aus epithelioiden und lymphoiden Zellen und enthielten große Mengen *Langhansscher* Riesenzellen, während Plasmazellen so gut wie gar keinen Anteil am Aufbau dieser Granulome nahmen (Abb. 2). Die hier angeführten charakteristischen Merkmale des Granulationsgewebes gestatten es in beiden Fällen, die Möglichkeiten eines Gummas vollkommen auszuschließen, das ist aber gerade das Krankheitsbild, welches am ehesten in solchen Fällen zu Fehldiagnosen führt. Doch auch in typischen Fällen ist die Möglichkeit einer Verbindung von Syphilis und Tuberkulose stets im Auge zu behalten (s. den Fall *Fischer*).

Kaufmann hält den Tuberkulosebacillennachweis für durchaus nötig, um in Fällen von knotiger Lebertuberkulose die Diagnose einwandfrei zu stellen. Doch nach *Brütt* wurden auf Grund der aus dem Schrifttum zusammengestellten Statistik Tuberkelbacillen nur in 22% der Fälle von knotiger Lebertuberkulose gefunden. In den beiden von uns hier mitgeteilten Fällen konnten Tuberkelbacillen bakterioskopisch ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Im Fall von *Lodyschenskaja* konnten die Tuberkelbacillen erst nach Bearbeitung der Lebergewebe mit der Antiforminmethode entdeckt werden. Die sicherste Methode, die Anwesenheit von Tuberkelbacillen festzustellen, ist die Ansetzung einer Kultur aus den käsigen Massen, wie das uns der 2. Fall gezeigt hatte.

Erwähnenswert ist der Versuch von *Coronini*, die Methode von *Bielschowsky-Maresch* für die Differentialdiagnose zwischen Syphilis und Tuberkulose zu verwenden. Nach *Coronini* bleiben in frischen

käsigen Nekrosen bei der Tuberkulose Gitterfasern erhalten und weisen denselben Bau auf, wie er ihnen unter normalen Verhältnissen eigen ist. Die Widerstandsfähigkeit der Gitterfasern in käsigen Herden bei der Tuberkulose wurde schon von *Huebschmann* hervorgehoben, der darauf hinwies, daß bei der Tuberkulose in der Mehrzahl der Fälle auf die Exsudation die Verkäsung folgt, an die sich erst später die produktive Reaktion in Form des tuberkulösen Granuloms anschließt. Dieser letzte Umstand ist ebenfalls sehr wichtig für die Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und Syphilis; bei dieser liegen gerade entgegengesetzte Verhältnisse vor, und zwar folgt bei der Syphilis sofort auf die Exsudation die produktive Phase mit Verödung der Gefäße, während die Verkäsungsnekrose erst später im Stadium der ausgesprochenen bindegewebigen Umwandlung auftritt (*Lubarsch*). Daher sind die Gummata schon in ihren Frühstadien von einem dicken Fasernetz durchsetzt und die Struktur des Organs ist entweder schwer oder überhaupt nicht mehr zu erkennen (*Coronini*). Die Imprägnationsmethode verliert bedeutend an differentialdiagnostischem Wert angesichts dessen, daß der Unterschied zwischen Syphilis und Tuberkulose nicht deutlich zutage tritt. Möglicherweise läßt sich durch diesen Umstand das Fehlen in unserem zweiten Falle der strukturellen Verhältnisse, die die Gitterfasern im normalen Lebergewebe aufweisen, erklären (s. *Maresch, Smidt, Schumkow-Trubin, Plenk*). Wenn also die Methode der Silberimprägnation nur wenig zur Differentialdiagnose beiträgt, so ist doch für die Bewertung des tuberkulösen Prozesses an sich diese Methode sehr gut verwendbar, da sie Rückschlüsse auf den Charakter und Verlauf dieser Krankheit ermöglicht.

Bei der Bearbeitung nach *Foot* wurde ein gewisser Unterschied in der Struktur der Fasern in beiden von uns beschriebenen Fällen entdeckt. Im ersten Fall fanden wir im käsigen Zentrum diese Fasern so angeordnet, wie man das in den miliaren Knötchen beobachtet, in welchen die Fasern sich konzentrisch um das strukturlose Zentrum anordnen (Abb. 3). Auf Grund dieses Befundes muß man annehmen, daß im gegebenen Fall eine sekundäre käsige Nekrose sich in einem ehemaligen Granulom entwickelt hat. Das Gitterfasernstroma blieb inmitten der käsigen Massen als der widerstandsfähigste Teil des Granuloms unbeschädigt und zeugte von der hier stattgefundenen produktiven Reaktion.

Andere Verhältnisse lagen augenscheinlich im zweiten Fall vor, in dem die eitrige Einschmelzung des Gewebes im Vordergrund stand, wobei die Struktur der Fasern, so wie sie im ersten Fall beschrieben wurde, hier nicht nachzuweisen war. In den eitrigen Massen (landkartenförmige Gebiete von blau-grauer Farbe (Abb. 4) fehlen die Fasern fast gänzlich. Nur stellenweise lassen sich blasse Bruchstücke derselben entdecken. Im Schrifttum sind ebenfalls Hinweise darauf vorhanden,

daß die der Koagulations (käsigen)-Nekrose gegenüber widerstandsfähiger Gitterfasern in Fällen von Verflüssigungstod zugrunde gehen (*Zurhelle, Coronini, Huebschmann*).

In unseren beiden Fällen ist ein allmählicher Übergang der argyrophilen Fasern in kollagene nachweisbar, und zwar sowohl derjenigen, die inmitten der verkästen Massen liegen, als auch derjenigen, die zwischen den Bestandteilen des Granulationsgewebes, besonders in den Schichten, die der Kapsel anliegen, gelegen sind.

Zum Schluß möchten wir noch darauf hinweisen, daß beide beschriebene Fälle augenscheinlich der sekundären Tuberkulose zuzuzählen sind, da die primäre Tuberkulose der Leber nur in Fällen von angeborener Tuberkulose im frühen Kindesalter vorkommt (*Huebschmann*). Daher ist es ausgeschlossen, den Fall von *Orth*, der allerdings noch im vorigen Jahrhundert beschrieben worden ist, der primären Tuberkulose zuzuzählen (s. *Fraenkel*). Dasselbe gilt auch vom Fall *Maximowitsch*. In diesem Fall wurden multiple Leberabscesse bei einer 55jährigen Frau gefunden, doch fehlen weitere genauere Angaben des makro- und mikroskopischen Befundes, daher können wir uns kein Urteil über die Entstehung dieser tuberkulösen Herde erlauben.

Die Infektion in den von uns beschriebenen Fällen, wie übrigens auch in allen Fällen von isolierter Tuberkulose einzelner Organe, kam auf dem Blutwege zustande, wobei im ersten Fall die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß die Infektion in die Leber durch die Pfortader hineingetragen wurde.

Schrifttum.

- Brütt*: Beitr. klin. Chir. 118, 455 (1920). — *Coronini*: Virchows Arch. 274 (1929). — *Fischer, W.*: Virchows Arch. 188, 21. — *Fraenkel, E.*: Z. Tbk. 27, 147 (1917). — *Huebschmann*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin 1928. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, S. 731. Berlin 1922. — *Krause*: Berl. klin. Wschr. 1912, Nr 15, 677. — *Lotheisen*: Beitr. klin. Chir. 81 (1912). — *Lodyshenskaja-Gazencer*: Trudy ob-wa patologow St. Petersburg 1911/12. — *Lubarsch: Aschoffs* Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 1, Entzündungen. — *Maresch, K.*: Zbl. Path. 16 (1905). — *Maximowitsch*: Zbl. Chir. 1927, Nr 36. — *Orth*: Virchows Arch. 66 u. 188. — *Pertik*: Erg. Path. 1902, 11 Abb. — *Plenk*: Erg. Anat. 127. — *Schumkov-Trubin*: Anat. Anz. 35 (1909). — *Sheldon*: Lancet 1927, Nr 5, 1345. — *Simmonds*: Zbl. Path. 9 (1898). — *Smidt*: Beitr. path. Anat. 42 (1907). — *Zurhelle*: Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr 22, 724.

(Aus dem anatomisch-pathologischen Institut der Universität Lwów.)

Zur pathologischen Anatomie der isolierten Darmlymphogranulomatose.

Von

Prof. Dr. W. Nowicki.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Juni 1930.)

Das außerordentlich reiche, die Lymphogranulomatose betreffende Schrifttum, besonders des letzten Jahrzehnts, hat unsere Kenntnisse über diese jedenfalls beachtenswerte Krankheit bedeutend erweitert. Diese Kenntnis betrifft hauptsächlich seine Anatomie und Histologie. Es zeigt sich, daß die Lymphogranulomatose unter sehr verschiedenen anatomischen Bildern auftritt, so daß man mit Recht behaupten kann, daß sie zu Erkrankungen von einer außerordentlich großen Mannigfaltigkeit der Erscheinungen und Veränderungen gehört. Die bei der Granulomatose festgestellten gewächsartigen Veränderungen entsprechen in der Tat ziemlich oft bösartigen Erkrankungen. In dem Sektionsmaterial des hiesigen Institutes beobachteten wir knotenartige und infiltrative Formen der Lymphogranulomatose, die nicht selten mit bedeutender Zerstörung der Umgebung, wie z. B. Durchbrechung des Brustbeins, Zerstörung der Wirbelknochen, fast der ganzen Lunge usw. verbunden war. Es zeigt sich, daß Lymphogranulomatose auch hinsichtlich der histologischen Struktur bedeutende Abweichungen vom klassischen, noch von *C. Sternberg* und *Paltau* beschriebenen Bild aufweisen kann. Besonders machen die Arbeiten der letzten Jahre auf gar nicht selten vorkommende Fälle histologisch atypischer Granulomatose aufmerksam (neuestens *Abrikossoff* u. a.).

Im Gegensatz zur Erweiterung der Kenntnisse über die Anatomie und Histologie der Lymphogranulomatose ist ihre Entstehungsweise und besonders Ursache weiterhin unaufgedeckt, trotz zahlreicher, hauptsächlich experimenteller Untersuchungen.

Unter den bis jetzt veröffentlichten Lymphogranulomatosefällen rufen die Fälle von isolierter, d. h. ganz oder fast ganz auf ein Organ beschränkter Granulomatose besondere Beachtung hervor, und zwar nicht so sehr vom anatomischen, als vom klinischen Standpunkt; diese

Fälle bilden auch Beiträge zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Entstehung dieser Erkrankung. In letzter Zeit kommen in der Literatur immer öfters Fälle von isolierter Lymphogranulomatose, und zwar am häufigsten des Verdauungstraktus, vor. Man muß jedoch hervorheben, daß die ausschließlich auf dieses Organ beschränkten Fälle jedenfalls zu Seltenheiten gehören. In letzter Zeit haben *Kückens* einen Fall von Lymphogranulomatose der Mamma, *Blatt, P.* und *A.* der Prostata und der Harnblase, *Kaufmann* der Milz usw. beschrieben. *Schlagenhauser* hat, wie bekannt, noch im Jahre 1913 auf die Lokalisation der Lymphogranulomatose auch im Verdauungstraktus hingewiesen. Seither wurden über 40 Fälle der Erkrankungen dieses Organes veröffentlicht. Es sind dies Fälle, in denen die Erkrankung höchstwahrscheinlich ursprünglich im Verdauungstraktus lokalisiert war, also Fälle, in welchen man die granulomatösen Veränderungen ausschließlich oder fast ausschließlich im Verdauungstraktus feststellen konnte. Außerdem gehören hier auch die Fälle, wo Lymphogranulomatose neben anderen Organen auch im Verdauungstraktus auftrat. Der Hauptteil dieser Fälle wurde im letzten Jahrzehnt veröffentlicht. In einer umfangreichen, hauptsächlich Lymphogranulomatose des Verdauungstraktus berücksichtigenden Abhandlung teilt *Coronini* die dieses Organ betreffenden Fälle in folgende Gruppen ein: zur ersten gehören die Fälle von isolierter Lymphogranulomatose und zwar 1. des Magens (*Steindl, Neuber, Kan, Froboese*), 2. des Darmes (*Eberstadt, Catsaras und Georgontas, Partsch, Groot* Nr. 1, *Terplan und Wallesch, Pamperl und Terplan, Heilmann und Hatry, Bibl*), 3. des Magens und des Darmes (*Schlagenhauser* Nr. 1, *de Groot* Nr. 2). Andere Gruppen umfassen Fälle von Veränderung des Verdauungstraktus, sowie anderer Organe, mit mehr oder weniger bedeutenden Veränderungen, bald in einem, bald im anderen Abschnitt des Darmtraktes. Die Verfasserin hat 29 Fälle von Lymphogranulomatose des Verdauungstraktus zusammengestellt; dazu muß man noch Fälle folgender Verfasser hinzufügen: *Satta* (1921), *de Josselin de Jong* (1925), *Lange* (1925), *Redwitz* (1926), *Drope* (1926), *Behring* (1928), *Terplan* und *Mittelbach* (3 Fälle 1929), *Gödel* (1929), *Titu Vasilii* (3 Fälle 1929), *Nowicki* (1930), also zusammen 43 Fälle. Von den hinzugefügten Fällen entfallen 13 auf isolierte primäre Lymphogranulomatose des Darmschlauches, und zwar folgender Verfasser: *De Josselin de Jong* (Jejunum mit Perforation), *Lange* (Jejunum mit Perforation), *Drope* (Magen, Jejunum und Gekröselymphknoten), *Redwitz* (Magen), *Behring* (Jejunum?), *Terplan* und *Mittelbach* (2 Fälle Darm, 1 Fall Darm und Magen), *Gödel* (Dünndarm), *Vasilii* (1 Fall Magen, 1 Fall Magen und Duodenum, 1 Fall Duodenum), *Nowicki* (Ileum), — also zusammen mit den 14 Fällen von *Coronini* 27 Fälle von isolierter Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauches.

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß die Lymphogranulomatose des Verdauungstraktes am häufigsten im Dünndarm, dann im Magen

und Darm, am seltensten im Magen allein vorkommt. Die Zahl der Lymphogranulomatose des Darmschlauchs nimmt, wie im allgemeinen die Zahl der Lymphogranulomatose, überhaupt zu. *Lubarsch* weist in den Versuchen einer Statistik in den Jahren 1911—1914 0,4% Granulomatosefälle auf die Gesamtzahl der Sektionsfälle nach. In den Jahren 1915—1918 steigt dieses Prozent auf 1,01%. Im hiesigen Institut hatten wir in den Jahren 1920—1929, also innerhalb 10 Jahren, 0,21% von Granulomatose auf die Gesamtzahl der Sektionsfälle. Der höchste Hundertsatz fällt auf die Jahre 1923 und 1928. Im biopsisch untersuchten Material haben wir in demselben Zeitabschnitt in 0,59% Lymphogranulomatose festgestellt.

In der Folge gebe ich die Beschreibung des von mir untersuchten Sektionsfalles aus dem hiesigen anatomo-pathologischen Institut. Der Fall ist bemerkenswert nicht nur als ein Fall isolierter Lymphogranulomatose des Dünndarms, sondern auch als ein selten festgestellter Fall von Darmlymphogranulomatose, wo der primäre Ausgangspunkt des Krankheitsprozesses festgestellt werden konnte. Es handelt sich um einen 36jährigen Mann, Tagelöhner, der bereits in einem sehr schweren Zustand im Krankenhaus aufgenommen wurde, so daß man aus der Vorgeschichte keine sicheren Angaben erhalten konnte. Bei dem bereits fast im Todeskampf sich befindenden Kranken stellte man Ileus fest. Ein operativer Eingriff wurde infolge des allzu schlechten Zustandes des Kranken, der auch kurze Zeit darauf starb, nicht vorgenommen.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht (Prot. Nr. 924/28): 24 Stunden nach dem Tode.

Im Brustkorb nichts bemerkenswertes. In der Bauchhöhle bedeutender Meteorismus des Jejunum und Gastrektasie und Gastropiose bis auf zwei Finger unter dem Nabel. Zwischen den Darmschlingen eine gelbliche, etwas trübe seröse Flüssigkeit und ziemlich reiche Beläge frischen, fibrinös-eitrigen Exsudates.

Seitliches und Eingeweidebauchfell stark blutüberfüllt mit spärlichen Blutungen, trüb und mit fibrinös-eitrigem Belag überzogen. Von anderen Veränderungen nur Atrophie der Organe mäßigen Grades und allgemeine Blutarmut erwähnenswert.

Vor Herausnahme des Darmes im Gekröse dicht an einer Darmschlinge des Ileum eine kleine Öffnung mit nekrotischen Rändern bemerkbar. Die eingeführte Drahtsonde drang von hier in das Darmlumen fast auf 6 cm Länge hinein.

Der Dünndarm ist ungefähr in einer Entfernung von 2 m von der *Bauhini*-schen Klappe, auf einer Länge von etwa 15 cm, bedeutend geschrumpft und verengt, so daß man mit Schwierigkeit einen Bleistift hineinstecken kann. Das diesen verengten Darmabschnitt bedeckende Bauchfell etwas gleichförmig bindegewebig verdickt, auf eine Länge von etwa 8 cm mit dem Sigmoidum verwachsen. Nach Durchschneiden dieses stenosierten Darmabschnittes stellt man eine bis zu 1 cm reichende Verdickung seiner Wände, sowie teilweise Verwischung seiner Schichtenstruktur, also der Abgrenzungen zwischen der Schleim-, Unterschleimhaut und Muscularis fest. Die Schleim- und Unterschleimhaut erreichen auf dem Querschnitt eine Dicke von etwa 6 mm und sind aus einem weißlichen, gleichförmigen, nicht allzu widerstandsfähigen, streifenförmig in die Muscularis eindringenden Gewebe gebildet, die infolgedessen Risse aufweist. Die verdickten Häute bilden ziemlich dicke Querfalten, die in dem Maße, wie sie sich der bereits normaleren Schleimhaut

nähern, immer kleiner werden, um endlich in die makroskopisch unveränderte Schleimhaut überzugehen. Der am nächsten der Stenose gelegene Darmteil bedeutend erweitert und seine Wand nur im geringen Grade mit jenem weißlichen, den stenosierten Darmabschnitt größtenteils bildenden Gewebe durchsetzt. Der Umfang des erweiterten Darmabschnittes reicht bis zu 10 cm. In diesem erweiterten Darmabschnitt quere, einigermaßen ringförmig verlaufende, scharf abgegrenzte Geschwüre, die stellenweise fast an das Bauchfell reichen. In den Anfangsteilen

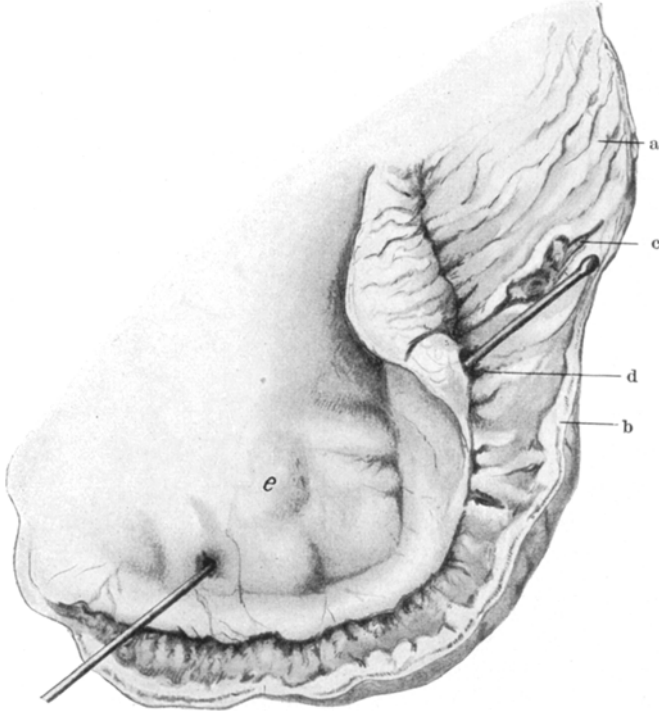


Abb. 1. Lymphogranulomatose des Ileum und der Gekröselymphknoten: a) erweiterter Darmabschnitt vor der Stenose, b) granulomatös infiltrierter und stenosierter Darmabschnitt, c) Geschwür, d) kanalförmig durchbrechendes Geschwür mit Drahtsonde, e) vergrößerte Gekröselymphknoten.

des verengten Darmabschnittes ebenfalls ein scharf abgegrenztes tiefes Geschwür, das zwischen den Gekröseblättern durchbricht, wodurch zwischen ihnen ein Kanal entsteht, dessen runder, etwa 4 mm im Durchschnitt betragender Ausgang schon vor dem Herausnehmen der Gedärme aus der Bauchhöhle in einem Gekröseblatt festgestellt wurde. Diese Öffnung führt in die freie Bauchhöhle. Das Bauchfell in seiner Umgebung mit frischem, fibrinös-eitrigem Exsudat bedeckt.

Das mit dem verengten Dünndarmabschnitt verwachsene Sigmoidum unverändert. Dünndarm oberhalb der Verengung bedeutend erweitert und mit halbflüssigem gelben Kot ausgefüllt. Sonst übriger Dünn- und Dickdarm o. B.

Die in nächster Nähe des verengten Darmabschnittes gelegenen Gekröselymphknoten bohnen groß, bereits mit bloßem Auge sichtbare diffuse und knotenartige Hervorragungen bildend, nicht miteinander verwachsen, und gut voneinander

abgrenzbar. Auf dem Durchschnitt die Zeichnung verwischt, Schnittfläche gleichmäßig weißlich, das Parenchym ziemlich weich. Das Drüsengewebe erinnert an das weißliche Gewebe der verdickten Wand des verengten Darmabschnittes.

Sonstige Lymphknoten in Bauch- und Brustraum wie Körperoberfläche o. B. Auch die inneren Organe o. B.

Die bedeutende Verengung des Dünndarmabschnittes war zweifellos die Folge der Durchsetzung seiner Wände mit dem oben erwähnten Gewebe. Es konnte sich hier nur um diffuse sarkomatöse Durchsetzung der Darmwand handeln oder es konnte, wie bereits während der Sektion vermutet wurde, ein Fall von abgesonderter Lymphogranulomatose mit allerdings unbedeutenden Veränderungen in den benachbarten Lymphknoten vorliegen. Als eine durch die bedeutende Verengung des Dünndarmes hervorgerufene Verwicklung entstanden Geschwüre, von denen eines durch das Gekröse in die freie Bauchhöhle durchbrach und so allgemeine eitrige Peritonitis hervorrief.

Anatomische Diagnose: Lymphogranuloma (?) circumscriptum solitare ilei et lymphoglandularum mesentericarum. Stenosis ilei. Ulcera ilei supra stenosis, perforatio subqu. peritonitide sero-fibrinosa-purulenta universali. Hypertrophia muscularis jejuni. Meteorismus. Gastritis catarrhalis chronica hypertrophica, gastrectasia et gastroptosis. Atrophia incipiens organorum. Emphysema pulmonum, concretiones pleurales lateris dextri. Anaemia universalis.

Histologische Untersuchung: Bei schwacher Vergrößerung erscheinen

Abb. 2. Querdurchschnitt des granulomatös veränderten Darmes: a Schleimhaut mit teilweise granulomatös durchsetzten Zotten, b granulomatös veränderte Submucosa, c wenig veränderte Muskulatur, d ödematöse Subserosa. Zeichenok. Leitz, IV. Obj. Zeiß a.

Schleim- und Unterschleimhaut stark verdickt. Grenzen zwischen Unterschleimhaut und Muscularis verwischt, wie schon bei Behandlung mit bloßem Auge aufgefallen war. Subserosa dagegen scharf von der Muscularis abgegrenzt. An der Stelle, wo die Infiltration beginnt, zeigt die Darmschleimhaut gut erhaltene Zotten mit

abgestoßenem Epithel und wenig gut erhaltenen Drüsen. Die Veränderungen der Schleim- und Unterschleimhaut sind ungleichmäßig verteilt. Diese Wand-schichten sind von zahlreichen Zellen durchsetzt, zwischen denen sich Bindegewebs-streifen, Fäserchen oder junge Blutgefäße befinden. Die Zellen sind von sehr verschiedener Art und Größe. Am häufigsten sind einkernige Zellen mit rundem, ziemlich stark gefärbtem Kern — Lymphzellen. Viel seltener sieht man Plasma-zellen, hier und da Zellen mit einem mit Eosin stark gefärbten Leib, sehr wenig polynucleäre Leukocyten und schließlich einzeln oder zu mehreren zusammen-liegende, einkernige, für die Lymphogranulomatose so charakteristischen, großen *Sternbergschen* Zellen. Mehrkernige Riesenzellen beobachtete man sehr wenige,

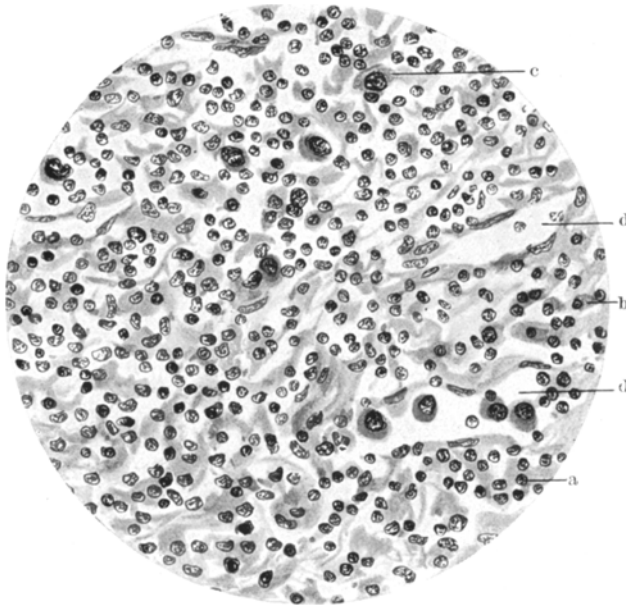


Abb. 4. Lymphogranulomatose eines Gekröselymphknotens: a) lymphoide Zellen, b) Plasmazelle, c) *Sternbergsche* Zelle, d) junges Blutgefäß mit großen Zellen im Lumen
Zeichenok. Leitz, IV. Obj. Zeiß DD.

meistens zu Gruppen angeordnet. Außerdem sind auch verhältnismäßig spärliche Epitheloidzellen vorhanden. Diese Zellmassen dringen in die Muscularis ein, an anderen Stellen trennen die Zellinfiltrationen die einzelnen Muskelfaserbündel in der Längsrichtung voneinander. In der stark ödematösen Subserosa findet man ebenfalls die oben erwähnten Zellen in unregelmäßiger Anordnung und verhältnismäßig viel Mitosen. In einigen, manchmal deutlich erweiterten Lymphgefäßen erscheinen die Deckzellen vergrößert, stark gefärbt und vermehrt. Einige von diesen Zellen sehen wie *Sternbergsche* Zellen aus. Ebenfalls beobachtet man hier mehrkernige, einzeln oder gruppenweise liegende Riesenzellen. Die Muskelbündel der Muscularis sind vergrößert. An der Oberfläche der Serosa ist spärlicher Fibrinbelag vorhanden und unter ihm ein mehrschichtiges Deckepithel vom Typus des Zylinderepithels, dessen Fortsätze stellenweise in die Submucosa des Dünndarmabschnittes eindringen.

Gekröselymphknoten. Kapsel etwas ödematös. Zeichnung verwischt. Das Parenchym von mehr oder weniger dicken, zellig-fibrillären Bindegewebsstreifen

durchwachsen. Das Gewebe zwischen diesen Streifen aus Lymphzellen, spärlichen einkernigen Zellen mit sehr stark mit Eosin gefärbtem Plasma, aus nur sehr selten sichtbaren Leukocyten und spärlichen *Sternbergschen* Zellen zusammengesetzt. Die *Sternbergzellen* treten meist vereinzelt, selten zu kleinen Haufen angeordnet auf und sind am reichlichsten an den Randsinus, wo sie stellenweise gleichsam eine aus Bindegewebsbälkchen gebildete Auskleidung, was auf ihre endotheliale Herkunft hinweist, bilden. Ausnahmsweise findet man auch mehrkernige Riesenzellen. Zwischen den Zellen stellt man Fäserchen, sogar zarte Stromastreifen fest. Die Bindegewebsmenge in den einzelnen Lymphknoten ist verschieden, in manchen sogar sehr bedeutend. In diesem Gewebe beobachtet man ebenfalls ganz junge Blutgefäße. In anderen Gefäßen fehlen diese Veränderungen.

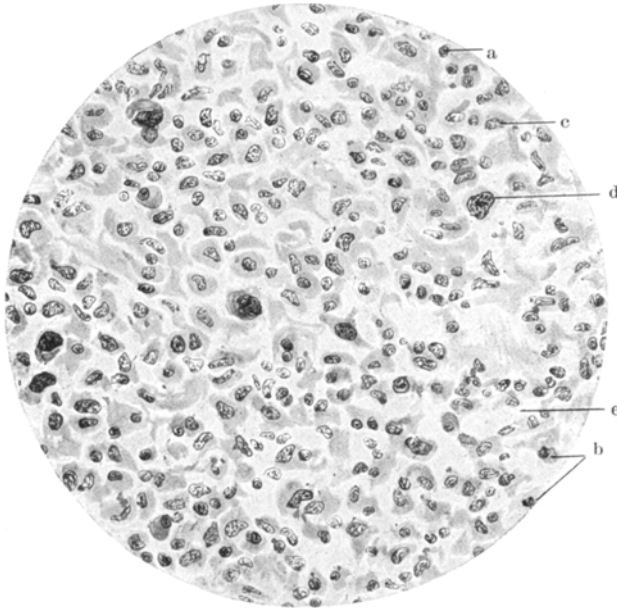


Abb. 3. Lymphogranulomatose des Ileum: a) Lymphoide Zellen, b) Plasmazellen, c) Epitheloide Zellen, d) große polynucleäre Zelle vom *Sternbergschen* Typus, e) Blutgefäß. Zeichenok. Leitz, IV. Obj. Zeiß DD.

Epikrise. Im Ileum wurde also mikroskopisch ein noch ziemlich frisches, granulomatöses, am meisten die Schleim- und Unterschleimhaut, weniger die Muscularis und Subserosa einnehmendes Gewebe festgestellt. Bei der Entstehung dieses Gewebes sind die die Spalten- und Lymphgefäße aufkleidenden Zellen beteiligt. An einigen Stellen stellt man ebenfalls Deckepithelwucherung des Bauchfells fest. Daß es wirklich Wucherung granulomatösen Gewebes ist, dafür spricht gewisse Mannigfaltigkeit der Zellen, unter denen die für die Lymphogranulomatose so charakteristischen großen Zellen sich befinden. Die Veränderung nimmt ihren Anfang in der Schleimhaut, geht auf die weiteren Darmschichten über, indem sie allmählich in die Unterschleimhaut und Muscularis eindringt. Die Wucherung hat infiltrativen Charakter und die Neigung,

den Darm, seiner Länge nach, also unbeschränkt, einzunehmen, ohne jedoch Knoten zu bilden. Die im erweiterten unmittelbar in den verengten Teil übergehenden Darmabschnitte gefundenen Geschwüre sind höchstwahrscheinlich durch die Stauung vor der Verengung hervorgerufen worden; man stellt nämlich keine Nekrose in dem granulomatösen Gewebe, aus der Zerfall und Geschwüre hervorgehen könnten, fest, um so mehr, da die Geschwüre in dem granulomatös fast gar nicht veränderten Darmabschnitt sich befinden. Auch in dem verengten und am stärksten granulomatös veränderten Darmabschnitt waren keine Geschwüre vorhanden.

Die mikroskopischen Veränderungen in den Lymphknoten entsprechen ebenfalls der Lymphogranulomatose, aber einer frischeren, als in dem Dünndarm. Ihr Gewebe nämlich ist fast ausschließlich von Lymphzellen, worunter spärliche große, für granulomatöse Struktur typische Zellen sich befinden, gebildet. Auf Grund dieses Gewebsbaus muß man annehmen, daß die Lymphogranulomatose sich zuerst im Darm entwickelte und daß die Veränderungen in den Lymphknoten sekundär sind. In den histologischen Darm- und Lymphknotenschnitten wurden keine Mikroben nachgewiesen. Tierversuche wurden nicht ausgeführt. Das Fehlen von granulomatösen Veränderungen in den anderen Lymphknoten und Organen weist darauf hin, daß unser Fall eine primäre Darmgranulomatose darstellt. In dem beschriebenen Fall handelt es sich also um eine isolierte Dünndarmgranulomatose bei einem 36jährigen Mann, die den Dünndarm 2 m von der *Bauhinischen* Klappe entfernt, unter der Form einer diffusen 8 cm langen Infiltration der Schleim- und Unterschleimhaut einnahm und infolge der dadurch bedingten Verengung mit anschließender, davor gelegener Druckgeschwürsbildung und Durchbruch eines Geschwürs zu tödlicher Bauchfellentzündung führte.

Die anfängliche Atrophie des Organs, sowie die allgemeine Blutarmut weisen darauf hin, daß die lymphogranulomatösen Veränderungen schon längere Zeit andauerten, wofür auch die bedeutendere Hypertrophie der Darmmuscularis oberhalb des verengten Abschnittes spricht. Das Fehlen der Vorgeschichte erlaubt leider nicht eine genauere Feststellung der Krankheitsdauer.

Wie ich erwähnt habe, hat man lymphogranulomatöse Veränderungen in allen Abschnitten des Verdauungsschlauches, mit Ausnahme der Speiseröhre, beobachtet. Am häufigsten sind sie im Dünndarm. *Drope* bezeichnet die Häufigkeit der Lymphogranulomatose des Dünndarms und Magens auf 65% der Gesamtzahl dieser Erkrankung des Verdauungsschlauches. Besonders sind der obere Abschnitt des Jejunums und Ileums, sowie auch die Gegend der *Bauhinischen* Klappe bevorzugt. In einigen Fällen hat man sie auch in Duodenum festgestellt. Im Magen wird vor allem der Pfortner angegriffen. Vom Dickdarm muß man den Blind- und Mastdarm erwähnen. Meist sind mehrere Krankheitsherde vorhanden und nur selten handelt es sich um einen einzigen Herd.

Die Erkrankung kann unter folgenden Formen auftreten: 1. Als sehr feine Knötchen oder Knoten, die manchmal sogar zitronengroßen Gewächsen sehr ähnlich sehen und in die Darmlichtung hineinragen, 2. als mehr flache Infiltrationen, mit geringerer oder größerer Neigung zum Zerfall und endlich 3. als fast immer in Mehrzahl vorhandene Geschwüre von verschiedener Größe und Tiefe. Diese Form ist die häufigste. Meistens beobachtet man Infiltrationen und Geschwüre gleichzeitig. Diese Geschwüre nehmen zuerst die Schleimhaut ein, mit der Zeit dringen sie tiefer und zeigen Neigung zur Durchbrechung des Darms. In einer Reihe der beschriebenen Fälle waren sie ringförmig. Die Ränder sind infiltriert, wobei die Infiltration von der Mitte des Geschwürs nach den Rändern fortschreitet. Der Geschwürsgrund ist von einem grauen nekrotischen Gewebe gebildet. Als Unterscheidungsmerkmal gegenüber tuberkulösen Geschwüren wird die Infiltration des Geschwürsrandes, das Fehlen von Knötchen, sowie auch die Beschaffenheit der benachbarten Lymphknoten angegeben, die weder Tuberkel noch Verkäsung erkennen lassen.

Lymphogranulomatose ist vorwiegend auf Schleim- und Unterschleimhaut ausgedehnt, während die Muscularis meist höchstens unbedeutende Veränderungen zwischen den Muskelfaserbündeln aufweist. In unserem Fall sind die Veränderungen im oberen Teil des Ileums lokalisiert, wo sie auf einen kleinen Abschnitt beschränkt sind und als Infiltration auftreten. Diese gleichmäßige Infiltration nimmt ringförmig den ganzen Darmumfang ein und verursacht, ohne Knötchen oder Knoten zu bilden, seine bedeutende Verengung. Die veränderte Mucosa zeigt keine Neigung zum raschen oder geschwürigen Zerfall. Die zwei oberhalb der Stenose festgestellten Geschwüre sind höchstwahrscheinlich, wie bereits erwähnt, infolge des Druckes des sich ansammelnden Darminhaltes entstanden. Die anatomische Form unseres Granulomafalles gehört zu seltener beobachteten, sowie auch die als seine Folge zu beurteilende so hochgradige Stenose, durch welche unser Fall an den ersten Fall von *Groot* erinnert. Dieser Fall betraf einen 65jährigen Mann mit längere Zeit dauernden Magen- und Darmbeschwerden und schließlich Darmverengungserscheinungen, infolge welcher Laparotomie und Resektion des veränderten Darmabschnittes vorgenommen wurden. Der Darm ließ an der Verengungsstelle kaum eine Drahtsonde durch, seine Wand war bis 7 cm dick. Die nächsten Lymphknoten waren gleichfalls vergrößert.

Das histologische Bild der Darmgranulomatose unterscheidet sich nicht wesentlich von dem bekannten in anderen Organen. In unserem Fall lag das Bild eines frischen Vorgangs vor, bei dem in Darm und Lymphknoten Bilder auftreten, die auf eine Beteiligung der Endothelzellen an der Granulombildung hinwiesen. Die am bedeutendsten und gleichförmigsten auftretende Infiltration der Schleimhaut weist darauf

hin, daß der granulomatöse Prozeß hier primär war. *Terplan* hebt hervor, daß der Drüsenteil des Darmes bei Lymphogranulomatose vor allem und zuerst der spezifischen Infiltration unterliegt. Die Wucherung des granulomatösen Gewebes schreitet in unserem Fall sowohl im Darm als auch in den Lymphknoten fort, wofür sowohl der Infiltrationscharakter als auch das Fehlen von Organisationsmerkmalen spricht. Das Ödem der Unterschleimhaut und Subserosa muß man auf lokale Kreislaufstörungen und akute Peritonitis zurückführen.

Fälle von Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauchs mit multiplen Herden können verschiedene Wucherungsstadien — von frischer Granulation bis zur fast fertigen Organisation — aufweisen.

Beziehungen zur Tuberkulose kommen vor. *Schlagenhauser* weist auf die Ähnlichkeit der granulomatösen Geschwüre mit der tuberkulösen hin. Diese Ähnlichkeit kann auch die Ursache sein, daß die Lymphogranulomatose nicht diagnostiziert wird, um so mehr, als das klinische Bild auch für Tuberkulose sprechen kann. So vermutete man Tuberkulose im ersten und zweiten Fall von *Schlagenhauser* und im Fall von *Partsch*; auch wurde in einem Fall von *Terplan* (1922) bei einer 56jährigen Frau neben einem Darmgewächs geschwürige Darmtuberkulose diagnostiziert. Anatomisch dagegen stellte man multiple Geschwüre des Magen- und des ganzen Dünn- und Dickdarmes fest. Infiltration der Geschwürränder, Fehlen von tuberkulösen Knötchen, sprachen gegen Tuberkulose. Zwei Geschwüre brachen durch. Zwischen den Geschwüren befanden sich flache Infiltrationen. *Eberstadt* spricht angesichts seines Falles isolierter ulceröser Lymphogranulomatose des Dünndarmes bei einem 57jährigen Mann die Ansicht aus, daß die Wucherung am wahrscheinlichsten vom Grunde eines tuberkulösen Geschwüres ausgegangen sei. Ein Geschwür des oberen Dünndarmabschnittes wies nämlich am Grunde ungleiche Hervorragungen, feine Knötchen und narbenartige Schrumpfung auf. In dem granulomatösen Gewebe stellte der Verfasser *Muchsche* Granula, dagegen keinen tuberkulösen Gewebsbau fest. Die Darmveränderungen in unserem Fall machten makroskopisch den Eindruck eines Sarkoms, das, wie bekannt, gerne diffuse Infiltration im Dünndarm bildet. Im Verlauf der Sektion dachte man auch anfangs an Sarkom. Das typische histologische Bild schloß mit Leichtigkeit Sarkom aus, bestätigte dagegen die spätere Vermutung, daß es sich um einen Fall isolierter Darmlymphogranulomatose handelte. An Tuberkulose dachte man nicht, da kein Grund dazu vorlag.

Das makroskopisch-anatomische Bild der Lymphogranulomatose des Darmes ist in unserem Fall sowohl durch die flache Infiltration, als auch durch die Beschränkung der Veränderung auf eine umschriebene Stelle und das Fehlen von Zerfallsvorgängen gekennzeichnet. Die flachen, von Verfassern festgestellten granulomatösen Infiltrationen waren, was ihre Ausdehnung anbetrifft, beschränkt, und mehr oder weniger zahl-

reich; sie vergesellschafteten sich auch mit Geschwüren ohne Darmstenose. Im dritten Fall von *Schlagenhauser*, mit bedeutender Vergrößerung besonders der Halslymphknoten, bei einem 42jährigen Mann, waren in dem bedeutend erweiterten Dickdarm mit verdickter Muscularis flachknotige Infiltrationen mit spezieller Konfiguration der Schleimhautfalten bei gleichzeitigen oberflächlichen kleinen Geschwüren vorhanden. *Gödel* hat im Jahre 1928 einen Operationsfall von, nach seiner Angabe, primärer isolierter Lymphogranulomatose des Darmes bei einem 31jährigen Mann beschrieben, bei dem man Appendicitis diagnostizierte. Operativ stellte man oberhalb der *Bauhinischen* Klappe eine handflächen-große granulomatöse Infiltration der Schleim- und Unterschleimhaut des Ileums und direkt unter der *Bauhinischen* Klappe Geschwüre fest. Der Prozeß ging, der Ansicht des Verfassers nach, aus den solitären Lymphknötchen hervor. Außerdem wurden nur in der Leber miliare granulomatöse Knötchen festgestellt. Jene ausschließlich diffusen granulomatösen Infiltrationen beobachtet man am typischsten im Pfortner-teil des Magens und man könnte sie, nach *Behring*, als sog. Linitis plastica ansehen. Die zum veränderten Darmteil gehörigen Gekröselymphknoten sind in der Regel auch granulomatös, wie auch in unserem Fall.

Das Zusammenwachsen des veränderten Darmabschnittes mit dem Sigmoidum weist auf überstandene umschriebene Bauchfellentzündung hin. Diese Entzündung entstand am wahrscheinlichsten im Zusammenhang mit der immer weiter fortschreitenden Darmverengung. Derartiges Zusammenwachsen wurde in Fällen von Darmlymphogranulomatose beobachtet, wie z. B. im Fall isolierter, von *Josselin de Jong* veröffentlichten des Jejunums, wo die Veränderung das Gekröse und die Gedärme betrafen und wo durch Verwachsung der krankhaften Darmteile mit sekundärem Durchbruch des Darmlumens eine Art Enteroanastomose zustande kam.

Ob die lymphogranulomatösen Veränderungen des Verdauungsschlauchs heilen können, ist zweifelhaft. Einige Verfasser beobachteten Schrumpfung der granulomatösen Geschwüre und wollen dies als Ausdruck einer Heilung ansehen. Theoretisch könnte ja eine Heilung durch Organisation und örtliche Vernarbung erfolgen. Dies würde jene Formen von Lymphogranulomatose betreffen, die dem Zerfall und der Geschwürsbildung nicht unterlegen sind. Schwieriger wäre es, eine Heilung bei jenen Geschwüren anzunehmen, die in die Tiefe gehen und Neigung zum Durchbrechen aufweisen. Die Veränderungen unseres Falles zeigen keine Neigung zur Heilung, im Gegenteil, die Erkrankung ist, wie bereits erwähnt, im Fortschreiten begriffen. Es ist auch wahrscheinlich, daß isolierte Granulomfälle, besonders des Darmschlauchs, mit der Zeit zu einer verallgemeinerten Lymphogranulomatose führen können.

Ohne die Frage über die Ursache der Lymphogranulomatose, die bekanntlich strittig ist, zu berühren, muß man annehmen, daß in den Fällen, wie der von uns beschriebene, der Verdauungsschlauch als

Eingangspforte für die primäre Infektion angesehen werden muß. Es könnte sich hier um das Durchlaufen des Krankheitsagens durch die Darmwand und seine Ansiedlung in den nächstgelegenen Gekröselymphknoten, wo die spezifischen Veränderungen hervorgerufen werden, handeln; erst von hier aus würde der Vorgang auf den Darm übergehen. Oder man könnte annehmen, daß die primären Veränderungen im Darme auftraten, die sekundären in den entsprechenden Gekröselymphknoten. Die anatomischen und histologischen Veränderungen sprechen eher für diese letzte Annahme, besonders die Ausbreitung der Veränderungen hauptsächlich in Schleim- und Unterschleimhaut, das Fehlen granulomatöser Durchsetzung der Serosa und fast ganz in der Subserosa. Aus der ausgeprägten Beteiligung des Gefäß- und Lymphräumeendothels an der granulomatösen Wucherung könnte man schließen, daß der Krankheitserreger sich auf dem Lymphwege vom Darm zu den Gekröselymphknoten verbreitete. Unser Fall ist also ein gutes Beispiel und ein Beitrag zur Kenntnis der Eintrittspforte der Infektion. Er spricht für die Möglichkeit der primären Infektion durch die Darmschleimhaut, sowie in anderen Fällen die Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens, der Tonsillen, dieselbe Bedeutung haben kann. Die starke, während der Sektion festgestellte Verwachsung der granulomatös veränderten Darmschlinge mit dem Sigmoidum an der am meisten veränderten Stelle spricht dafür, daß die Erkrankung schon früher im Darm als in den Lymphknoten entstand.

Klinisch stellte man bei Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauchs mehr oder weniger ständige Darmstörungen fest. Es sind dies übrigens auch bei anderen Erkrankungen einzelner Abschnitte des Verdauungsschlauches auftretende Erscheinungen. Dies betrifft vor allem die geschwürigen Formen der Magen- und Darmlymphogranulomatose. Man stellt also mehr oder weniger hartnäckige, manchmal blutige, zeitweise aussetzende Durchfälle fest. Ein anderes Mal kann Stuhlverstopfung auftreten. Oft beobachtet man Erbrechen, Bauchschmerzen, mangelhafte Eßlust, Unterernährung, Kräfteabnahme. *Coronini* hat einen Lymphogranulomatosefall des Magens mit tödlicher Blutung beschrieben. Bei knotenartiger Form oder, wie in unserem Fall, ringförmiger Infiltration, treten Erscheinungen von Darmverengung oder Invagination auf (*Heilmann-Hatry*). Ein anderes Mal kann eine Appendicitis vorgetäuscht werden (*Pissarewa, Kanner*). Auch kann sie schon nach einigen Monaten eintreten. Da also bei Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauchs genau bestimmte charakteristische Erscheinungen fehlen, wurde sie oft als chronischer Darmkatarrh, Tuberkulose, Carcinom, Magengeschwür usw. diagnostiziert. Infolge solcher Diagnosen wurden die Kranken operiert und erst durch die histologische Untersuchung wurde die richtige Diagnose sichergestellt. Auch das intermittierende Fieber, sowie die Blutuntersuchung haben bei Lympho-

granulomatose des Darmschlauchs keine größere diagnostische Bedeutung.

In den Fällen, wo es sich nur um Beteiligung des Darms bei der generalisierten, bioptisch festgestellten Lymphogranulomatose handelt, kann man bei entsprechenden Erscheinungen von seiten des Verdauungsschlauchs auf seine eigentliche Erkrankung schließen. In unserem Fall lagen Ileuserscheinungen vor. Ein operativer Eingriff wurde infolge des schlechten Zustandes des Kranken, der mit Anzeichen von Bauchfellentzündung ins Spital gebracht wurde, nicht vorgenommen.

Es handelt sich also um:

1. Isolierte, infiltrative, ziemlich scharf abgegrenzte Lymphogranulomatose des Ileums und der benachbarten Gekröselymphknoten bei einem nicht tuberkulösen Individuum, mit sekundärer bedeutender Darmverengung; die Geschwüre oberhalb davon sind höchstwahrscheinlich Druckgeschwüre.

2. Durchbruch eines der Geschwüre und nachfolgende Peritonitis.

3. Das typische lymphogranulomatöse Gewebe stellt ein noch frisches Stadium dar ohne Neigung zur Organisation.

4. Die primäre Eintrittspforte des Krankheitserregers ist höchstwahrscheinlich die Darmschleimhaut, von wo aus er auf dem Wege der Lymphgefäße in die Gekröselymphknoten gelangte.

Schrifttum.

Abrikossoff, A.: Virchows Arch. **275** (1929). — *Blatt, P. u. A.*: Acta path. scand. (Kopenh.) **5** (1928). — *Catsaras, J.*: Frankf. Z. f. Path. **29** (1922). — *Coronini*: Beitr. path. Anat. **80** (1928). — *Heß, L.*: Wien. klin. Wschr. **1907**. — *Kanner*: Zbl. f. Chir. **53** (1926). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, S. 181, 1922. — *Kückens*: Beitr. path. Anat. **80** (1928). — *Lubarsch*: Berl. klin. Wschr. **1918**. — *Meyer*: Frankf. Z. f. Path. **8** (1911). — *Pissarewa*: Arch. klin. Chir. **149** (1928). — *La Roy*: Arch. internat. Chir. **3** (1907); zit. *Schlagenhaufer*. — *Satta*: Haematol. Arch. di Ematol. e Sierol. **2** (1901); Ref. Zbl. Path. **32**, 546 (1922). — *Sternberg, C.*: Verh. dtsch. path. Ges. **1912**, 21. — *Terplan, K.*: Virchows Arch. **237** (1922). — *Weinberg*: Z. klin. Med. **85** (1917).

Die die isolierte Lymphogranulomatose des Verdauungstraktes betreffende Literatur.

Behring: Acta path. scand. (Kopenh.) **5** (1928). — *Bibl*: Z. Chir. **198** (1926). — *Catsaras, J. u. Georgontas*: Virchows Arch. **216** (1914). — *Drope*: Virchows Arch. **259** (1926). — *Eberstadt*: Frankf. Z. Path. **15** (1914). — *Froboese*: Beitr. path. Anat. **77** (1927). — *Gödel*: Ver. path. Anat. Wiens. Zbl. Path. **46**, 284 (1928). — *De Groot*: Frankf. Z. Path. **26** (1922). — *Heilmann u. Hatry*: Med. Klin. **22** (1926). — *Josselin de Jong*: Frankf. Z. Path. **31** (1925). — *Kan*: J. of oricitol. Med. **5** (1926); zit. *Konjetzny* in Henke-Lubarsch, Handbuch für pathologische Anatomie. — *Lange*: Frankf. Z. Path. **31** (1926). — *Neubert*: Zbl. Chir. **31** (1925). — *Pamperl u. Terplan*: Med. Klin. **1925**. — *Partsch*: Virchows Arch. **230** (1921). — *Redwitz*: Münch. med. Wschr. **1926**, 1301. — *Schlagenhaufer*: Virchows Arch. **227** (1924). — *Steindl*: Arch. klin. Chir. **130** (1924). — *Terplan u. Mittelbach*: Virchows Arch. **271** (1929). — *Terplan u. Wallesch*: Med. Klin. **1923**. — *Vassiliu, T.*: Sang biol. et path. **3**, No 3 (1929); Ref. Zbl. Path. **46**, 86 (1929).

Physikalische Gesetze und Blutkreislauf.

Von

Dr. Georg Hauffe, Wilmersdorf.

(Eingegangen am 15. Juli 1930.)

Die bisherigen Erklärungsversuche des Blutkreislaufs führen zu einer Reihe eigenartiger Ergebnisse, die mit den Gesetzen der Physik nicht übereinstimmen.

1. Verhalten von Blutgeschwindigkeit zum Blutdruck.

Man hat angeblich gefunden, daß die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien und der bei der Strömung sich entwickelnde Innendruck *gleichsinnig* verlaufen. Wenn während der Zusammenziehung der Kammer die Blutgeschwindigkeit ansteigt, so steige auch der Innendruck in den Arterien und in der sich entleerenden Kammer. Wenn sich die Kammer neu mit Blut anfüllt und bei Verschuß der Aortenklappen die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien abnimmt, sinke zugleich der Druck im Herzen und den Arterien. Was man unter Druck versteht, sagt man jedoch oftmals nicht.

Sogar *Tigerstedt*¹ gibt Bd. 3, Kap. 30 und 31, keine Begriffsbestimmung an. Er erörtert die Meßmethoden, unterscheidet Geschwindigkeit der Strömung vom Druck, und spricht auch vom Seitendruck in den Gefäßen. Sehr bald geht er aber zu den Veränderungen des Druckes über. Ende des § 115, S. 97 wundert er sich dann: „Trotz dem schönsten Druck ist die Leistungsfähigkeit des Kreislaufes entschieden verringert und die Organe bekommen unzweifelhaft zu wenig Blut“. Solchen Unklarheiten bei Gebrauch des Begriffes Druck begegnet man nicht selten. Druck heißt in der Physik: das Verhältnis von Kraft zur Fläche, Druck ist Flächeneinheitsdruck.

Die physikalischen Gesetze verlangen, daß mit zunehmender Geschwindigkeit der Druck in den Rohren abnimmt und bei abnehmender steigt. Anderenfalls ergäbe sich eine Vermehrung oder eine Abnahme der Energie. Das ist ein unüberbrückbarer Widerspruch, denn die Summe der Energie ist konstant. Irgendwo, voraussichtlich in der Deutung eines Meßergebnisses, muß daher ein Versehen vorliegen.

Auf Grund der seltsamen Anfangsvorstellung kam man zur Annahme, das Herz sei eine Druckpumpe. Mittels des kammersystolisch vermeintlich

¹ *Tigerstedt*: Physiologie des Kreislaufs. 1921.

ansteigenden Druckes werde das Blut vorwärts bewegt. Abgesehen davon, daß es überhaupt keine reine Druckpumpe gibt, daß immer ein Sog dabei auftritt, kann die Energieform des Druckes nicht gleichzeitig Bewegung hervorrufen, sondern im Gegenteil: Druck bildet sich dann, wenn die Bewegung, die immer der erste Vorgang ist, abnimmt. Druck, Energie der Lage und Energie der Bewegung verlaufen stets *gegenteilig*. Sonst wäre das Gesetz von der Erhaltung der Energie ungültig. Druckanstieg ist das Zeichen der *Hemmung* einer Bewegung.

Man hat den Druck in den Arterien¹ so bestimmt, daß man einen Seitenast öffnete und dann die Höhe, bis zu der das Blut durch die *Bewegungsenergie* der Strömung gehoben wurde, als den Innendruck bezeichnete. Oder man hat eine Arterie von außen durch einen Gegendruck belastet, bis der Puls verschwand. Was man aber mit dieser Meßmethode fand, ist nicht der Innendruck des *strömenden* Blutes, sondern ein Gemisch verschiedener Bedingungen, das freilich auch den Innendruck mit erfaßt. In der Hauptsache mißt diese Bestimmung jedoch den *äußeren* Druck, die *gehemmte* Bewegungsenergie des fließenden Blutes an oder oberhalb der gemessenen Stelle. So mußte man „finden“, weil man wesentlich die *aufgehaltene Geschwindigkeit* des Blutes als Druckwert aufzeichnete, daß *zugleich* mit zunehmender Stromgeschwindigkeit auch der Innendruck ansteige. Weshalb das Höchstmaß der Druckschreibung in der Kurve etwas später liegt als das der Geschwindigkeit, ist in Virchows Arch. 266, H. 1, S. 26—28 bereits erörtert. Daß beide Höhepunkte jedoch noch in den Anstieg der Kurve fallen, hätte stutzig machen sollen.

Es handelt sich demnach um eine *unrichtige Deutung* des Meßergebnisses. Die so vorgenommene Druckmessung liefert nicht den gewünschten Innendruck des strömenden Blutes allein, sondern dazu kommt vor allem die *aufgehaltene Blutbewegung*, alles zusammen in der Form des Druckes gemessen. So verfiel man in die unrichtige Auffassung und beharrte dabei, Druck und Geschwindigkeit steige und sinke im strömenden Blut in *gleicher* Richtung. Weil man sich über den Begriff Druck nicht klar war, beachtete man den Widerspruch gegen die physikalischen Gesetze nicht.

Es liegt hier eine Verwechslung zweier Begriffe im Kurzwort „Druck“ vor; nämlich des *äußeren* Druckes, der bewegenden Kraftäußerung, der kinetischen Energieform (Beispiel: Druckpumpe = äußerer Druck), mit dem *inneren* Druck, der hemmenden Widerstandsäußerung, der potentiellen Energieform (Beispiel: Blutdruck = innerer Druck). Bei aufgedrehtem Hahn läuft das Wasser aus der Leitung mit erheblicher Geschwindigkeit heraus. Hält man die Öffnung zu, so spürt man einen Druck. Die Bewegung des Wassers ist aufgehoben und *dafür* ist Innendruck, potentielle Energie, entstanden. Läßt man den Finger los, so strömt das Wasser aus, an Stelle des Druckes ist wieder Bewegung, kinetische Energie, aufgetreten. Der Innendruck während des Fließens,

¹ Auf den Unterschied des sog. systolischen und diastolischen Druckes wird nicht eingegangen. Es liegen, wie sich ergibt, die gleichen Fehler vor.

der Seitendruck, der hydrodynamische Druck, ist geringer als der hydrostatische, der sich bei stillstehender Flüssigkeit bildet.

Den tatsächlichen Innendruck in einer strömenden Flüssigkeit mißt man so, daß man genau senkrecht zur Strömung an der Wand ein Haarrohr anbringt. Die Steighöhe der Flüssigkeit gibt nun den wirklichen hydrodynamischen Innendruck, den Seitendruck während der Strömung an. Dann zeigt sich immer, daß der Innendruck bei zunehmender Geschwindigkeit sinkt, und bei abnehmender steigt. Diese Meßmethode ist am strömenden Blut kaum durchführbar. Abgesehen von der Gerinnung, ist es bei der Undurchsichtigkeit der Gefäßwand schwierig, das Steigrohr genau senkrecht und an den Rand der Gefäßwand anschließend¹, nicht schief und gar in die Strömung hineinragend anzubringen.

Man darf den nach der bisherigen Art bestimmten „Druck“ als Vergleichswert zweier Messungen benutzen, unter der Bedingung, daß die *Herzkraft* (Masse mal Beschleunigung) sich inzwischen nicht geändert hat. Dann gibt der *Unterschied* der so bestimmten Drucke die *Änderung des Innendruckes* an, denn nur dieser Wert kann sich geändert haben, nicht die Kraft, die laut Voraussetzung und Tatbestand², konstant ist. Die Blutgeschwindigkeit ist dann immer gegensätzlich zum hydrodynamischen Druck, auf den es hier ankommt, geändert. Das Gesetz der Erhaltung der Energie behält unverändert Geltung.

Für den praktischen Gebrauch genügt die übliche Bestimmung des Druckes, die auch in der Technik oft in dieser Art angewandt wird, wenn direkte Bestimmungen unmöglich sind. Sie gibt zusammen mit anderen Messungen wertvollen Aufschluß über den Energiehaushalt des Körpers. Nur soll man sich darüber klar sein, daß damit nicht der Innendruck im strömenden Blute bestimmt wird, sondern ein Gemisch, im wesentlichen die *aufgehaltene Bewegung* des Blutes *als Druck* dargestellt wird. Weil man diesen Wert unrichtig als „den Druck“ benannte, ohne zu unterscheiden, ob man den äußeren oder inneren Druck meinte, kam man zum Trugschluß, daß Druck, also Innendruck und Geschwindigkeit im *strömenden Blute zusammen* ansteigen könnten.

In Wirklichkeit wird dem aus der Kammer ausfließenden Blute durch deren Muskelbetätigung kinetische Energie, Massenbeschleunigung, mitgeteilt. Die Bewegungsenergie der Herzkammer geht auf das ausströmende Blut über. Es läuft unter zunehmender *Geschwindigkeit* und daher unter *sinkendem* Druck in die Aorta hinein. Sowohl im Innenraum des Herzens wie in der Aorta fällt³ bei zunehmender Blutgeschwindigkeit der Innendruck, weil dem fließenden Blute eine Beschleunigung, Bewegungsenergie, mitgeteilt ist. Daß bei Zusammenziehung der Kammer die Blutgeschwindigkeit zunimmt, ist allseitig zugestanden. Folglich muß man auch zugeben, daß *kammersystolisch der Innendruck im strömenden Blut sinkt*. Wer anderer Meinung ist, verstößt gegen die anerkannten physikalischen Gesetze.

¹ *Hauffe*: Wie wirken die Hilfskräfte der als Saug- und Druckpumpe arbeitenden Herzmaschine. *Virchows Arch.* 266, H. 1, 27.

² *Bohnenkamp* u. *Ernst*: Über die Unveränderlichkeit der Energiegröße des Herzens. *Münch. med. Wschr.* 9, 28.

³ Siehe Anmerkung 1, Seite 26—28. Dort Literatur.

2. Die angebliche systolische Aortendehnung.

Weil man von der unmöglichen Vorstellung ausging, zugleich mit zunehmender Blutgeschwindigkeit wachse auch der Druck im Blute an, kam man zur weiteren Annahme, der Anfangsteil der Aorta werde bei der Zusammenziehung der Herzkammer, mit deren Muskelbetätigung das Blut aus ihr in die Aorta eingetrieben werde, durch den sowohl im Herzzinnern wie in der Aorta ansteigenden Druck *gedehnt*.

Das Blut könne nicht weiter laufen, weil die Aorta nicht weit genug für die zuströmende Menge sei, zumal das Gefäßgebiet infolge der Verzweigung der Einzelgefäße bis zu kleinen Haargefäßen ein großes Widerstandsgebiet darstelle. Es trete deshalb schon im Anfangsteile der Aorta, *nachdem das Blut eben angefangen habe zu laufen*, sofort eine Verzögerung der eben eingeleiteten Bewegung auf. So bilde sich kammersystolisch eine *Dehnungsstelle*. Weil nun das arterielle Rohr elastisch ist, also die gedehnten Gewebe das Bestreben haben, in die Ausgangsstellung zurückzugehen, werde das Blut aus der gedehnten Stelle in der Art eines Windkessels mit der selbsttätigen Verkleinerung der Rohrlichtung wieder entfernt. Diese kammersystolische Erweiterung der Aorta und die nachträgliche diastolische Verschmälerung glaubt man auch nachgewiesen zu haben. Das Blut laufe nun in der gleichen Weise durch die Arterien weiter bis zu den Capillaren, indem der Stoß auf das aus der Kammer auslaufende Blut in jedem nachfolgenden Abschnitt sich immer wieder als Erweiterung, als Dehnung, und dann als nachträgliche Verengung der mit Druck gedehnten Stelle auswirke.

Der Vorgang ist so, wie er ablaufen soll, von Anfang an *widersinnig*¹. Das eben in Bewegung gebrachte Blut soll sofort angehalten werden und an Stelle der Bewegung Innendruck auftreten. Wenn das so wäre, dann dürfte kein Blut aus dem Herzen ausfließen, denn der Druck breitet sich allseitig aus. Also wirkte er bei offen stehenden Aortenklappen auch in das Herz hinein und hemmte sofort das Blut im Auslaufen. Das Herz würde vielmehr an der Zusammenziehung gehindert und sogar gedehnt werden.

Das Blut aber fließt aus dem Herzen heraus. Es ist während der Systole Strömungsdruck, kinetische Energie, zunehmende Blutgeschwindigkeit vorhanden, Entweder entwickelte sich Innendruck, hemmende Widerstandsäußerung, potentielle Energie, dann liefe kein Blut aus der Herzkammer heraus, oder das Blut läuft ab *und infolge seines Beharrungsvermögens weiter*, dann kann sich nur kinetische Energie, Geschwindigkeit bilden, daß beide Energieformen zusammen ansteigen, *ist unmöglich*. Der Tatbestand, daß es läuft, entscheidet.

Wie bereits nachgewiesen, ist nämlich die *Voraussetzung* unrichtig. Der arterielle Innendruck steigt nicht während der beschleunigten Strömung systolisch an, sondern dabei wird die Blutgeschwindigkeit größer. *Deshalb kann kein Dehnungsdruck vorhanden sein.* Der Stoß auf das Blut heißt kinetische Energie. Wenn man die Bewegung hemmt, fühlt man einen Stoß. In einer strömenden Flüssigkeit dagegen merkt man eine Mitbewegung.

¹ Hauffe: Herz, Pulsation und Blutbewegung. München: J. F. Lehmann 1930 5, 1 (Weiterhin als „Buch“ aufgeführt).

Die sich verzweigenden Gefäße können auch kein Widerstandsgebiet gegen die Strömung sein, sonst dürfte das Blut nicht laut Tatbestand mit *zunehmender* Geschwindigkeit aus dem Herzen abströmen. Zwar stellt sich mit der ständigen Verzweigung der Arterien immer mehr Wandfläche dem Blute entgegen und die *Einzelrohre* bis zu den Capillaren werden immer enger, indessen ist der *Gesamtquerschnitt* an jeder Stelle und erst recht an den Capillaren, bedeutend weiter als der der Aorta. Dabei laufen auf der venösen Seite oft zwei Gefäße neben einander und noch am Einlaufe in den Vorhof ist der Querschnitt der geteilt einmündenden Hohlvenen größer als der eine Aortenauslauf. Folglich ist auf der Strombahn sogar ein *Gefälle* vorhanden.

Die Gefäßbahn erweitert sich bis zu den Capillaren trichterförmig und schließt sich dann wieder zusammen. In einem solchen sich trichterförmig ausbreitenden Stromnetz, wobei freilich das Einzelgefäß enger wird, verlangsamt sich die Strömung bis zur größten Weite des *Gesamtquerschnittes* aller Gefäße, aber sie steigt, wenn auf der venösen Gegenseite eine allmähliche Verengerung des Gesamtquerschnittes wieder erfolgt, alsbald an. Dabei erleidet die Ausgangsgeschwindigkeit des Blutes zwar eine Abnahme, die mit der Zusammenziehung des Herzens jedesmal neu ergänzt werden muß. Aber die vermeintliche Hemmung in den „engen“ Haargefäßen hat keinen Einfluß auf die Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit und *zugleich* des Druckes im Capillargebiet, sondern bei zunehmender Weite des Trichters, des *Gesamtquerschnittes* aller Rohre, sinkt die *Geschwindigkeit*, bei Abnahme der Lichtung der *Einzelrohre* sinkt *deren Innendruck*. So verlangen es die physikalischen Gesetze.

Ein wesentlicher Widerstand könnte nur eintreten, wenn die Zahl der Verzweigungen, und damit die Fläche der Zwischenwände, schon im Beginn stark zunähme und die engen Bahnen gegenüber den weiteren unverhältnismäßig lang wären. Dann wäre die Arbeit, Kraft mal Weg, erheblich. Die Aufteilung geschieht jedoch am Ende des Gefäßbaumes, meist erst innerhalb der Organe. Bis dahin ist das *Einzelgefäß* weit. Was man als Präcapillaren und Capillaren bezeichnet, ist ein zwar stark verzweigtes, aber *kurzes* Gebiet. Die Arbeit, Kraft mal Weg, ist auf den kurzen, aber parallel geschalteten, wenn auch engen Teilstrecken gering. Nach dem *Ohmschen* Gesetz ist Widerstand = Weglänge mal einer Konstanten dividiert durch Querschnitt.

Die Tatsache, daß sich das Blut nach dem Durchlauf durch die Capillaren in den Venen rascher bewegt und wieder ins Herz einströmt, ohne daß man eine *neue* Kraft hierzu nachweisen kann, beweist bereits, daß dieses angebliche Hindernis *nicht besteht*. Man überlege einmal, daß auch die venösen Capillaren und die engen Anfangsvenen, wo das Blut bereits rascher läuft, ebenso ein Hindernis darstellen sollten, und vor allem, daß bei kleinen Tieren, deren sämtliche Gefäße recht eng sind, also wie Haargefäße wirken, dann ein ungeheurer Widerstand gegen den kleinen Herzmotor vorhanden wäre.

Die gesamte Gefäßbahn bildet indessen zusammen mit dem Herzen ein in sich zurücklaufendes, geschlossenes Stromnetz. Die Tatsache, daß am Veneneinlaufe ins Herz keine Klappen vorhanden sind, spricht *eindringlich gegen die bisherige Theorie* der Druckpumpenwirkung und damit auch gegen die eng damit verbundene Vorstellung einer systolischen Aortendehnung.

Nun will man die angebliche kammersystolische Dehnung der Aorta nachgewiesen haben. Man hat das in der wunderlichen Weise getan, daß man den Schlauch *zuband*¹ und dann mehr Flüssigkeit einpreßte. Natürlich dehnt sich dann jeder nachgebende Schlauch. *Die Gefäßbahn aber ist nicht zugebunden.* Sie verzweigt sich zwar capillarwärts, aber nur das *Einzelgefäß* wird enger, der Gesamtquerschnitt jedoch immer breiter. Selbst wenn man eine dem Schlagvolumen entsprechende Wassermenge in einen *zugebundenen* Schlauch einpreßt und ihn damit, der vorgefaßten Meinung gemäß, dehnt und sogar die Dehnung in Zahlen oder Kurvenbildern angibt, *so entspricht diese völlig einwandfreie, aber überflüssige Art der Feststellung einer Dehnung nicht den Tatsachen.* Man vergleicht nämlich den *Mengenzuwachs* in einem *geschlossenen* Rohr mit dem *Durchstrom* der gleichen Menge in einem *offenen*, der *rascher*, also mit sinkendem Innendruck erfolgt und setzt beide Ergebnisse ohne Bedenken gleich. Äußerer Druck und innerer, kinetische und potentielle Energie, erleiden wieder das Schicksal, verwechselt zu werden.

Es ist recht merkwürdig, daß alle Untersucher lediglich die *Ausdehnung* der Lichtung in Betracht ziehen. Die elastische Eigenschaft wird nur nach der *einen* Seite, nur nach der Dehnungsfähigkeit hin, erwogen. Daß ein elastisches, also ohne Zufuhr neuer Energie in die Ausgangsstellung zurückkehrendes System, auch nach der *anderen* Seite, der zwangsläufigen *Verengerung*, schwingen kann und muß, wenn die Bedingungen dazu gegeben sind, *wird überhaupt nicht bedacht.* In sämtlichen Hand- und Lehrbüchern und bei allen Untersuchern wird die Eigenschaft der Elastizität, dem Beispiel der Vorgänger¹ folgend, *nur als Dehnbarkeit ausgelegt.* An der Druckpumpe Herz und der ebenso überkommenen Vorstellung der Aorten-dehnung wird als unantastbare Lehrmeinung festgehalten.

Weil man nur auf die abnehmende Weite des *Einzelgefäßes* blickt und dabei das *Ohmsche Gesetz* nicht beachtet, kann man sich nicht von der Vorstellung frei machen, daß das Blut bald nach dem Einlauf in die Aorta bereits gehemmt und deshalb das Rohr gedehnt werde. Wenn aber der Innendruck bei zunehmender Blutgeschwindigkeit sinkt, *dann tritt auch kein Dehnungsdruck auf.* Das sollte eingesehen werden. Dann läuft das Blut vielmehr mit der ihm vom Herzen erteilten *Beschleunigung*, entsprechend den physikalischen Gesetzen, in den sich zwar verengenden Einzelgefäßen, aber bei zunehmendem Gesamtquerschnitt aller Rohre, sogar hindurch, ohne ein Gefäß zu dehnen, weil ihm kinetische Energie, Massengeschwindigkeit, Beharrungsvermögen innewohnt. Wie sich ein nachgebendes und elastisches Rohr dabei einstellt, ist eine andere Frage.

Elastizität ist die Fähigkeit eines Körpers, erlittene Formänderungen auszugleichen. Sie ist eine molekulare Eigenschaft. Das elastische System bewegt sich demnach nach *beiden* Seiten, und weil es die Eigenschaft besitzt, ohne Zufuhr neuer Energie in die Ausgangslage zurückzukehren, so ist es *schwingungsfähig*². Die Dehnung ist bei jedem elastischen Körper *unerwünscht*. Er verliert dabei an der Fähigkeit, in die Ausgangsstellung zurückzugehen, weil seine Massenteilchen gezerzt und

¹ Buch, 5, 3.

² Hauffe: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Med. Klin. 18/24. Dazu Buch, 2, 3–5.

bis zur Bruchgrenze beansprucht werden. Bei der Schwingung nach der anderen Seite, der *Raumverkleinerung*, liegt diese Gefahr nicht vor. Die Bewegung kehrt ohne Verluste um.

Es ist selbstverständlich, daß ein nachgebender Schlauch bei erhöhtem Innendruck breiter wird, zumal wenn man ihn *zubindet*. Ist er gleichzeitig elastisch, so geht er nachher in die engere Ausgangslage zurück. Hier aber im *fließenden* Blute handelt es sich darum: Was geschieht, wenn ein elastischer *offener* Schlauch *verschieden rasch durchströmt* wird? Laut Tatbestand am Schlauchmodell¹ lautet die Antwort: Er wird mit zunehmender Stromgeschwindigkeit *enger*, bei abnehmender breiter. Das ist auf Grund der physikalischen Gesetze nicht anders möglich. Denn mit zunehmender Geschwindigkeit sinkt der Innendruck. Folglich wird die Schlauchwand, wenn das Wasser rascher *durchfließt*, *eingezogen*, nach innen angesaugt, nicht vorgewölbt.

In Übereinstimmung mit diesem Tatbestand war bereits nachgewiesen², daß auch am lebenden Körper bei Zunahme der Stromgeschwindigkeit der arterielle Innendruck sinkt und gleichzeitig der Gefäßschatten schmaler wird. Umgekehrt wird bei Abnahme der Blutgeschwindigkeit der Gefäßschatten breiter und der Druck steigt. Folgerichtig ergibt sich aus diesen übereinstimmenden Befunden, zusammen mit den Forderungen der physikalischen Gesetze, daß *auch während der Kammerzusammenziehung*, wo nachweislich die größte Blutgeschwindigkeit vorhanden ist, *die Aorta schmaler* wird.

Es ist unverständlich, wie man nach diesem klaren Nachweis der Rohrverschmälierung bei zunehmender Innengeschwindigkeit noch an der Lehre der systolischen Dehnung festhalten, und vor allem, wie man die Ergebnisse aus einem zugebundenen Schlauche auf einen offenen, in dem nachweislich das Blut läuft, übertragen kann. Wer dennoch an der Theorie festhängt und am Tatbestand zweifelt, der möge zunächst die Versuche nachmachen. Vor jeder Theorie, auch wenn sie noch so oft wiederholt wird, steht der einfache Tatbestand.

Natürlich hängt mit diesem Nachweis die bisherige Lehre vom Blutkreislauf zusammen, sie ist darauf aufgebaut. Das ist der tiefere Grund, weshalb man sich gegen die unbequemen, aber unwiderleglichen Tatsachen sträubt. Ist die systolische Aortendehnung als unhaltbar nachgewiesen, als lediglich behauptete Annahme, die auf keine Weise zu Recht besteht, *so fällt allerdings die Theorie der Druckpumpe Herz und damit auch die bisher angenommene Hubarbeit*. Sie ist nicht mehr vorhanden, sobald der Dehnungsdruck als unnötig hineinkonstruierte, auf unrichtiger physikalischer Vorstellung beruhende Lehrmeinung erkannt

¹ *Hauffe*: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Med. Klin. 18/24. Dazu Buch, 2, 3–5.

² *Hauffe*: Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie. Berlin: Fischers med. Buchhandl., H. Kornfeld 1924.

ist. Um diese Frage, von grundsätzlicher Bedeutung für das Verständnis des Blutkreislaufes, *besteht die systolische Aortendehnung, oder ist sie nicht vorhanden*, wird wesentlich der weitere Streit gehen. Die Lösung kann nicht mehr zweifelhaft sein. Die Beweispflicht, daß kammer-systolisch etwa eine Dehnung der Aorta erfolge, liegt nunmehr bei den Physiologen.

3. Der angebliche Druckpuls.

An der anfangs gedehnten Stelle entstehe sofort beim Einlauf des Blutes in die Aorta durch den Druck der Blutmenge eine Welle, die als Puls wahrnehmbar sei. Der Puls sei also eine positive Druckwelle, die über das arterielle Rohr weiter verlaufe, bis sie schließlich im Capillargebiete, infolge Aufspaltung der Gesamtenergie in viele Teile der sich verzweigenden Gefäße, bei zunehmender Verkleinerung der Einzelwellen erlösche.

Hier vermischen sich, wie der Leser merkt, zwei Vorstellungen mit einander¹. Einmal die, daß von der sich zusammenziehenden Kammer aus *Blutmasse* in das Gefäß eingepreßt werde und dabei eine Dehnung erfolge, die sich in jedem neuen Abschnitt wiederholt. Weiter aber die, daß von der ersten Erregungsstelle aus, dem gedehnten Bezirk, eine *Blutwelle* ausgehe, die mit anderer Geschwindigkeit als das strömende Blut sie hat, über die Rohrwand weiter läuft. Beide Vorgänge haben angeblich dieselbe Entstehung, sie verlaufen jedoch mit anderer Geschwindigkeit. Es erhebt sich notwendig die Frage, was geschieht, wenn das Blut aus dem zuerst gedehnten Abschnitt in einen neuen gelangt? Bildet sich dann eine neue Welle und wie verhält sich diese zur erst entstandenen? Verlaufen die Wellenzüge immer gleichsinnig, sodaß keine Überlagerungen entstehen, oder welcher Tatbestand ist erhoben? *Volkman*² hat bereits diese Frage dahin entschieden, daß die *Massenwelle* des Blutes, die nach der bisherigen Vorstellung mit jeder Herzzusammenziehung in jedem neuen Abschnitt sich wiederholende Dehnung der Einzelrohre, von der *Puls*welle nicht abzutrennen ist.

Im Widerspruch zur Vorstellung, daß der Puls eine Druckwelle sei, steht schon der immer zu erhebende Tatbestand, daß man den Puls erst fühlt, wenn man auf das Rohr drückt, sonst überhaupt nicht, wenn man es also künstlich *verengt*. Dann aber sollte auch ein Druckpuls sofort kleiner werden. Unter dieser Vorstellung des Druckpulses sollten ferner alle Gefäße ständig deutlich sichtbare Pulsationen zeigen. Es dürften vor allem nicht gerade die unelastisch, also unnachgiebig gewordenen Arterien besonders kräftig schlagen. Denn deren starre Wand kann nicht nachgeben, weiter werden.

Dann sieht man vielmehr eine ganz andere Bewegung, nämlich eine *Schlingerbewegung*, eine Schleuderung des Rohres als Ganzes um eine seitliche Achse. Das Rohr rutscht unter der Haut hin und her, aber es ändert nicht seine Weite. Niemals ist eine Auffüllung und wechselnde Abschwellung, eine Lichtungsveränderung

¹ Buch, 5, 1—5.

² Buch, 5, 2.

sichtbar. Die gleiche Erscheinung kann man bei normalen Gefäßen bereits beobachten, wenn eine Pulsation merkbar wird. Sie ist im Schrifttum als gleichzeitige oder sogar als einzig vorhandene Bewegung¹ bekannt. Der beim Spritzen hin und her schlagende Gartenschlauch zeigt sie ebenso.

Da kein Dehnungsdruck vorhanden ist, weil keine Druckerhöhung, sondern vielmehr beim Austritt des Blutes in die Aorta eine Senkung erfolgt, *kann auch von einer nicht vorhandenen Dehnungsstelle keine durch Dehnung entstehende Druckwelle ausgehen*. Merkwürdig ist, daß man den Vorlesungsversuch zur Wellenerzeugung so anstellt, daß man auf den gespannten Schlauch schlägt, also ihn eindrückt, *verengt*. Man bildet die Welle niemals der Theorie gemäß durch Dehnung des Schlauches mit Einpressen von Wasser. Er wird dann breiter oder dehnt sich an einer Stelle, aber er bildet keine Wellen, außer wenn man bereits von außen, durch Hin- und Herschieben eines Stempels, rhythmische Impulse auf ihn überträgt. Dagegen ist am Schlauchmodell² zu zeigen, daß der erste Vorgang stets die *Verengung* ist, das *Wellental*, nicht der *Wellenberg*. Auch an der natürlichen Welle ist das Wellental die vorangehende Erscheinung.

Es handelt sich hier um eine Kette ineinander verschlungener Theorien, die insgesamt von der unrichtigen Grundvorstellung ausgehen, daß zugleich mit zunehmender Geschwindigkeit auch der Innendruck ansteige. Das Blut läuft in Wirklichkeit, weil ihm äußerer Druck, kinetische Energie, Beschleunigung mitgeteilt wird, und deshalb der Innendruck sinken muß, auf Grund der physikalischen Gesetze ohne Dehnung, also auch ohne daß es zu einer Pulsation im üblichen Sinne kommt, durch die Arterien hindurch. Laut Schlauchmodell und Beobachtung am lebenden Körper¹ entsteht eine Pulsationsbewegung an der Arterie nur dann, wenn das Weiterlaufen des Blutes gehemmt ist, sonst nie. Der am lebenden Körper sichtbare Vorgang ist eine Schlingerbewegung¹, sei es, daß eine Arterienstrecke schon normalerweise, beim Durchtritt durch ein Band gehemmt ist, oder beim Pulsschreiben diese Hemmung absichtlich erzeugt wird, oder das Rohr unelastisch wurde. Die mit der systolischen Blutbeschleunigung einhergehende Rohrverschmälerung ist nicht sichtbar. Bereits die Versuche *Webers*³, die Pulswelle zu erklären, gehen von der unrichtigen Voraussetzung des Dehnungsdruckes aus und führten deshalb zu unrichtigen Vorstellungen, an denen der Theorie gemäß festgehalten wurde.

4. Die angeblichen Hilfskräfte der Blutbewegung.

Die kammersystolische Dehnung der elastischen, und in Verkennung dieser Eigenschaft als lediglich *dehnbar* betrachteten Aorta, ist ein zum Tatbestand erhobenes festes Beweisstück der bisherigen Kreislauftheorie geworden. Mit ihrer Hilfe konnte man zwar das Blut bis zu den Capillaren bewegen, wenn auch im Widerspruch zu den Gesetzen der Physik, weiter

¹ *Makenzie*: Lehre vom Puls. 1904, 59—61. Buch, 5, 4—5. Dort Literatur.

² *Hauße*: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Med. Klin. 18/24. Dazu Buch, 2, 3—5.

³ Buch 5, 3.

jedoch leider nicht. Durch die angeblichen Widerstände der Bahn war die Blutgeschwindigkeit aufgebraucht, und auch der Druck war durch die Verzweigungen des Systems an den hemmenden Capillaren verbraucht. Die physikalisch richtige Deutung ist S. 163 dargelegt. Also mußte man neue Hilfskräfte zur weiteren Bewegung in den Venen bis ins Herz hinein suchen¹. Nun ist es immer eine mißliche Sache, wenn eine Theorie nicht zur völligen Erklärung aller Tatsachen ausreicht. Das Zugeständnis der Hilfhypothesen beweist, daß sie unvollständig ist. Die bisherige Theorie erklärt demnach den Kreislauf *nicht*, das ist zuzugeben.

Die Schwierigkeit liegt in der Erklärung der *Entfaltung* der sich abwechselnd gegenseitig bewegenden Herzabschnitte und ihrer Anfüllung mit Blut. Daß ein sich entfaltender Gegenabschnitt ohne weiteres Blut nachsaugt, ist klar. Es fragt sich nur, *welche Kräfte* bedingen diese Entfaltung. Von den elastischen Gewebseigenschaften der Herzmuskulatur und dem Tiefertreten der Herzbasis hat man bald als unzureichend oder als Verwechslung zwischen Ursache und Wirkung abgesehen. Es blieben in der Hauptsache zwei Einwirkungen, der Unterdruck im Brustraum der sog. „Dauersog“, mit seiner Änderung durch die Atmung, sowie die angeblichen Hilfskräfte in der Gefäßperipherie.

Eine Dauerkraft, eine unerschöpfliche, immer neu zur Verfügung stehende Energiequelle ist eine *physikalische Unmöglichkeit*. Der Unterdruck im Brustraum ist stets durch die Spannung der umgebenden Gewebe ausgeglichen. Damit ist seine Arbeitsmöglichkeit erschöpft. Nur Störungen dieses Gleichgewichtes können neue Energieunterschiede und damit neue Bewegung bedingen. Es ist unverständlich, wie eine Dauersaugkraft im Brustraum noch in modernen Hand- und Lehrbüchern als Zusatzkraft der *Blutbewegung* und dazu mit jeder Herzbewegung und zwar gerade bei der Diastole immer neu eingreifend, angeführt werden kann. Wer so denkt, glaubt noch an das Perpetuum mobile².

Die Bewegung der Gefäßmuskulatur³ kann nur dann einen Einfluß auf die *Vorwärtsbewegung* des Blutes ausüben, wenn sie *peristaltisch* eingriffe. Dann aber ist es gleich, ob man die der Arterien, der Venen oder die Capillarbewegungen heranzieht. Jede zeitweilige Verengung der Lichtung vermindert lediglich den Blutstrom *nach* der Peripherie, drängt das Blut zum Kesselgebiet hin, hindert den Ablauf von dort. Jede zeitweilige Erweiterung bedingt nur eine raschere Blutbewegung

¹ Hauffe: Virchows Arch. 266, H. 1.

² Pfuhl: Die mechanischen Aufgaben des Herzbeutels usw. Anatomischer Anzeiger 67, 1929. Hauffe: Entgegnung dazu. Anatomischer Anzeiger 68, Nr 1—3 u. 4—6.

³ Hasebroek: Über den extracardialen Kreislauf des Blutes. Rosenbach: Grundlagen des Kreislaufs. Homberger: Eine neue Kreislauflehre.

bis dorthin, aber noch keinen vermehrten *Durchlauf*. Beide Bewegungen heben sich indes in ihrem Wechsel stets gegenseitig auf. Die *Energieform*, nicht die *Energiesumme* des Motors wird mit Eingreifen der Gefäßmuskulatur umgewandelt. Das rascher laufende oder gar stärker an der Brustwand anschlagende Herz ist nicht „stärker“ geworden. Es *betätigt* sich nur anders.

Es ändert sich nämlich mit der Einstellung der Gefäßlichtung allein die *Geschwindigkeit* des durchlaufenden Blutes und damit zwangsläufig die Tourenzahl des Herzens, aber nicht die *Herzkraft*. Während der Verengung strömt das Blut langsamer, der Innendruck steigt, der Motor wird durch die Hemmung der Bewegung gebremst. Seine Tourenzahl sinkt. Die Masse des umlaufenden Blutes wird durch das Eingreifen der Gefäßmuskulatur zwischen arbeitender Organperipherie und lieferndem, mitlaufendem Kesselgebiet anders *verteilt*, hier so, daß im Herzinnenraum und Pulmonalgebiet samt den Gefäßen bis zum Eintritt in ein Organ alsdann mehr Blut ist¹. Umgekehrt ist der Vorgang bei vorangehender Weiterstellung der peripheren Gefäße. Das Herz wird kleiner, der Lungenschatten heller, der Gefäßschatten schmaler und der Innendruck sinkt. Dabei ist die Blutgeschwindigkeit rascher und die Pulszahl vermehrt, das Herz läuft rascher.

Die Gefäßmuskulatur ist also mittels der Einstellung der Gefäßlichtung der *Geschwindigkeitsregler* des fließenden Blutes, wie das bei jeder Maschine durch die periphere Verbrauchsstelle geschieht. Der Anlaß, in der Betätigung der Gefäßmuskulatur eine Hilfskraft der *Vorwärtsbewegung* des Blutes zu sehen, war die dabei erfolgende Änderung der *Blutgeschwindigkeit* und der Tourenzahl des Herzmotors. Man folgerte aus der Änderung der Energieform irrtümlich eine Zunahme der Herzkraft, der Energiesumme.

Man hat *zwei Kraftgruppen* im Herzgefäßgebiet² zu unterscheiden, die Herzmuskulatur und die örtlich und zeitlich verschieden davon eingreifende Gefäßmuskulatur. Das Blut läuft *um*, durch die Herzmuskulatur als *Achsenkraft* in der vorhandenen Bewegungsgröße unterhalten. Es wird wechselnd *verteilt* durch die *Querkraft* der Gefäßmuskulatur, als seitlich umleitende *Schleußenkraft* der Blutbäche. Damit ergibt sich ohne weiteres, daß die Querkraft nicht zur Achsenkraft zugezählt oder von ihr abgezogen werden darf. Die Gefäßmuskulatur bedingt also keine Vermehrung oder Minderung der *Energiesumme* des Herzens, die beständig sein muß³, sondern ändert nur die *Erscheinungsform* der kinetischen und potentiellen Energie *während* ihres Eingreifens. Die Änderung der Blutgeschwindigkeit während der Betätigung der Gefäßmuskulatur führte demnach wiederum zur *Verwechslung der physikalischen Begriffe*, *Energiesumme*, (*Kraft*), die konstant ist, mit der *Erscheinungsform* der Energie, Geschwindigkeit und Druck, kinetische und potentielle Energie, die immer gegenteilig verlaufen. Die erste unrichtige Anfangsvorstellung zieht unweigerlich weitere Unstimmigkeiten nach sich.

¹ *Hauffe*: Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie. Berlin: Fischers med. Buchhandl., H. Kornfeld 1924.

² Buch, 3, 4.

³ *Bohnenkamp* u. *Ernst*: Über die Unveränderlichkeit der Energiegröße des Herzens. Münch. med. Wschr. 9, 28.

Nun hat man auch die Betätigung der Atmungs- und Körpermuskulatur zur Vermehrung der Blutbewegung¹ heranziehen wollen. Der Fetus im Uterus kommt ohne ihre Mitbeteiligung aus. Sein Blut läuft nur anders verteilt im Körper um als nach der Geburt¹. Während der Einatmung ist zeitweilig mehr Blut im Innenraum der Lungen, im Pulmonalgebiet, wo es mit Sauerstoff aufgefrischt wird. Dafür ist die entsprechend geringere Menge weniger in der Organperipherie. Indessen geht die Herzbewegung und damit der Blutumlauf, mit anderer Schlagfolge bei Änderung der Last weiter. Bei der Ausatmung ist die Mengenverteilung umgekehrt. Das Blut läuft beschleunigt nach der zu versorgenden Peripherie ab, im Kesselgebiete ist weniger. Die Herzbetätigung geht aber indessen weiter, natürlich mit anderer Tourenzahl des Motors. Die Atmungswelle läuft über die Pulswelle hinweg, Es erscheinen dann Hebungen und Senkungen der Pulswelle im Takte der Atmung. Es handelt sich demnach wiederum um eine Verwechslung zwischen Geschwindigkeitsänderung während der nur zeitweilig geänderten Blutverteilung zwischen Kesselgebiet und Peripherie und der Summe der Herzenergie, die bei verschiedener Anforderung der Verbrauchsstellen sich notwendig mit Änderung der Energieform, Zunahme der kinetischen bei Senkung des Druckwertes, Abnahme der Geschwindigkeit bei Zuwachs der potentiellen Energie, bemerkbar macht. Der Atmungsblutkreislauf nach *Haedicke*² ist der gleiche Trugschluß.

Die Betätigung der Körpermuskulatur³ veranlaßt ebenfalls nur einen zeitweilig rascheren Zustrom von Blut zur verbrauchenden Stelle, also damit eine Änderung der Stromgeschwindigkeit und auch der Tourenzahl des Motors. Es kann jedoch kein Ausquetschen von Blut durch die Zusammenziehung der Muskelfasern erfolgen, also ein vermeintlicher Zuwachs zur Strömungsenergie, denn die Blutgefäße verlaufen innerhalb und parallel zu den Fasern. Ferner sollte bekannt sein, daß eine örtliche Verengung eine Abschnürung, also eine *Minderung* des Durchlaufes bedingt.

Die bisher zur Stützung herangezogenen vermeintlichen Hilfskräfte der Blutbewegung sind demnach nur periphere Organkräfte der Blutverteilung, der *seitlichen Umleitung* des immer in Bewegung befindlichen Blutes nach den anfordernden Organen. Die Querkraft greift zeitweilig anders ein und damit ändert sich selbstverständlich auch die Erscheinungsform der Achsenkraft, der Herzmuskulatur. Das ist physikalisch durchaus begreiflich.

5. Der Herzbeutel als Kapsel der Saug- und Druckpumpe.

Wie stellt sich nun in Wirklichkeit der Vorgang dar? Die Frage heißt hier, wo liegt die Kraft zur Entfaltung der Herzmuskulatur? Darauf lautet die Antwort⁴: *In jedem abgeschlossenen Raume, wie ihn das Cölon oder der besondere Herzbeutel darstellt, muß mit der Betätigung des einen Teiles auch sofort die zwangsläufige Entfaltung des ruhenden Gegenabschnittes erfolgen. Damit wird das Blut in den sich entfaltenden Abschnitt nachgesogen.*

So hatte bereits *Purkinje*⁵ die *wechselseitige* Betätigung der beiden Abteile

¹ *Hauffe*: Virchows Arch. **266**, H. 1.

² *Hädicke*: Der Atmungskreislauf des Blutes.

³ *Hauffe*: Virchows Arch. **266**, H. 1.

⁴ *Hauffe*: Die Bedeutung des Herzbeutels für den Blutkreislauf. Münch. med. Wschr. **41—43** (1926).

⁵ *Purkinje*: Schles. Ges. vaterl. Kultur 1844.

im Herzbeutel erklärt. Seine Deutung wurde abgelehnt. Zwar hatte *Harvey*, auf den man sich berief, durchaus nicht die alleinige Druckpumpe als Erklärung aufgestellt, sondern vielmehr nur an Stelle der bisher als wesentlich angenommenen Entfaltung die aktive Zusammenziehung als maßgebend gesetzt. Die Bewegung des Blutes in den Venen bleibt bei ihm jedoch daneben als zweiter Vorgang bestehen. Zu ihrer Begründung hat er das Bestreben des Blutes, zum Herzen, als seiner Sonne hin zu laufen.

Er braucht also außer der Druckkraft noch eine Saugkraft¹. Nur begründet er diese Saugkraft anders, wie wir das heut tun würden. Aber, da er die Aortendehnung behauptet hat, weil er es sich nun mal so vorstellte, so war damit die Anschauung der Druckpumpe geheiligt. Man sah nur die *eine* Seite der Erklärungsweise von *Harvey* und beachtete nicht, daß er auch eine Saugbewegung hat und haben muß. Nur betont er diese nicht so stark wie die neue Druckkraft.

Beim Blutkreislauf der Fische gibt man diese Erklärung notgedrungen zu, weil man bei der Zwischenschaltung der Kiemenkapillaren vor die Arterien *keinen anderen Ausweg weiß*, um das Blut durch die Körperarterien, das zweite Capillarnetz und weiter durch die Körpervenen bis in den einen Vorhof und die eine Kammer zurückzubewegen. Bei den Mollusken² liegen die Verhältnisse ähnlich. Nur ist hier die Pumpe hinter das Capillarnetz der Kiemen oder Lungen gestellt. Die Übertragung dieser ganz klaren physikalischen Verhältnisse auf den Blutumlauf der höheren Tiere ist aber durch das Bestehen einer auf falscher Grundanschauung beruhenden Lehrmeinung unmöglich gemacht, obwohl keinerlei Begründung, weshalb es dann anders sein sollte, angegeben werden kann.

Gegen die Bedeutung des Herzbeutels für die wechselseitige Entfaltung des Gegenabschnittes hat man nun zwei Einwände immer wieder vorgebracht. Er sei nur eine dünne, schlaffe Haut und ferner bewege sich das Herz auch außerhalb seiner wechselseitig im Takte. Folglich könne er nicht die Bedingung zur Betätigung des Herzens sein.

Wenn im Brustraum ein tieferer Unterdruck nachweislich besteht als im Herzbeutel, so stehen dessen Wände nach außen hin gespannt^{3, 4}, ganz gleich wie dick sie sind. Der Herzbeutel ist aus elastischen Geweben gebildet und hat eine erhebliche Zugfestigkeit. Die Kammermuskulatur reißt eher als die Beutelwand. Demnach wirkt er genau so wie bei den Fischen und Mollusken der Rest des Leibesraumes. Er ist umschließende Maschinenwand und zugleich führendes Gestänge des während der wechselseitigen Zusammenziehung des tätigen Abschnittes an ihm entlang gleitenden und sich dabei anfüllenden Gegenabschnittes. Nicht die Herzmuskulatur allein, sondern erst Beutel und Herz zusammen bilden die tätige Maschine und zwar in Form einer Membran- Saug- und Druckpumpe.

Die Schwierigkeit der Entfaltung der muskelkräftigeren Kammer durch den schwächeren Vorhof wird durch das Eingreifen des Herzohres⁵ bei kürzerem

¹ Buch, 3, 7.

² *Hauffe*: Die Wirkung der im Herzbeutel gegebenen Saug- und Druckeinrichtung usw. Med. Klin. 18 (1927).

³ *Hauffe*: Virchows Arch. 266, H. 1.

⁴ *Purkinje*: Schles. Ges. vaterl. Kultur 1844.

⁵ *Hauffe*: Die Bedeutung des Herzohres usw. Z. Kreislaufforschg 21 (1928). Buch, 3, 6.

Wege behoben. Damit ist zugleich das Zurückströmen des Blutes nach den klappenlosen Venen ausgeschlossen, weil gleich am Anfang des Bewegungsvorganges die Richtung der Blutbewegung nur nach den Kammerklappen hin festgelegt ist. Bei einer Druckpumpe müssen Ventile am Einlaufe angebracht sein. Die Saug- und Druckpumpe, wie sie als Tatsache besteht, ist durch das Fehlen der Ventile am Veneneinlauf *von vornherein eine unabweisbare Notwendigkeit gewesen*. Zur „Druckpumpe“ kam man nur, weil man in Nichtbeachtung der physikalischen Gesetze, Innendruck und Blutgeschwindigkeit zugleich ansteigen ließ.

Bleibt noch der Scheineinwand, daß sich das Herz außerhalb des Beutels *ebenso* bewege. Die äußere Bewegungsart ist freilich da, daran zweifelt niemand. Aber die *Leistung* der arbeitenden Maschine ist anders außerhalb des Beutels, und wenn er geschlossen ist. Die Umschließung des Herzens mit einer Hülle ist eine Sicherung seiner *Arbeitsweise*, sobald der Atmungsapparat in den Brustraum verlegt ist, aber *nicht die alleinige Bedingung* der wechselseitigen Betätigung der Herzmuskulatur. Das ist genügend oft von Anfang an hervorgehoben worden¹. Die dauernde Wiederholung längst widerlegter Scheineinwände kann nicht gerade als Zeichen eines starken Gegenbeweises angesehen werden, zumal wenn sie mit immer gleichen Worten neu erfolgt². Zur Klarstellung der Sachlage für den Leser, nicht zur zwecklosen erneuten Widerlegung mancher Kritiker, sei der Tatbestand, über den man, soweit er unbequem ist, hinweg liest, gebracht.

Am Schlauchmodell³ ist bei zunehmender Geschwindigkeit der Durchströmung zuerst eine Einziehung der Wand sichtbar. Beschleunigt man den Durchstrom weiter, bis zur Berührung der beiden Wände, oder verengt man von vornherein eine Stelle am Schlauch, so erfolgt nun als Fortsetzung der ersten Bewegungserscheinung eine *zweite*, Infolge der Elastizität der Schlauchwand *kehrt* deren Bewegung *um*. Sie *wiederholt sich* in bestimmten Zeitabständen, regelmäßig oder auch ungleich, indessen das Wasser mit derselben Energiegröße, Druckhöhe des Standgefäßes, den Schlauch durchströmt. Aus der *gleichförmigen* Wasserbewegung ist demnach eine *rhythmische* Bewegung der Schlauchwand *zwangsläufig, auf Grund bekannter physikalischer Vorgänge*, entstanden. Der Ablauf erweckt Erstaunen, solange man ihn nicht übersieht.

Nun kann man leicht an jedem Schlauch eine *wechselseitige Bewegung* zweier Gegenabschnitte hervorrufen. Man braucht ihn nur, während das Wasser durchläuft, zu krümmen. Dann bildet sich zuerst das zwangsmäßig schlagende Einzelherz und anschließend ein Schlagen zweier hinter einander gelagerter Abschnitte wie bei Vorhof und Kammer.

¹ Hauffe: Die Bedeutung des Herzbeutels für den Blutkreislauf. Münch. med. Wschr. 41—43 (1926).

² Brauer u. Fischer: In Handbuch der allgemeinen und pathologischen Physiologie; Pfuhl: Anat. Anz. 1929; Hochrein: Im Ref. Münch. med. Wschr. 17 (1930); Br. Kisch: Im Ref. Klin. Wschr. 17 (1930); Rothberger: Im Ref. Ber. Biol. 1930.

³ Hauffe: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Med. Klin. 18 (1924). Dazu Buch, 2, 3—5.

Wenn nun hierbei die Durchlaufgeschwindigkeit des Wassers geändert wird, so sieht man, daß es nur auf dem Wege vor sich geht, daß dieses künstlich schlagende Herz ¹ die *Größe* der beiden Abteile ändert. Die Schwingungsknoten wechseln am freiliegenden Schlauch noch ihren Ort.

Diesen Weg schlägt das lebende Herz bei der Entwicklung nicht ein, sondern die Natur geht den anderen Weg, sie legt die *Schwingungsknoten* fest durch Versenkung des Herzens in den Leibesraum, mit Biegung des Schlauchherzens, sowie man es beim Modell auch macht, indem man bei veränderter Stromgeschwindigkeit zur Verhinderung des beliebigen Wechsels der Schwingungsstellen, einen Querbügel aufsetzt oder den Schlauch absichtlich krümmt. Die Natur sichert also den Ablauf der *gegenseitigen* Bewegung zweier Abschnitte durch *Einschluß in eine Hülle*. Damit werden die Schwingungsknoten festgelegt und die gegenseitige Füllung der beiden Abschnitte ist jetzt *gleichgroß*.

Die Änderung der Schlagfolge wird am lebenden System durch Änderung der Durchlaufgeschwindigkeit mittels der Einstellung der anderen Energiequelle, der außerhalb gelagerten *Gefäßmuskulatur* hervorgerufen. Diese ist nämlich schon vor der Anlage der Herzmuskulatur vorhanden. Der Herzbeutel bedingt, das ist zu beachten, nicht den Rhythmus, die mechanische Wiederholung der Bewegung, auch nicht die Schlagfolge, den Geschwindigkeitsablauf innerhalb dieser Bewegung, sondern er sichert allein die *Gegenseitigkeit* in der Aufeinanderfolge der Einzelbewegungen, so daß *gleiche Füllungen der beiden Abschnitte* erfolgen, unter der weiteren Bedingung, daß die Änderung der Durchlaufgeschwindigkeit vom anfordernden Organ ausgeht.

Die beiden Kraftquellen im Herzgefäßgebiete, die *Achsenkraft* der Herzmuskulatur, die das Blut in der von Anfang an bestehenden *Vorwärtsbewegung* erhält, und die *Querkraft* der Gefäßmuskulatur, die das umlaufende Blut wechselnd seitlich *verteilt*, sollen zu einem geordneten Zusammenwirken gebracht werden. Diese Aufgabe wird durch *Versenkung des Herzens in den Leibesraum* gelöst, durch Schaffung einer umschließenden Hülle. Die Hebelbalken der Herzmaschine werden ins labile Gleichgewicht gestellt. Sie kann nun bei der Wiederholung der Einzelbewegung zugleich *wechselseitig* wippen. Der Einschluß in eine Kapsel, gleichgültig ob Rest des Cöloms oder besonderer Herzbeutel, zwingt demnach mit der Zusammenziehung des tätigen Teiles den ruhenden zur Aufnahme der *gleichgroßen* Menge Blut im Soge bei der Entfaltung. Er unterhält so die *ständige Umlaufbewegung* des Blutes, den *Kreislauf* durch das Herz und die Arterien bis über die Venen und wieder ins Herz hinein, mittels der Gegenbewegung der beiden unveränderlich großen Abschnitte.

Damit kommen wir auf die wichtige Bedingung seines Vorhandenseins. Wenn nämlich *zugleich* mit der Druckwirkung auf der arteriellen Seite eine Saugwirkung auf der venösen Gegenseite eintritt, so bildet sich infolge der Auswirkung der Bewegungsenergie auf den Gegenabschnitt, beim Weiterfließen des Blutes im Soge *kein Dehnungsdruck*. Jede Hemmung der Bewegung, die entstehen wollte, wird sofort durch den Sog auf der Gegenseite wieder in Bewegung aufgelöst ². Das Blut läuft

¹ *Hauffe*: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Klin. Med. 18 (1924). Dazu Buch, 2, 3—5.

² Buch, 3, 5; Münch. med. Wschr. 41—43 u. Virchows Arch. 266, H. 1.

ungehindert durch das „enge“ Capillargebiet durch bis wieder ins Herz ein, gerade durch die Mitwirkung der Capillaren, denn sie lassen mit der Oberflächenwirkung ihrer engen Lichtung, unter der Bedingung, daß auf der Gegenseite das Blut durch Sog aus ihnen entfernt wird, ständig selbsttätig neues Blut vom arteriellen Beginn bis zum venösen Ende aufsteigen.

Das Blut wird also nicht aus der Ruhe heraus jedesmal neu bewegt, sondern *es ist in ständiger, nur wechselnd rascher Bewegung. Es läuft infolge seines Behaarungsvermögens durch die Rohre hindurch.* Das Herz ergänzt nur den Verlust an Bewegungsenergie während der Fließbewegung. Es erteilt ihm eine neue Beschleunigung und bewegt es dabei vom Vorhofsende bis Kammerausgang. Die Umlaufsbewegung geht dann auf der in sich zurücklaufenden Bahn neu von statten.

Das Mittel, das die Natur hier auf einfache Weise benutzt, ist, daß sie keine *neue* Energiequelle zur Bewegung des Blutes auf der Venenseite einsetzt, sondern sie braucht die *bereits vorhandene*, die aktive Betätigung der Herzmuskulatur, und verwendet den Teil der Energie, der sonst, unter der Vorstellung der Druckpumpenwirkung, als Hemmung der Bewegung, als Druck, verloren ginge, auf der Gegenseite neu als kinetische Energie im Soge. Sie zerlegt die Kraft von Anfang an in zwei Teile durch Einbau der Energiequelle in eine umschließende Hülle und schafft so eine Membran-Saug- und Druckpumpe. Die Gegenbewegung in der Hülle des nach außen gespannten Herzbeutels ermöglicht die gleichzeitige Anfüllung und Entfaltung des ruhenden Gegenabschnittes durch die Betätigung des arbeitenden. Damit ist die Saug- und Druckpumpe als Tatsache ^{1, 2} bewiesen.

Die nur theoretische Annahme einer Druckpumpe ist als Widerspruch gegen die physikalischen Gesetze aufzugeben, zumal schon das Fehlen von Ventilen am Veneneinlauf gegen die Druckpumpe und für das Bestehen einer gleichzeitigen Saugeinrichtung spricht. Diese unhaltbare Vorstellung ist ein Trugschluß in einer Reihe unmöglicher Abläufe. Ihr gemeinsamer Ausgangspunkt ist die wunderliche Behauptung, daß im Gegensatz zu den physikalischen Gesetzen, im fließenden Blute die Geschwindigkeit und der Innendruck zugleich ansteigen könne.

6. Die Herleitung des Rhythmus der Herzbewegungen aus der Mechanik.

Gezeigt ist, wie der Einschluß der Energiequelle in eine Kapsel die *Gegenseitigkeit* der Einzelbewegung bei gleicher Füllung beider Abteile auslöst. Aus welcher Bedingung heraus jedoch der *Rhythmus*, die ständige Aufeinanderfolge, die *sofort anschließende neue* Betätigung des mit Blut angefüllten Teiles, *in der ununterbrochenen Wiederholung*, lebenslang, möglich ist, war bisher unerklärlich. Man „bewunderte“ zwar diese Arbeit, aber konnte sie bei den bisher errechneten Energiewerten nicht verständlich machen. Der Fehler liegt, wie nun einzusehen ist, an dem

¹ Hauffe: Virchows Arch. 266, H. 1.

² Hauffe: Die Bedeutung des Herzbeutels für den Blutkreislauf. Münch. med. Wschr. 41—43 (1926).

überflüssigen Hineinbringen einer Hubarbeit auf der in sich zurücklaufenden Bahn.

Man mache sich einmal klar, was eine Tagesarbeit der beiden Herzen von 8323 kgm bedeutet. Die Blutlast von 5 kg würde jeden Tag auf 1665 m Höhe emporgehoben. „Rund 4% des täglichen Gesamtumsatzes des ruhenden, nüchternen Menschen“ beruhigt *Tigerstedt*, I, § 31, S. 241¹. Rechnet man diese Zahl in die Arbeit eines Armes um, so heißt das: Mit 6 Armbewegungen in der Minute soll die Last von 2 kg auf 48—50 cm Höhe jedesmal gehoben werden, *ständig ohne Ausruhen, als ob der Mensch Tag und Nacht, lebenslang durcharbeiten könnte*. Binnen kurzer Zeit dürfte der Arm, und damit der Mensch, ermüdet sein. *Kahn*² sucht diese Arbeit dadurch recht verständlich zu machen, daß er eine Kugel von 1 kg Gewicht sich mit der Geschwindigkeit von $1\frac{1}{4}$ m in der Sekunde bewegen läßt, also mit der „eines rüstigen Spaziergängers“, der lebenslang unaufhörlich läuft. Diese Kugel liefe in einem Jahre einmal um die Erde, „den gewaltigen Kreis von 40 000 km“, herum. Diese unmögliche Arbeit soll das kleine Herz schaffen, sagt man.

Die bisherige Deutung des Rhythmus, d. h. der Wiederholung der Einzelbewegung in bestimmten Zeitabschnitten, sagt aus, daß eine *Außenkraft*, die bereits rhythmische Bewegungen vollführt, dieselbe Aufeinanderfolge bedingt. Man erteilt deshalb im Versuch durch Hin- und Herbewegen eines Kolbens dem Schlauchinhalt bereits rhythmische³ Impulse und bewegt so die Innenflüssigkeit rhythmisch weiter.

Wenn man nun am lebenden Herzen die Wiederholung der Zusammenziehung damit zu begründen sucht, daß entweder die Herzmuskulatur oder seine nervösen Gebilde, die Ganglien, bereits mit rhythmischer Automatie „begabt“ seien, die „Fähigkeit“ bereits besäßen, sich rhythmisch zu bewegen, oder rhythmische Impulse auszusenden, so ist damit nichts weiter gesagt, als daß diese unerklärliche Eigenschaft auf andere, ebenso unbekannte Vorgänge als Energiequelle dieser Bewegungsart zurückgeschoben wird. Man unterscheidet dabei eine Reizbildung und eine Reizleitung nebst Reizaussendung, die alle zusammen automatisch und zugleich rhythmisch ablaufen sollen.

Dieses künstlich errichtete Gebäude ist jedoch keine Erklärung, sondern nur eine Umschreibung des Tatbestandes mit Worten. Im Grunde ist es nichts weiter als die überkommene mittelalterliche Vorstellung von der Lebenskraft, ein bequemer *Vitalismus*, nur zur Verhüllung der Herkunft in moderne Wortbilder eingekleidet. *Sachs*⁴ hat gezeigt, daß zum mindesten die Lehrsätze anders umgeformt werden sollten, daß schon Reiz und Erregung verschiedene Begriffe sind.

Die zu lösende Frage lautet, welche *innere, im System selbst gelegene also mechanische, natürlich auch chemisch-physikalische Bedingungen, zwingen es dazu, die Einzelbewegung ständig zu wiederholen*? Herausgestellt wird hier der rein *mechanische* Ablauf. Rhythmus heißt in der Physik: Wiederholung einer Bewegung.

¹ *Tigerstedt*: Physiologie des Kreislaufs 1921.

² *Kahn*: Das Leben des Menschen. Bd. 2. Stuttgart: Franksche Verlagsbuchhandlung.

³ *Martini*, Cf.: Vortrag auf dem 42. Kongreß f. inn. Med. April 1930.

⁴ *Sachs*: Über den Erregungsablauf usw. Dtsch. med. Wschr. 26 (1929).

Ein anderer Begriff ist wieder die Schlagfolge. Schlagfolge heißt der *Geschwindigkeitsablauf* innerhalb der Bewegung. Die Schlagfolge wird an jedem System durch *Außenbedingungen* beeinflusst, durch Änderung der Verteilung der Last zur bewegenden, hier also zwangsläufig rhythmisch eingreifenden Kraft. Diese physikalischen Gesetze gelten genau so für den lebenden Körper. Schlagfolge und Rhythmus dürfen nicht, wie das auch Rothberger¹ macht, durcheinander gebracht werden.

Eine unregelmäßige Wiederholung der Einzelbewegung ist nur eine Änderung der *Schlagfolge*, aber dieser Vorgang hat nichts mit dem Rhythmus, der Wiederholung einer Bewegung zu tun. Nur ihr Zeitablauf, ihr Tempo, wird anders. Die Wiederholung geschieht deshalb in ungleichen Abständen, weil die *Außenbedingungen*, die den Geschwindigkeitsablauf beeinflussen, ungleich einwirken. Das zeigt jede Maschine. Die Veranlassung zur Unregelmäßigkeit der Bewegung liegt *nie am Motor*, sondern immer an der Verbrauchsstelle.

Der grundlegende Fehler, den man immer wieder macht, ist der, daß man die Ausgangsstelle der Unregelmäßigkeit an das Herz verlegt. Von ihm gehe, sagt man bisher, die unregelmäßige Schlagfolge aus. Dieser Trugschluß, auf den der unachtsame Beobachter leicht verfällt, ist die Veranlassung zur *Verwechslung der Begriffe: Schlagfolge und Rhythmus* gewesen. Man hat Ursache und Wirkung durcheinander gebracht. Schlagfolge heißt, das sei wiederholt, Änderung der Geschwindigkeit der Einzelbewegung, hier im sich zwangsläufig rhythmisch bewegenden Herzgefäßsystem, veranlaßt durch die Einstellung der *Gefäßlichtung*.

Wer *Änderungen der Schlagfolge vom Motor ausgehen läßt, verstößt gegen die Gesetze der Mechanik. Störungen auf der Gefäßbahn, der Zuleitungsbahn* für die Energie des Motors, bedingen, wie an jeder Maschine, die ungleiche Übertragung des Geschwindigkeitsablaufes an den zwangsläufig im gleichen Takt mitlaufenden Motor. Jeder Arzt, der Auto fährt, weiß das.

Während man bisher den Rhythmus durch eine bereits mit rhythmischer Automatie „begabte“ Muskelzelle oder durch eine „automatische rhythmische Reizbildung“ in den Herzganglien erklärt hat, wird hier mit einwandfreier Deutlichkeit gezeigt, daß im Gegensatz zu der vitalistischen Vorstellung, *der Rhythmus ein mechanischer, zwangsläufig aus einfachen physikalischen Bedingungen heraus, im System selbst entstehender Ablauf ist*, der nicht von außen her darauf übertragen ist. Die Ableitung und ihre Anwendung auf das Herzgefäßgebiet, daß also auch dort der Rhythmus ein einfacher mechanischer Vorgang ist, der zwangsläufig auftritt, ohne das Zutun der lebenden Muskulatur oder gar der nervösen Verbindungen, die bisher herangezogen wurden², wirkt als Neuerung zunächst befremdend. Die Nerven beeinflussen als Leitungsbahnen zwischen Organperipherie und Kesselgebiet nur die Schlagfolge, aber sie haben gar nichts mit dem Rhythmus zu tun.

*Aus jeder gleichförmigen Bewegung entsteht stets eine sich wiederholende, ein Rhythmus, eine Umkehrbewegung, sobald die Vorbedingung eines schwingungsfähigen, hier also elastischen Systems, gegeben ist*³. Dieser

¹ Rothberger: Die Unregelmäßigkeit des Herzschlages. Naturwiss. 51 (1922).

² Buch, 4.

³ Buch, 2 u. Med. Klin. 18 (1924).

bewußte Übergang vom Vitalismus zur Mechanik mag überraschend wirken, zumal man bisher im physiologischen Schrifttum elastisch immer nur als dehnungsfähig aufgefaßt hat. Die Eigenschaft, in die Ausgangsstellung ohne Zuführung neuer Energie zurückzugehen, heißt jedoch *schwingungsfähig sein*. Unter den verschiedenen Arten schwingender, die Bewegung wiederholender Systeme kommt hier, für die Herleitung am Herzgefäßgebiete, das elastische in Betracht. Ein vollelastisches System wiederholt ständig jede Einzelbewegung, ein gedehntes steht bald still.

Das Herz schwingt, wie das Schlauchmodell¹, in der Wiederholung der Einzelabläufe, weil seine Muskulatur in ein elastisches System eingebaut ist². Der erste Anstoß zur sich wiederholenden, also rhythmischen Bewegung erfolgt nach den Ergebnissen der Entwicklungsgeschichte bereits zu einer Zeit, in der weder eine Muskulatur, noch Ganglienzellen am Herzschauch vorhanden sind. Die bis dahin ungeordnete Strömungsbewegung zwischen Dotterbezirk und Anlage des Embryo geht, nachdem dessen Herzanlage sich zum Schlauch geschlossen hat, in diesen hinein. Er wird von außen durchströmt und beginnt sofort zu schlagen, zuerst unregelmäßig, wie der elastische Gummischlauch. Erst später umwächst ihn eine Muskulatur. Sie muß zunächst im Takte des elastischen Schlauches, also dessen Eigenschwingungen, mitschlagen. Die bereits vorher angelegte Gefäßmuskulatur erzwingt hierbei die unterschiedliche Schlagfolge, indem die Gefäßlichtung weiter oder enger eingestellt wird, und so zugleich die umlaufende Blutmasse, die zu bewegende Last, zwischen Kraftquelle und Verbrauchsstelle anders verteilt und damit der Takt geändert wird.

Das sind rein mechanische und übersichtliche Verhältnisse. Nur sind sie jetzt vom übersinnlichen Begriff einer automatischen rhythmischen Reizbildung oder Reizleitung in den Zellen der Herzmuskulatur oder seiner Ganglien befreit und vom Durcheinander der Verwechslung von Schlagfolge und Rhythmus. Ganglien und Nerven sind keine Energiequellen oder Energiespeicher, sondern lediglich Stöpselungen und Leitungsbahnen für ein geordnetes Zusammenarbeiten vom Zentrum mit der getrennt gelagerten Peripherie². Die *Energieversorgung* jedes arbeitenden Organs geschieht auf dem *Blutwege*, nicht durch die Nerven. Die einzig vorhandenen Energiezentren am Herzgefäßgebiete sind die Herzmuskulatur und die der Gefäße.

Das Herz erhält das von Anfang an fließende Blut in der vorhandenen *Umlaufsbewegung* durch die Rohre hindurch. Die *Gefäßmuskulatur* stellt deren Lichtung verschieden weit ein und regelt damit die *Verteilung* des Blutes nach den einzelnen Gefäßprovinzen, sowie seine Umlaufgeschwindigkeit, aber im Gegensatz hierzu den Innendruck. Zugleich wird die Tourenzahl des vom selben Blute durchströmten und infolge seines Einbaues in ein schwingungsfähiges System im Rhythmus, in der Wiederholung der Einzelbewegung ohne einen besonderen Energieverbrauch, schlagenden Herzens, gleichsinnig zur Anforderung auf diese einfache mechanische Weise eingestellt. Als Fernhebel der gleichsinnigen Einstellung zwischen Herz und Gefäßen dienen die Nerven.

¹ *Hauffe*: Ein künstliches, zwangsmäßig schlagendes Herz. Med. Klin. 18 (1924). Dazu Buch, 2, 3—5.

² Buch, 2, 2—4.

Wie jede beliebige Schlagfolge durch *periphere* Einflüsse bedingt ist, ist auch die unregelmäßige allein von der *Gefäßbahn* aus veranlaßt, nämlich durch *Hemmungen* des fließenden Blutes auf unelastisch gewordenen Stellen. *Vom Herzen kann nie die Ungleichheit ausgehen.* Es wiederholt lediglich die Einzelbewegung in der Reihenfolge, die ihm von der *Verbrauchsstelle*, der Organperipherie, zu der auch die Herzmuskulatur (Kranzgefäße) gehört, aufgezwungen wird. Die Blutgeschwindigkeit wird auf das durchströmte, mitlaufende Herz mechanisch übertragen, wie das bei jeder Maschine genau so ist. Sonst wäre diese ein Perpetuum mobile. Ein von sich aus in wechselnder Folge schlagendes Herz ist *eine physikalisch unhaltbare Vorstellung.*

Es war freilich bequem, mit den Begriffen der automatischen rhythmischen Reizbildung und Leitung am Herzen oder dessen Ganglien zumal bei Herleitung der ungleichen Herzbewegungen zu arbeiten. Man bessert keinen Kranken mit der Überlegung, ob die Störung an der Reizbildung oder Leitung liege. Denn man geht dabei, in Verkenennung der Sachlage, von der unrichtigen und unmöglichen Ursprungsstelle aus, dem *Motor*, während es sich in Wirklichkeit um eine ihre Hemmung auf das Herz übertragende *periphere Störungsstelle* handelt. Die Gefäßbahn ist unelastisch geworden und verzögert deshalb die Bewegung des Blutes unterwegs. Es liegt eine ungleiche *Schlagfolge* vor, ein zeitlich unregelmäßiger Ablauf der Wiederholungsbewegung, des Rhythmus. Das umlaufende Blut kehrt nicht mehr zum gleichen Zeitpunkt in das die Bewegung zwangsläufig wiederholende Herz zurück und daher schlägt es ebenso ungleich. Seine Wiederholungsbewegung wird ebenfalls verzögert, gehemmt. Die Gefäßbahn, ihre Einstellung mittels der Gefäßmuskulatur oder Unebenheiten der Bahn, die ihr Eingreifen erschweren, stellen also die Bremsvorrichtung am Schwungrad der umlaufenden Blutmasse dar.

Herz und Gefäße bilden einen gemeinsamen Schwingungskreis. Kommt der vom Aortenauslauf abgehende Blutzug, weil er unterwegs durch Unebenheiten der Gefäßbahn auf einer Teilstrecke verzögert ist, nicht genau zur gleichen Phase an den Veneneinlauf zurück, so bildet sich der dort beginnende, erste aussetzende Schlag, das Ausfallen des Vorhofs. Dieser wird bei dessen nächster Zusammenziehung, in der Gegenbewegung auf die sich entfaltende Kammer, bei deren Auffüllung mit Blut ebenso verspätet, zwangsläufig mechanisch übertragen. Geschieht dagegen die Aufeinanderfolge der Einzelbewegungen im Takte der *Eigenschwingungen* des elastischen Systems¹, stimmen also Blutgeschwindigkeit und Schwingungszahl des elastisch gebauten Herzgefäßgebietes einheitlich zusammen, so ist der geringst mögliche Energieverbrauch vorhanden. Diese Einstellung besorgt die *Gefäßmuskulatur*. Sie ändert mit Freigabe oder Hemmung des Ablaufes aus dem Herzen die Länge der als Kompensationspendel anzusehenden Gefäßbahn, indem sie die Blutmasse zwischen Organperipherie und Aufhängepunkt anders verteilt. Damit ist sie der *Geschwindigkeitsregler* des Blutumlaufes.

¹ Schön, v. E.: Blut und Gravitation. Berlin: Fischers med. Buchhandl., H. Kornfeld 1928.

Was bei jeder Störung am Herzgefäßgebiete zur Behandlung steht, sind Unstimmigkeiten der Blutverteilung nach den Organen, nicht aber der *Blutbewegung* im Kreislauf durch die Rohre hindurch. Herz und Gefäße haben ganz verschiedene Aufgaben und können sich nicht gegenseitig vertreten. Die Größe der Energiequelle Herz ist beständig gegeben. Man muß sie hinnehmen, wie sie ist. Veränderlich ist allein der Verhältniswert Arbeit durch Zeit, die *Leistung* der Maschine. Die Umstellung in der Arbeitsweise kann nur auf dem Gefäßwege erfolgen, der jetzt allenthalben und zwar von den Klinikern aus der Erfahrung heraus in den Vordergrund der Betrachtung gestellt¹ wird.

Dringt erst die Erkenntnis durch, daß auch im Herzgefäßgebiete niemals Blutgeschwindigkeit und Druck *gleichsinnig* verlaufen können, sondern im Einvernehmen mit den bekannten physikalischen Gesetzen sich gegenteilig einstellen müssen, *so fällt ohne weiteres die damit zusammenhängende, unmögliche Vorstellung der systolischen Aortendehnung und der Druckpumpe Herz*. Verwunderlich ist nur, daß man nicht längst gegen diese unrichtige Ausgangsvorstellung Einspruch erhoben hat.

Das Blut ist infolge seines Beharrungsvermögens in dauernder Umlaufsbewegung. Im Raume des nach außen gespannten Herzbeutels wird, mit der erzwungenen gleichgroßen Gegenbewegung der beiden Abschnitte, Vorhof und Kammer, gleichzeitig ein Sog und Druck auf die umlaufende Blutmasse ausgeübt. Dabei wird einem kleinen Teile, dem Schlagvolumen, eine neue Beschleunigung erteilt, so daß die *Energie-summe* der bestehenden Umlaufsbewegung erhalten bleibt. Indessen läuft das Blut durch die Betätigung der Gefäßmuskulatur wechselnd rasch, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und gegenteilig dazu verlaufendem Druck, unter wechselnder *Energieform* durch die weit oder eng gestellten Rohre hindurch.

Die sofort anschließende *Wiederholungsbewegung* der Herzmuskulatur erfolgt auf *mechanischem* Wege, weil das System elastisch gebaut ist und deshalb schwingen muß. Dabei verbraucht die Art der Bewegung kaum, theoretisch überhaupt keine Energie. Die Richtigkeit und Notwendigkeit der Herleitung des Rhythmus der Herzbewegungen *aus der Mechanik eines schwingenden Systems* wird mit Wegfallen der abwegigen Vorstellung der Druckpumpe Herz, der Verwechslung zwischen äußerem und innerem Druck, sowie zwischen Schlagfolge und Rhythmus ebenfalls eingesehen werden. Trotz aller Anstrengungen, sie abzuwehren, hat man bisher nicht einen einzigen stichhaltigen Einwand gegen diese Herleitung machen können.

Diese anders lautende, in Wirklichkeit selbstverständliche, weil physikalisch richtige Darstellung der Energieverhältnisse im Herzgefäß-

¹ *Eppinger*: Klin. Wschr. 18, 1928.

gebiete stellt, mit dem Wegfall unklarer und unnötig verwickelter Vorstellungen, den *Weg zum praktischen Erfolge* bei der Behandlung der Herzgefäßstörungen dar. Die große Reihe der am Herzen empfundenen, aber nicht von dort ausgehenden, sondern in der *Gefäßperipherie* ausgelöst, nur auf das Herz übertragenen Störungen verschwindet mit der ursächlichen Behandlung¹ von der Organperipherie aus.

Die Ergebnisse über die Einwirkung verschiedener Reize auf das Herzgefäßgebiet führten notwendig anschließend zur Anstellung des Schlauchversuchs und damit von der Herleitung der Saug- und Druckpumpe zur mechanischen Ableitung des Rhythmus der Herzbewegungen.

¹ *Hauffe*: Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie. Berlin: Fischers med. Buchhandl., H. Kornfeld 1924. — *Hauffe*: Ursächliche Behandlungsweise der Störungen der Herztätigkeit, erscheint in Therapie der Gegenwart.

(Aus der bundesstaatlichen Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien
[Prof. B. Busson] und der Prosektur der Wiener Landesheil- und Pflegeanstalt
[Prosektor Dr. E. Löffler].)

Zur Theorie der Immunität bei Lyssa.

Von

Ernst Löffler und Fritz Schweinburg.

(Eingegangen am 11. Juli 1930.)

In die viel umstrittene Frage der Lähmungen nach Wutschutzimpfung sind neue Gesichtspunkte durch die Versuche von *Quast* gekommen. Ähnlich wie *Paltauf*, dem der Nachweis des Straßenvirus bei 4 geimpften, an Lyssa nicht erkrankten, interkurrent verstorbenen Personen gelungen war, konnte er das Virus fixe (V. f.) bei einem interkurrent verstorbenen Menschen auffinden; weiters gelang ihm dasselbe in Gemeinschaft mit *Licht* bei mehreren nach gewöhnlicher Art wiederholt geimpften Hunden, die in gesundem Zustand getötet worden waren. Daraus schien sich die Tatsache zu ergeben, daß sich das V. f. nach Schutzimpfung häufig im Zentralnervensystem (Z.N.S.) nachweisen läßt. Für die Theorie der postvaccinalen Lähmung hätte sich daraus ergeben, daß weder der Nachweis von Straßenvirus noch der von V. f. im Gehirn von an Impfmyletis Verstorbenen irgendwie dafür beweisend sei, daß dieses Virus mit Notwendigkeit auch die Ursache der Lähmung sei. Andererseits war es naheliegend, falls sich diese Befunde bestätigt hätten, anzunehmen, daß das V. f. bei der Schutzimpfung in nicht krankmachenden Mengen ins Gehirn gelangt, dort ein saprophytisches Dasein führt, schließlich zugrunde geht und auf diese Weise die Hirnzellen zur Bildung von Antikörpern anregt. Denn es ist bestechend, bei einer ausschließlichen Erkrankung des Z.N.S. die Entstehung der Antikörper ins Gehirn zu verlegen. Aber auch in dem Falle, daß der Nachweis des V. f. im Gehirn nicht gelingt, wie es bei den meisten Nachprüfungen geschehen ist, könnte man annehmen, daß es in unerschwelligen, durch Übertragung nicht mehr nachweisbaren Mengen ins Gehirn gelangt ist und dort seine immunisierende Wirkung entfaltet (*van den Hoven van Genderen*). Es wird daher der so häufig mißlungene Nachweis von V. f. nach Schutzimpfung zwar dagegen sprechen, daß das V. f. die postvaccinale Lähmung mit Notwendigkeit verursacht, nicht aber gegen die Theorie der Entstehung der Immunität, wie sie heute am häufigsten bei der Lyssa angenommen wird und wie sie

Lubinski und *Prausnitz* zusammenfassen. Diese Verfasser ziehen nach Beschreibung der *Paltauf*schen Fälle folgende Schlüsse:

„... denn ebenso wie das Straßenvirus sich latent im Gehirn aufhalten kann, ebenso möchten wir das gleiche für das in viel größerer Menge injizierte V. f. annehmen. Ja wir halten sogar die Anwesenheit des V. f. im Gehirn für durchaus notwendig. Denn entsprechend der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie sind die Antikörper nichts anderes als die auf spezifische Reize hin in Überzahl produzierten und in die Blutbahn abgestoßenen Rezeptoren der mit besonderer Affinität für das Virus ausgestatteten Zellen. Als derartige Zellen müssen wir auf Grund des klinischen Bildes der Lyssa diejenigen des Z.N.S. ansehen. An diese muß demnach, ebenso wie das Straßenvirus, auch das V. f. gebunden werden, um überhaupt die Bildung der für Lyssa spezifischen Antikörper zu ermöglichen. Daher scheint es nicht erstaunlich, wenn man bei den während oder kurz nach der Immunisierung gegen Lyssa verstorbenen Patienten dieses V. f. im Gehirn nachweisen kann“. (Es folgen als Beweis die *Quastschen* Versuche.)

Nach dem oben ausgeführten ist diese Theorie — unabhängig vom Gelingen des Nachweises von V. f. im Gehirn — sicherlich sehr bestechend, um so mehr, als wir wissen, daß das Virus von der Eintrittspforte aus auf dem Nervenwege nur ins Z.N.S. wandert. Wenn diese jetzt von vielen anerkannte Theorie der Immunität bei Lyssa richtig ist, so muß es einen wesentlich sichereren und einfacheren Weg der Immunisierung geben, nämlich den der Einspritzung unterschwelliger Dosen ins Gehirn, wobei wir sicherlich die Einspritzungsmenge besser in der Hand haben und genauer abmessen können, während wir bei den anderen Immunisierungsverfahren keine Vorstellung haben, wieviel V. f. ins Gehirn kommt. Es müßte also im Tierversuch die intracerebrale Immunisierung als Idealmethode angesehen werden. Bei den *Quastschen* Versuchen ist ja der Nachweis von V. f. im Gehirn nur so zu erklären, daß es sich daselbst vermehrt, da es sonst nicht nachweisbar sein könnte. Da die *Quastschen* Versuche bei der gewöhnlichen Anordnung zahlreichen Nachprüfungen mit *einer* Ausnahme (*Isabolinski*) nicht standgehalten haben, haben wir es versucht, diese unterschwelligen, unbestimmbaren Mengen V. f., die ins Gehirn kommen müssen, durch genau bestimmbare zu ersetzen, indem wir knapp unterschwellige Gaben unmittelbar ins Gehirn einspritzten. Da der Nachweis des V. f. auch bei dieser Methode nur ganz ausnahmsweise gelang, haben wir uns die Frage nach dem Schicksal dieser unterschwelligen Mengen vorgelegt. Folgende Möglichkeiten kommen da in Betracht: 1. Allmähliche Vermehrung des Virus bis zur krankmachenden Dosis (tritt nicht ein), 2. könnte das Virus wie ein Saprophyt in unveränderter Menge im Gehirn liegen bleiben (sehr unwahrscheinlich, daß sich zwischen dem neurotrophen Virus und den Nervenzellen keine Reaktion abspielen sollte), 3. allmählicher Abbau des Virus bis zur vollkommenen Vernichtung, wobei nach der Theorie der Lyssaimmunität die Hirnzellen Antikörper liefern müßten. Ebenso stellte sich auch *Paltauf* den Abbau des ins Gehirn gelangten Straßenvirus bei den Menschen vor, die trotz sicherer Infektion nicht erkrankten.

Danach sollte man theoretisch mit einer einzigen Einspritzung ins Gehirn immunisieren können. Daß dies nicht der Fall ist, zeigen die Versuche der Tabelle 1, die wie alle übrigen Einspritzungen ins Gehirn unserer Arbeit mit unserem V. f. Pasteur ausgeführt wurden. Da dieses intramuskulär nicht angeht, wurde zur intramuskulären Immunitätsprüfung das V. f. Krakau verwendet.

Tabelle 1.

Tier	Verdünnung der Einspritzung ins Gehirn	Reinjektion mit der dosis min. let.	Zeitraum in Tagen zwischen 1. u. 2. Ein- spritzung	Ergebnis
M 834	1 : 900	1 : 500 i. c.	31	Alle erkrankten ohne Verzögerung an Lyssa
K 596	1 : 1000	1 : 500 i. c.	36	
K 874	1 : 1000	1 : 500 i. c.	48	
M 819	1 : 900	1 : 500 i. c.	60	
M 949	1 : 900	1 : 500 i. c.	60	
M 173	1 : 700	1 : 500 i. c.	63	
M 116	1 : 3000	1 : 700 i. m.	77	
M 941	1 : 3000	1 : 700 i. m.	77	
M 424	1 : 3000	1 : 700 i. m.	80	
M 107	1 : 3000	1 : 700 i. m.	80	
K 71	1 : 3000	1 : 700 i. m.	80	
K 299	1 : 3000	1 : 700 i. m.	80	
M 293	1 : 1500	1 : 500 i. c.	84	
M 934	1 : 900	1 : 500 i. c.	98	

M = Meerschweinchen

i. c. = intracerebral (0,1 cm³)

K = Kaninchen

i. m. = intramuskulär (0,5 cm³)

Aus der Tabelle geht hervor, daß eine einzige Einspritzung ins Gehirn von verschiedenen unterschwelligen Mengen V. f. keine Spur einer Immunität auslöst, da die Tiere alle mit der jeweils geprüften dosis minima letalis (d. m. l.) wiedergeimpft wurden und ausnahmslos ohne Verzögerung erkrankt sind. Die Infektion erfolgte nach 31—98 Tagen, so daß keinerlei Einwand in der Form möglich ist, daß wir nach zu kurzer Zeit auf das Vorhandensein von Immunität geprüft haben. Der Einwand, daß wir zu spät geprüft hätten, ist bei einem Versuch, aktive Immunität nachzuweisen, hinfällig. Außerdem sind aber in den Tabellen 2 und 3 noch eine Reihe von Tieren angeführt, die einwandfrei zeigen, daß auch nach 8—14 Tagen keine Spur von Immunität vorhanden ist. Müssen wir es auch als sicher annehmen, daß wir durch *eine* Einspritzung ins Gehirn viel mehr Virus dorthin gebracht haben als durch zahlreiche Einspritzungen bei einer gelungenen intramuskulären, subcutanen oder intraperitonealen Immunisierung, so könnte der Mißerfolg nach *einer* cerebralen Einspritzung vielleicht darauf beruhen, daß zur Erreichung einer Immunität wiederholte Einspritzungen notwendig sind, daß der Grad der Immunität nicht nur von der absoluten Menge des einverleibten Virus, sondern auch von der Häufigkeit der Einspritzungen abhängt,

Tabelle 2.

Ver- such	Tier	Verdünnung	Zwi- schen- zeit- raum	Ergebnis
1	M 675	1 : 900	4	Lyssa 4 Tage nach der 2. Einspritzung
	M 618	(d. m. l. 1 : 500) 1 × 1 : 900	4	Lyssa 4 Tage nach der 3. Einspritzung
	M 404	2 × 1 : 1200 1 : 1200	4	Lyssa 4 Tage nach der 2. Einspritzung
2	M 748	1 : 1500	6	Lyssa 1 Tag nach der 8. Einspritzung
	M 960	d. m. l. 1 : 500	6	Lyssa 2 Tage nach der 6. Einspritzung
	M 258	desgl.	6	Nach 3 Einspritzungen gesund, 25 Tage später nach 1 : 500 Lyssa ohne Ver- zögerung
	M 293	desgl.	Ø	Einmal gespritzt zum Vergleich, bleibt gesund
3	K 931	1 : 1000	7	Lyssa 2 Tage nach der 4. Einspritzung
	K 575	(d. m. l. 1 : 500) desgl.	7	Lyssa 3 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 932	desgl.	7	Nach 3 Einspritzungen gesund. Hierauf dreimal 0,1 NaCl i. c., gesund. Nach 57 Tagen mit 1 : 300 i. c. geprüft; Lyssa ohne Verzögerung
	K 874	desgl.	Ø	Einmal gespritzt als Vergleichstier; bleibt gesund
4	K 6	1 : 1500	7	Lyssa 4 Tage nach der 6. Einspritzung
	K 91	(d. m. l. 1 : 1000) desgl.	7	Lyssa 7 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 52	desgl.	7	Lyssa 7 Tage nach der 5. Einspritzung
	K 48	desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 2. Einspritzung
	K 99	desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 2. Einspritzung
	K 152	desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 195	desgl.	7	Lyssa 7 Tage nach der 5. Einspritzung
	K 140	desgl.	7	13 Tage nach der 10. Einspritzung mit 1 : 300 i. c. geprüft, gesund. 30 Tage später mit 1 : 100 i. c. geprüft, Lyssa ohne Verzögerung
	K 64	desgl.	Ø	} Einmal gespritzt zum Vergleich, bleiben gesund
	K 7	desgl.	Ø	
5	M 100	1 : 1500	7	Lyssa 3 Tage nach der 4. Einspritzung
	M 359	(d. m. l. 1 : 1000) desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 4. Einspritzung
	M 61	desgl.	7	Lyssa 3 Tage nach der 4. Einspritzung
	M 162	desgl.	Ø	} Einmal gespritzt zum Vergleich, bleiben gesund
	M 120	desgl.	Ø	
6	K 129	1 : 2000	7	Lyssa 3 Tage nach der 4. Einspritzung
	K 144	(d. m. l. 1 : 1500) desgl.	7	Lyssa 4 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 98	desgl.	7	Lyssa 3 Tage nach der 2. Einspritzung
	K 47	desgl.	Ø	Einmal gespritzt als Vergleichstier, bleibt gesund

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Ver- such	Tier	Verdünnung	Zwi- schen- zeit- raum	Ergebnis
7	M 183	1 : 2000	7	Lyssa 3 Tage nach der 2. Einspritzung
	M 96	(d. m. l. 1 : 1500)	7	Lyssa 3 Tage nach der 2. Einspritzung
	M 119	desgl.	Ø	Einmal gespritzt als Vergleichstiere, bleiben gesund
	M 29	desgl.	Ø	
8	K 41	1 : 3000	7	Lyssa 1 Tag nach der 4. Einspritzung
	K 87	(d. m. l. 1 : 1500)	7	Lyssa 2 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 19	desgl.	7	Lyssa 4 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 178	desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 4. Einspritzung
	K 190	desgl.	7	Lyssa 2 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 163	desgl.	Ø	Einmal gespritzt zum Vergleich, bleibt gesund
9	K 326	1 : 3000	7	Lyssa 9 Tage nach der 3. Einspritzung
	K 103	(d. m. l. 1 : 700)	7	Lyssa 13 Tage nach der 4. Einspritzung
	K 82	desgl.	7	Lyssa 1 Tag nach der 4. Einspritzung
	K 71	desgl.	Ø	Einmal gespritzt als Vergleichstiere, bleiben gesund
	K 299	desgl.	Ø	
10	M 61	1 : 3000	7	Lyssa 7 Tage nach der 10. Einspritzung
	M 424	(d. m. l. 1 : 700)	Ø	Einmal gespritzt zum Vergleich, bleiben gesund
	M 107	desgl.	Ø	

wie wir es auch von anderen Immunisierungsverfahren wissen. Immerhin können wir das Ergebnis insofern als überraschend ansehen, als die Tiere nicht einmal die d. m. l. vertragen haben. Wenn wir uns auch nicht vorgestellt haben, daß die Tiere eine hochgradige Immunität nach der *einen* Einspritzung ins Gehirn aufweisen würden, so hätte doch wenigstens ein geringer Grad erwartet werden dürfen. Wir sind infolgedessen daran gegangen, die Tiere mehrfach mit untertödlichen Gaben cerebral zu immunisieren. Wir hatten die Absicht, das häufig zu wiederholen und dann die Tiere auf Immunität zu prüfen. Dabei stießen wir auf eine überraschende Tatsache, die uns zunächst an der Durchführung des Versuches hinderte. Es zeigte sich nämlich, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, daß die Tiere sehr häufig nach 2—10 Einspritzungen auch von stark untertödlichen Gaben ins Gehirn an Lyssa erkrankten.

Beim ersten Versuch der Tabelle 2 könnte man daran denken, daß das überraschende Ergebnis dadurch entstanden ist, daß die Einspritzungen zu rasch nacheinander, in nur viertägigen Abständen erfolgt sind. Wenn der Körper in 4 Tagen mit der ersten Einspritzung nicht

fertig geworden ist, so entsteht nach der zweiten eine direkte Additionswirkung, wodurch dann die d. m. l. überschritten wird. Deshalb wurde in weiteren Versuchen der Abstand zwischen den einzelnen Einspritzungen auf eine Woche erhöht; es wurde aber auch gleichzeitig von der d. m. l. weiter abgerückt. Nichtsdestoweniger zeigte sich in den nächsten Versuchen das gleiche Ergebnis. Es sind in Versuch 2 der Tabelle 2, obwohl jedesmal nur ein Drittel der d. m. l. eingespritzt wurde, ein Tier nach 6 und ein Tier nach 8 Einspritzungen an Lyssa erkrankt. Das nur dreimal gespritzte Tier bleibt allerdings gesund, zeigt aber nach 25 Tagen, mit der d. m. l. cerebral geprüft, Lyssa ohne Verzögerung (s. auch Tabelle 3). Im 3. Versuch (halbe d. m. l.) erkrankt ein Tier nach 3, ein Tier nach 4 Einspritzungen. Bei einem Tier wurde nach 3 Injektionen abgebrochen und hierauf dreimal $\frac{1}{10}$ ccm NaCl in einwöchentlichem Abstand eingespritzt, um zu sehen, ob nicht das Trauma der häufigen Trepanation allein die Erkrankung begünstige. Dieses Tier blieb aber gesund. Am 57. Tag nach der letzten Lyssa einspritzung wiedergeimpft, erkrankt es ohne Verzögerung (s. auch Tabelle 3). Im Versuch 4 ($\frac{2}{3}$ der d. m. l.) sind alle Kaninchen mit Ausnahme eines einzigen nach 2—6 Einspritzungen an Lyssa erkrankt. Ein Tier konnte bis zu 10 Einspritzungen gebracht werden. Es erhielt nach 13 Tagen V. f. 1:300 (d. m. l. zu dieser Zeit 1:500) und blieb gesund. Einen Monat später mit 1:100 erneut geimpft, erkrankt es ohne jede Verzögerung (s. auch Tabelle 3). Es ist dies bisher und auch in den weiteren Versuchen das einzige Tier, das vielleicht einen geringen Grad von Immunität aufgewiesen hat. Hier muß aber doch bemerkt werden, daß die Immunität keine hochgradige ist und daß dieser geringe Grad vielleicht auf eine gesteigerte natürliche Widerstandsfähigkeit zurückzuführen ist, wie wir es auch sonst wiederholt sehen. Die gleiche Zahl von Einspritzungen, in die Muskulatur oder unter die Haut ausgeführt, ergibt in den angeführten Zeiten der Prüfung regelmäßig wesentlich höhere Immunitätsgrade. Im 5. Versuch ist ein einziges Tier über die 4. Einspritzung hinausgekommen ($\frac{2}{3}$ der d. m. l.), im 6. Versuch ($\frac{3}{4}$ der d. m. l.) ist je ein Kaninchen nach 2, 3 und 4 Einspritzungen erkrankt. Im gleichzeitig ausgeführten Meerschweinchenversuch 7 sind zwei Tiere bereits nach zwei Injektionen eingegangen. Im Versuch 8 ($\frac{1}{2}$ d. m. l.) sind alle Kaninchen nach 3 oder 4 Einspritzungen an Lyssa erkrankt. Wir sind deshalb in den Versuchen 9 und 10 sehr weit von der d. m. l. abgerückt, die zu dieser Zeit 1:700 betrug. Wir haben die Einspritzungen mit einer Verdünnung 1:3000 ausgeführt. Dessenungeachtet sind in Versuch 9 ein Kaninchen nach 3 und zwei weitere nach 4 Einspritzungen an Lyssa erkrankt. Der Versuch war ursprünglich so gedacht, eine Reihe von Tieren je 1-, 2- ... 6mal zu spritzen. Der Grund war folgender: Wie aus den früher angeführten Versuchen der Tabelle 2 hervorgeht, sind die Tiere sehr häufig am ersten oder zweiten Tag nach der jeweils letzten

Einspritzung erkrankt, so daß anzunehmen war, daß die Erkrankung nicht durch die letzte, sondern durch die vorletzte Injektion hervorgerufen wurde. Versuch 9 zeigt auch in der unvollständigen Form, in der er ausgeführt werden konnte, die Richtigkeit dieser Annahme. Versuch 10 schließlich, der einen Teil der in Tabelle 3 angeführten Versuche umfaßt, zeigt die außerordentlich überraschende Tatsache, daß von 7 mehrfach mit stark unterschwelligen Mengen gespritzte Meer-schweinchen diesmal nur ein einziges erkrankt und dies merkwürdigerweise 7 Tage nach der 10. Einspritzung.

Aus diesen Versuchen geht hervor: 1. *Einzelne Tiere erkranken schon nach 2 Einspritzungen stark untötlicher Gaben, so daß es sich um keine einfache Additionswirkung handeln kann, sondern unbedingt noch eine Vermehrung des Virus angenommen werden muß.* Diese Vermutung wird gestützt durch vereinzelte frühere positive Übertragungsversuche an interkurrent verstorbenen Tieren, die mit untötlichen Mengen infiziert worden waren. 2. Bei einem Abstand von je einer Woche zwischen den einzelnen Einspritzungen erkranken auch Tiere, welche bereits 6—9 Injektionen überstanden haben. *Es ergibt sich also, daß trotz eines Abstandes von 6—10 Wochen von der ersten Einspritzung an gerechnet, nicht nur keine Immunität gegenüber der d. m. l., sondern nicht einmal gegenüber einer stark untötlichen Menge besteht.* Es zeigt sich sogar eine anscheinend erhöhte Empfänglichkeit, die sich darin äußert, daß einzelne Tiere nach mehreren stark untötlichen Mengen erkranken; selbst wenn wir alle Gaben zusammenzählen würden, so würde in einzelnen Fällen noch immer nicht die d. m. l. herauskommen (s. z. B. in Tabelle 2 M 404, Versuch 1 und K 326, Versuch 9). Daraus folgt, daß wir eine Vermehrung des Virus annehmen müssen und weiters, daß in das Gehirn eingebrachtes V. f. zumindest während des Zeitraumes von einigen Wochen im Gehirn nicht abgebaut wird. Der Abbau kann erst bei bestehender Immunität erfolgen, wie sie durch die bekannten Verfahren hervorgerufen wird. Der Einwand, daß durch das fortgesetzte Nachspritzen eine so hohe Summation der einzelnen Gaben eintritt, daß ein geringer Grad von Immunität nicht zur Geltung kommen kann, ist unhaltbar, weil Tiere auch schon nach der zweiten Einspritzung erkranken und weil ein Tier, das z. B. 6 Einspritzungen verträgt, auf eine weitere ebenso kleine untötliche Gabe nicht erkranken dürfte, wenn es auch nur einen geringen Grad von Immunität aufwiese. Außerdem zeigen ja die Versuche der Tabelle 1, daß eine untötliche Gabe nicht gegen die D. m. l. nach 31—98 Tagen schützt. Daß aber auch mehrere untötliche Gaben nicht imstande sind, auch nur gegen die d. m. l. zu schützen, zeigen die Versuche der Tabelle 3.

In diese wurden alle Tiere zusammengefaßt, welche die im einzelnen Falle beabsichtigte Zahl von Einspritzungen überstanden haben und deren Immunitätszustand nach wechselnden Zeiten teils cerebral, teils

Tabelle 3.

Ver- such	Tier	Verdünnung	Zahl der Einsprit- zungen in 7täg. Zwischen- räumen	Geprüft mit der D. m. l., i. m. mit V. f. Krakau, Tage nach der ersten letzten Einspritzung		Ergebnis
1	K 53	1 : 3000 (d. m. l. 1 : 700)	6 1	80	45 — —	Lyssa ohne Verzöge- rung
	K 335	desgl.				
	K 76	desgl.				
	K 71	desgl.				
	K 299	desgl.				
2 ¹	M 65	1 : 3000 (d. m. l. 1 : 700)	2	80	73	Lyssa ohne Verzöge- rung
	M 7	desgl.	3		66	
	M 131	desgl.	4		59	
	M 507	desgl.	10		17	
	M 84	desgl.	10		17	
	M 414	desgl.	1		—	
	M 107	desgl.			—	
3 ²	M 292	1 : 3000 (d. m. l. 1 : 700)	2	77	70	Lyssa ohne Verzöge- rung
	M 138	desgl.	3		63	
	M 185	desgl.	4		56	
	M 123	desgl.	9		21	
	M 7	desgl.	10		14	
	M 116	desgl.	1			
	M 941	desgl.				
4	M 258	1 : 1500 (d. m. l. 1 : 500)	3	39	25	Lyssa ohne Verzöge- rung
	K 932	1 : 1000 (d. m. l. 1 : 500)	3	71	57	
	K 140	1 : 1500 (d. m. l. 1 : 1000)	10	76	13	13 Tage nach der 10. Einspritzung mit 1 : 300 geprüft, ge- sund. 30 Tage später mit 1 : 100 gespritzt, Lyssa ohne Verzöge- rung
	K 64	desgl.	1	—	—	

intramuskulär gegen die jeweilige d. m. l. geprüft wurde. Das Ergebnis dieser Versuche läßt sich dahin zusammenfassen: *Nicht ein einziges*

¹ Von 3 Meerschweinchen, die unvorbehandelt als Vergleichstiere für die d. m. l. gleichzeitig infiziert worden waren, erkrankte nur eines, 2 blieben während mehrmonatlicher Beobachtung gesund.

² Drei unvorbehandelte Vergleichstiere für die d. m. l. erkrankten an Lyssa ohne Verzögerung.

Tier hat selbst nach 10 Einspritzungen die d. m. l. vertragen, alle sind an Lyssa ohne Verzögerung erkrankt, wiesen also nicht den geringsten Grad von Immunität auf. Es könnte sogar von einer gewissen Überempfindlichkeit auch bei intramuskulärer Reinfektion gesprochen werden, da im Versuch 1 und 2 die infizierende Menge zufällig so gering gewählt worden war, daß von 3 Vergleichstieren 2 überhaupt nicht erkrankt sind (s. Anmerkung in Tabelle 3).

Aus allen unseren Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß durch Einspritzung ins Gehirn eine Immunität nicht erzielbar ist, während dies durch Einspritzungen in die Muskulatur usw. ohne weiteres gelingt. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch *Remlinger* und *Bailly* in zwei Arbeiten, die erschienen sind, während unsere Versuche bereits im Gange waren. Schon einleitend stellen sie fest, daß die Theorien der antirabischen Immunität nicht vollkommen befriedigen können. Sie zeigen, daß man auch kutan immunisieren kann, obwohl die dabei entstehende Immunität keine allzu starke ist. Diese Methode stellten sich *Remlinger* und *Bailly* ursprünglich als eine örtliche Schutzimpfung vor, örtlich in dem Sinne, daß das Keimblatt, in dem das Lyssavirus ausschließlich haftet, immunisiert wird (*Ectodermoses neurotropes Levaditi*). Da aber die Ergebnisse dieses Verfahrens nicht sehr befriedigend waren, kamen sie ebenso wie wir rein theoretisch zu dem Schluß, daß die Impfung ins Gehirn die besten Erfolge zeitigen sollte, wobei ihnen Zweifel aufstiegen, ob die cutane Impfung tatsächlich eine örtliche sei oder nicht vielmehr eine allgemeine wie die anderen, weil ja das Lyssavirus nicht am ganzen Ektoderm, sondern nur am Z.N.S. haftet. Aus ihren Versuchen geht hervor, daß bei Einspritzung ins Gehirn weder mit getrocknetem noch mit Äthervirus eine Immunität entsteht, auch nicht, wenn man die Zwischenzeiten zwischen den einzelnen Einspritzungen auf 14 Tage ausdehnt. Auch bei diesen Forschern erkrankt ein Teil der Tiere während der Immunisierung, doch ist die jeweilige d. m. l. nicht angegeben. Ein Unterschied zwischen der Technik unserer Versuche und der der französischen Forscher liegt auch darin, daß sie mit allmählich steigenden Mengen zu immunisieren versuchten, während wir stets die gleiche untertödliche Menge einspritzten. Die Prüfung auf Immunität erfolgte dort anscheinend nur mit konzentriertem Straßenvirus oder V. f., so daß ihr Schluß, daß keine Spur von Immunität vorhanden war, nicht gerechtfertigt erscheint. Denn es gelingt auch bei anderen Immunisierungsverfahren keineswegs, die Tiere so weit zu bringen, daß sie gegen konzentriertes Straßenvirus oder gar V. f. mit *Regelmäßigkeit* geschützt sind. Bei V. f. gehört es sogar zu den besonderen Seltenheiten. Erst aus unseren Versuchen geht hervor, daß keine Spur von Immunität vorhanden ist, weil wir mit der d. m. l. geprüft haben. Bei den Versuchen von *Remlinger* und *Bailly* könnte immerhin ein schwächerer Grad von Immunität bestanden haben. Die

beiden Verfasser begnügen sich mit der Feststellung der Tatsache, gehen aber dem Grunde dieses überraschenden und mit der herrschenden Theorie in Widerspruch stehenden Ergebnisses nicht nach.

Die Arbeit von *Marie* und *Mutermilch*, die mit 3 Einspritzungen von Äthervirus *intrameningeal* starke Immunität erzielen konnten, steht mit den Ergebnissen von *Remlinger* und *Bailly* und mit unseren Versuchen nicht in Widerspruch. Die intrameningeale Methode ist grundsätzlich von der cerebralen, wie auch *Remlinger* und *Bailly* schon betonten, in ihrer Wirksamkeit verschieden und steht den gewöhnlichen Immunisierungsverfahren nahe.

Die Wirksamkeit der anderen Arten der Immunisierung hat man sich so vorgestellt, wie wir es eingangs angeführt haben, daß kleine Mengen V. f. ins Gehirn kommen und dort in den Hirnzellen die Antikörperbildung hervorrufen. Aus unseren Versuchen geht aber hervor, daß die Wirksamkeit der Einspritzungen in die Muskulatur, Unterhaut usw. nicht darauf beruhen kann, sondern daß die Entstehung der Immunität eine andere sein muß. Die Stätte der Antikörperbildung bei der Lyssa ist also keineswegs, wie bis jetzt angenommen wurde, das Gehirn selbst. Die Hirnzellen sind nur die Stätte, wo die anderweitig gebildeten Antikörper zur Wirkung kommen. Warum kommt Immunität nicht durch intracerebrale Einspritzung zustande? Da können wir annehmen, daß abgesehen davon, daß die Hirnzellen schlechte Antikörperbildner sind, das Virus bei dieser Immunisierungsmethode im Gegensatz zu den anderen nicht mit den Körpersäften in Berührung kommt und nicht verschleppt wird, weil es bereits an den Ort der Wahl eingeführt ist. Bei den intramuskulären usw. Verfahren müssen wir uns vorstellen, daß die eingespritzte Aufschwemmung (eine gewisse Rolle wird es auch spielen, daß die eingespritzte Menge viel größer ist) überall hin verschleppt wird und genau so wie bei anderen Infektionskrankheiten die Antikörperbildung in Gang bringt. Von der in die Muskulatur usw. eingespritzten Menge der Aufschwemmung können ja nur Spuren des Virus ins Gehirn gelangen, denn wir spritzen ja hier Mengen, die, einzeln genommen, die cerebrale d. m. l. weit überschreiten. Wenn die Tiere trotzdem nicht erkranken und das Virus nur in Ausnahmefällen bei Gesunden im Gehirn nachweisbar ist, so spricht das dafür, daß der weitaus größte Teil der Aufschwemmung anderweitig im Körper verbraucht wird. Dies steht selbstverständlich nicht mit der ausschließlichen Nervenleitung des Virus ins Gehirn in Widerspruch. Was ins Gehirn gelangt, kommt nur auf dem Nervenwege dahin, dort aber, wohin der größte Teil der Aufschwemmung verschleppt wird, entstehen wahrscheinlich die Antikörper, welche dann im Gehirn zur Wirksamkeit gelangen. Daß dem so ist, geht aus folgendem hervor: Wir können derart wirksam mit den intramuskulären usw. Verfahren immunisieren, daß die Tiere selbst gegen konzentrierte cerebrale Straßenwutinfektion geschützt sind

(*Gerlach* und *Schweinburg*). Da in diesen Fällen das Virus an keinen anderen Ort des Körpers gelangt, muß es im Gehirn abgetötet werden, es müssen daher im Gehirn Antikörper vorhanden sein, die aber, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, nicht dort gebildet worden sind. Wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß der Immunisierungsvorgang bei der Schutzimpfung nach natürlicher Lyssainfektion der gleiche ist. Denn bei der Schnelligkeit, mit der bekanntermaßen das Straßenvirus ins Gehirn wandert, ist es bei der stets später und meist schwach einsetzenden Schutzimpfung ganz unwahrscheinlich, daß das Straßenvirus noch auf dem Wege ins Z.N.S. von den zunächst in geringer Menge vorhandenen Antikörpern abgefangen und vernichtet wird, ebenso wie es ganz unwahrscheinlich ist, daß sich die Immunisierung darauf beschränken sollte, die Vermehrung des Straßenvirus im Gehirn (die ja zum Ausbruch der Erkrankung unbedingt notwendig ist) hintanzuhalten und es dort gleichsam als harmlosen Saprophyten zu fixieren.

So kommen wir zu dem Schluß, die eingangs ausführlich angeführte Theorie der Immunität bei Lyssa abzulehnen: Selbst wenn, wie *Lubinski* und *Prausnitz* annehmen, das V. f. bei der Immunisierung wiederholt ins Gehirn kommt, so hat das mit der Entstehung der Immunität nichts zu tun. Die Antikörper müssen anderwärts gebildet werden, keineswegs werden sie durch die Bindung des V. f. an die Hirnzellen erzeugt; doch gelangen sie, wie aus der Wesensart der Lyssa als ausschließlicher Erkrankung des Z.N.S. und aus den oben angeführten Versuchen von *Gerlach* und *Schweinburg* hervorgeht, an den Hirnzellen zur Wirksamkeit.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Lyssa scheinen auch bei der Poliomyelitis acuta vorzuliegen, bei welcher Krankheit Affen nach einer oder mehreren Einspritzungen ins Gehirn keine Immunität aufweisen, ja selbst erhöhte Empfänglichkeit besitzen können, während aktive Immunität durch wiederholte Einspritzung von getrocknetem Mark unter die Haut erzielt werden kann (s. *Landsteiner*). Auch vom Tetanusgift wissen wir, daß das Gehirn als Bildungsstätte des Antitoxins nicht in Frage kommt, daß die Immunisierungsvorgänge sich vielmehr in anderen Organen, vor allem in der Milz abspielen sollen. Es hat also die Annahme *Ehrlichs*, daß die Verankerungsstelle des Antigens auch die Antikörperbildungsstätte darstellt, nicht allgemeine Gültigkeit (s. *Schloßberger*).

Unsere Ergebnisse sind vielleicht geeignet, zur Klärung der Tatsache beizutragen, daß die Lyssa die einzige Infektionskrankheit ist, welche, einmal ausgebrochen, unbedingt zum Tode führt. Meist wurde dies mit dem Sitz der Erkrankung und ihrer kurzen Dauer erklärt. Demgegenüber wäre einzuwenden, daß bei der oft besonders langen Inkubationszeit der Lyssa, während welcher es doch allmählich zur Vermehrung des Erregers kommt, genügend Zeit zur Ausbildung der Antikörper vorhanden wäre. Das kann aber nicht geschehen, weil die Erreger ausschließlich im Gehirn lokalisiert sind, woselbst eben, wie wir zeigen

konnten, keine Antikörperbildung stattfindet. In den Fällen sicherer Infektion, in denen es ohne Behandlung nicht zur Erkrankung kommt, kann man ohne weiteres annehmen, daß die Menge Virus, die ins Gehirn gelangt, unter der d. m. l. liegt. Es ist ja bekannt, daß vor allem schwere Bisse (viel Virus) zur Erkrankung führen. — Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Tetanus, der zwar in seltenen Fällen auch unbehandelt ausheilt; da handelt es sich aber um ein Toxin, das von den Erreger von der Eintrittspforte aus fortlaufend gebildet wird und nicht um ein Virus, das sich am Orte der Erkrankung weiter vermehren kann. Doch kann beim Tetanus einerseits die Toxinbildung durch Absterben der Spaltpilze unterbrochen werden, anderseits ist Antitoxinbildung durch kreisendes Toxin möglich. Anders wiederum liegen die Verhältnisse bei der Poliomyelitis, die häufig ausheilt: wir müssen aber diese Krankheit als eine Allgemeinerkrankung mit besonderer Lokalisation im Z.N.S. ansehen.

Zusammenfassung.

Es gelingt nicht, intracerebral gegen Lyssa zu immunisieren.

Die Antikörper, die bei erfolgreicher intramuskulärer, subcutaner oder intraperitonealer Immunisierung im Gehirn zur Wirksamkeit kommen, werden nicht dort, sondern in anderen Organen gebildet.

Schrifttum.

van den Hoven van Genderen: Zbl. Bakter. Orig. **108**, 52 (1928). — *Gerlach* u. *Schweinburg*: Virchows Arch. **270**, 439 (1928). — *Isabolinski*: Z. Immun.forschg **62**, 233 (1929). — *Landsteiner*: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. *Kolle-Kraus-Uhlenhuth*, Bd. 8/3, S. 799. — *Lubinski* u. *Prausnitz*: *Weichardts Ergebnisse*, Bd. 8, S. 1. 1926. — *Marie* u. *Mutermilch*: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1340 (1928). — C. r. Acad. Sci. Paris **184**, 911 (1927). — *Pallauf*: Wien. klin. Wschr. **1909**, 1023. — *Quast*: Zbl. Bakter. Orig. **97**, 53 (1925). — *Quast* u. *Licht*: Zbl. Bakter. Orig. **98**, 211 (1926). — *Remlinger* u. *Bailly*: Ann. Inst. Pasteur **42**, 349 u. 736 (1928). — *Schloßberger*: Handbuch der normalen u. pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 628.

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des städtischen Krankenhauses
am Urban zu Berlin [Direktor: Dr. *Edmund Mayer*].)

Bandwürmer in der menschlichen Gallenblase und ihre etwaige Beziehung zu Gallensteinbildungen.

Von
Erwin Opfer.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 1. Juli 1930.)

I.

Während Spulwürmer in der Gallenblase wiederholt beschrieben worden sind, sind die Mitteilungen über Bandwürmer in der Gallenblase nur recht spärlich. Was zunächst die *tierische* Pathologie betrifft, wird von *Braun-Seifert* angegeben, daß Botriocephalen bei Fischen gelegentlich mit dem Kopf in den Ductus choledochus geraten. Dieselben Verfasser berichten auch von Säugetieren, bei denen sich Bandwürmer in den Gallenwegen fanden. Die Bandwürmer des Klippschliefer (Hyrax) können sich mitunter ganz in den Gallengängen einnisten. *Stilesia hepatica* Wolffh ist in den Gallengängen ihrer Wirte, Schafe und Ziegen Ostafrikas, gefunden worden. Die *Taenia festiva* und *hepato-taenia* kommt in Gallenblase und Gallengängen des Känguruhs vor. In neuerer Zeit ist von *E. G. Vogelsang* eine Beobachtung über *Dipylidium caninum* in der Gallenblase des Hundes veröffentlicht worden.

Aus dem Schrifttum der *menschlichen* Pathologie sind zunächst folgende zwei älteren Fälle zu erwähnen, bei denen aber das Eindringen in die Gallenwege während des Lebens nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte. *Langerhans* berichtet von einem Leichenöffnungsbefund, bei dem ein lebender Bandwurm aus dem Zwölffingerdarm durch den Ductus choledochus und hepaticus weit in einen Leberlappen hineinragte. Es bestand weder Gelbsucht, noch wiesen irgendwelche Erscheinungen während des Lebens auf eine Fremdkörperstörung in der Leber oder in den Gallengängen hin.

Eugen Fränkel berichtet von einem ähnlichen Fall, bei dem eine *Taenia saginata* mit ihrem Kopfe vom Zwölffingerdarm in den Ductus choledochus hingewandert war. Der bekannte Fall von *Nauwerk* (Durchbohrung der Wand des Zwölffingerdarmes und der Bauchspeicheldrüse durch einen Bandwurm, von *Stieda* näher beschrieben,) gehört nicht hierher, da die Gallenwege unbeteiligt blieben.

Es erhebt sich nun die Frage, ob bei derartigen Fällen die Einwanderung des Bandwurmes während des Lebens oder erst nach dem Tode stattfand. *Eugen Fränkel* äußert sich nicht hierüber. *Langerhans* vermutete, daß der Bandwurm erst kurz vor dem Tode des betreffenden Menschen oder nach dem Tode in die Gallenwege eindrang, da jede Folgeerscheinung fehlte. Auch *Umber* meint, daß das Eindringen von Bandwürmern in den Ductus choledochus ein Ereignis nach dem Tode sei, besonders wegen des Fehlens von Gelbsucht. Außerdem soll der Schließmuskel des großen Gallenganges mit erheblicher Kraft den Choledochus gegen den Darm abschließen und den Weg nur dann freigeben, wenn unter dem Einfluß der Nahrung Galle in den Zwölffingerdarm fließt. Eher sei im Tode bei erschlafftem Schließmuskel der Weg für Darmwürmer nach den Gallenwegen frei.

Doch ist neuerdings das Eindringen von Bandwürmern in die menschliche Gallenblase während des *Lebens* nicht mehr von der Hand zu weisen.

Als Beitrag hierzu sei zunächst eine bisher unveröffentlichte Beobachtung von Dr. *Edmund Mayer* aus dem Krankenhaus Berlin-Lankwitz mitgeteilt. Es handelt sich um eine 52jährige Frau, die früher nie ernstlich krank gewesen sein soll. Drei Tage vor der Krankenhausaufnahme erkrankte sie plötzlich mit krampfartigen Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend und Erbrechen von grüngalligen Massen. Bald darauf trat starke Gelbsucht auf. Harn und Stuhl waren angehalten. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus (innere Abteilung Prof. *Zuelzer*, dann chirurgische Abteilung Chefarzt Dr. *Silberstein*) wird folgender Befund erhoben:

Die Kranke sieht verfallen aus, Haut und Augenliderhaut gelb. Brustorgane und Zentralnervensystem o. B. Leib stark aufgetrieben, Druckempfindlichkeit im Oberbauch und in der Gallenblasengegend, ein Widerstand nicht fühlbar. Leber vergrößert. Harn und Stuhl können selbständig nicht entleert werden, auch durch Katheterisieren ist nur wenig Harn zu erhalten, in dem sich Eiweiß ($5\frac{1}{2}$ pro Mille), weiße und rote Blutkörperchen, glasige und gekörnte Zylinder finden. Reststickstoff im Blut 170 mg-%. Urämische Anzeichen bestehen nicht. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Kranken wird mit einer Operation noch gezögert. Die Schmerzen im Leib nehmen zu, und 8 Tage nach der Aufnahme erfolgt der Tod.

Die klinische Diagnose lautete: Urämie, Nephritis, Cholelithiasis, Bronchopneumonie.

Die Leichenöffnung wurde 8 Stunden nach dem Tode durch Dr. *Edmund Mayer* vorgenommen und ergab folgenden Befund, der gekürzt wiedergegeben wird:

163 cm lange Leiche. Gelbfärbung des Gesichtes und der Augen deutlich, der Körperhaut nur schwach. Keine Ödeme. In der Bauchhöhle eine milchkaffeeartige dünne Flüssigkeit. Auf dem Bauchfellüberzug des Darmes liegen gelbliche Flocken, die sich nicht völlig abwischen lassen. Auf der unteren Seite des Ligamentum gastro-colicum zahlreiche flache, erbsengroße, weißliche Herde. Bauchfellüberzug in der Blinddarmgegend und der rechten oberen Bauchecke gerötet und mit Eiter und Fibrin belegt. Gallenblase mit ihrer Umgebung verklebt; nach

stumpfer Lösung der eiterdurchsetzten Verklebungen erscheint die Gallenblase mit teils leuchtend roter, teils eitrig gelber Wand.

Wurmfortsatz frei beweglich, nicht gerötet. Herz 300 g, geringgradige Verhärtung der Kranzschlagadern und der Sinus valsalvae, sonst o. B. In der Hauptschlagader Intimafettleisten. Lungen: Durchweg lufthaltig, bis auf einige rote Keile (Infarkte). Rechtes Nierenlager eiterfrei, Verlauf des rechten Harnleiters o. B. Linker Harnleiter in Schwarten eingebettet. Im Schwanz der Bauchspeicheldrüse sowie ihrer Umgebung ebenso wie im linken Nierenlager und den Schwarten im Bereich des oberen Harnleiters gelbliche Herde.

Nieren zusammen 450 g. Punktförmige Blutungen der Nierenbeckenschleimhaut, sonst ohne krankhaften Befund. Nebennieren: Markautolyse, Rinde lipoidarm. Magen: Nahe dem Magenausgang ein linsengroßes Geschwür. Leber: Gewicht 2200 g, sehr morsch. Im linken Lappen mehrere, schon durch die Oberfläche schimmernde haselnußgroße Abscesse, im rechten Lappen ein kleiner Absceß. Ductus choledochus erweitert, in der Pars duodenalis mit goldgelben, bandförmigen Fetzen gefüllt. Gallenblasenwand 2 mm dick. In der Gallenblase befinden sich ebenfalls bandförmige grüngelbe Massen. In den Gallenwegen und der Gallenblase keine Steine, kein Grief.

Nach Abspülen der schleimigen, goldgelben Galle erweisen sich die gelben Bänder als Glieder eines Bandwurmes (*Taenia saginata*). Die Gesamtlänge beträgt 25 cm, das längste Stück hat 25 Glieder, außerdem sind 6 kürzere Stücke vorhanden. Die Bandwurmglieder sehen wie gegerbt aus. Die breitesten Glieder sind $\frac{1}{2}$ cm, die schmalsten Glieder $\frac{1}{4}$ cm breit; der Kopf des Bandwurmes ist nicht dabei.

Im Darm keine Parasiten.

Harnblase: Akute hämorrhagische Schleimhautentzündung. Bezüglich der übrigen Organe sei nur noch kurz vermerkt: Atrophie des lymphatischen Rachenringes, eine mittelderbe Milz (240 g), ohne besonders abstreifbare Pulpa, geringes Ödem der weichen Hirnhaut und des Hirnes (1450 g).

Sektionsdiagnose: Gelbsucht, Bandwurm in der Gallenblase und dem Ductus choledochus („Cholelithiasis“), eitrig Gallenblasenentzündung mit Bauchfellentzündung, Leberabscesse, Fettgewebsnekrosen, Lungeninfarkte, Hirnödem, Schwellnieren, Harnblasenentzündung.

Histologischer Befund.

Gallenblasenwand: Epithel nicht erhalten. Außerdem tiefergreifende Schleimhautgeschwüre und beginnende Geschwüre (Leukocytenhaufen und Nekrosen). Von einem dieser Herde erstreckt sich ein phlegmonöser Streifen durch alle Schichten der Wand hindurch und breitet sich dann als Phlegmone unter dem Bauchfellüberzug aus. An diesen Durchbruchsstreifen grenzt an der einen Seite nekrotisches Muskelgewebe, an der anderen Seite gut erhaltene Muskulatur mit Granulationsgewebe.

Leber: In den untersuchten Gebieten ein Absceß von 11 mm Durchmesser in der Nähe größerer Gallengänge mit frischer Absceßwand (2–3 Reihen Fibroblasten). Umgebendes Lebergewebe abgeplattet. Ferner kleinere Leukocytenanhäufungen, die mit der Peroxydasereaktion dem bloßen Auge eben erkennbar sind (beginnende Absceßchen). Sudanfärbung fast völlig negativ. Keine Eisenreaktion der Leberzellen, starke der Sternzellen. In den Leberzellen Abnützungs- oder Gallepigment. Keine Gallefröpfe.

Bauchspeicheldrüse: Epithel der Gänge gut erhalten, Hämosiderose und Leukocyten des Zwischengewebes. Im Kopfgebiet größere Herde mit mangelnder Kernfärbung. Im Schwanzgebiet nur einzelne kleinere Herde ohne Kernfärbung. Kupferacetatreaktion auf Fettgewebsnekrosen nach Benda negativ.

Ligamentum gastrocoelicum: Die weißlichen Herde färben sich mit Kupferacetat leuchtend grün und sind von Leukocyten-, Lymphocyten-, Fibroblastenwällen umgeben: Fettgewebsnekrosen.

Niere: Glomeruli überwiegend normal, höchstens 15 Leukocyten enthaltend (Peroxydasereaktion), nur einzelne hyaline Glomeruli. Sudanfärbung an Glomeruli, Kanälchen und Zwischengewebe negativ.

Beurteilung des Falles: Die klinischen Erscheinungen erklären sich durch die eitrige Gallenblasenentzündung und ihr Übergreifen auf das Bauchfell.

Die geringe Harnmenge und der hohe Reststickstoff bei fehlender Nephritis können nur Gegenstand von Vermutungen sein: vielleicht hat die entzündliche Schwarte um den rechten Harnleiter herum zu einer „reflektorischen“ doppelseitigen Harnsperre geführt, wie das ja auch bei einseitigem Harnleiterstein vorkommt.

Die Abscesse in der Leber haben klinisch keine auf die Leber weisende Erscheinungen hervorgerufen. Die keine Kernfärbung gebenden Herde in der Bauchspeicheldrüse sind mit Rücksicht auf die Fettgewebsnekrosen am Bauchfell wohl nicht als Leichenerscheinungen, sondern als Nekrosen aufzufassen.

Wir kommen zu der für uns wichtigsten Frage: Ist der Bandwurm erst nach dem Tode bzw. während des Todeskampfes des Menschen in den Ductus choledochus und die Gallenblase geraten, oder hat er sich bereits während des Lebens an diesen Stellen aufgehalten? Hiermit verknüpft sich die Frage nach der Beziehung der eitrigen Gallenblasenentzündung zu dem Bandwurmbefund.

Für eine Einwanderung während des Lebens spricht zunächst folgendes: Die Bandwurmglieder, die in der Gallenblase gefunden wurden, waren nicht nur in frischem Zustand goldgelb gallig gefärbt, sondern sie zeigen noch heute, nach $3\frac{1}{2}$ jährigem Verweilen in *Kayserlingscher* Flüssigkeit größtenteils eine dunkelgrüne Farbe. Eine derartig starke und nachhaltige Durchtränkung des Bandwurmes mit Gallenfarbstoff erscheint nur denkbar, wenn der Bandwurm sich wesentlich länger in den Gallenwegen befunden hat als nur die wenigen Stunden zwischen Tod und Sektion: Man wird wenigstens mit mehreren Tagen rechnen müssen. Man könnte nun recht gut annehmen, daß die Einwanderung des Bandwurmes zeitlich mit dem Einsetzen der stürmischen Gallenfälle und der Gelbsucht zusammenfiel (12 Tage vor dem Tode). Hierbei kann der eindringende Bandwurm die Ursache dieser Erscheinung gewesen sein, oder aber die aus anderen Gründen eingetretene Entzündung kann durch Erschlaffung des Schließmuskels erst das Eindringen des Bandwurmes ermöglicht haben. Das letztgenannte beruht aber auf bloßer Annahme, denn über die etwaige Erweiterung der Gallenwege durch Entzündungsvorgänge wissen wir nichts. Übrigens würde auch dann, wenn man das Eindringen des Bandwurmes als Ursache der Erkrankung annimmt, eine bereits vorher bestehende Erweiterung der Gallengänge

z. B. durch Abgang eines Steines, das Verständnis des Vorganges erleichtern. Denn durch Gallenwege von der üblichen Weite konnten ja die $\frac{1}{2}$ cm breiten Glieder des Bandwurmes wohl kaum eindringen.

Allerdings besteht auch eine Möglichkeit des Eindringens in nicht erweiterte Gallenwege: Es könnte der soviel dünnere Kopfteil eingewandert sein. Falls dann Wachstum des Bandwurmes in der Gallenblase, Abgang des Kopfteles und Zurückbleiben der älteren Glieder erfolgt wäre, dann könnte die Breite der gefundenen Glieder die Weite des Ductus choledochus übertreffen.

Ob der Bandwurm in konzentrierter Galle leben kann, ist nicht bekannt. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß sich in unserem Falle wässerige Galle in der Gallenblase befunden hat. Zu diesen verwickelten Annahmen sind wir aber nicht genötigt, da bei der Leichenöffnung die Gallengänge tatsächlich weiter als in der Norm angetroffen wurden.

Der bakteriologische Befund des Gallenblaseneiters (Coli und gram-positive Stäbchen) kann zur Klärung unserer Frage nichts beitragen, da diese Keime ebensogut von dem Bandwurm eingeschleppt worden sein können, als auch einen gewöhnlichen Befund bei Gallenblasenentzündung darstellen.

Als Folgeerscheinung der Gallenblasenentzündung sahen wir Bauchfellentzündung durch Durchwanderung sowie Leberabscesse. In den Leberabscessen wurde makroskopisch und mikroskopisch nach Bandwurmgliedern und -eiern gesucht. Es fanden sich jedoch keine.

Wägt man die Gründe für und gegen die Einwanderung des Bandwurmes während des Lebens ab, so sieht man, daß kein einziger Grund gegen die Einwanderung spricht. Ein triftiger Grund, nämlich starke Durchtränkung der Bandwurmglieder mit Galle, spricht aber für die Einwanderung während des Lebens. Alle übrigen Punkte, die die klinische, pathologische und bakteriologische Untersuchung bieten, lassen sich mit der Einwanderung während des Lebens gut vereinbaren, bilden aber keinen eigentlichen Beweis dafür.

Unterdessen sind jedoch noch zwei chirurgische, völlig beweisende Fälle bekannt geworden.

Edward B. Benedict berichtet von einem 74jährigen Manne, der die klinischen Merkmale einer Gallenblasenentzündung bot.

Bei der Operation fand man eine 310 cm lange *Taenia saginata* und drei kleine mit Schleifflächen versehene Gallensteine in der entzündeten Gallenblase. Aus der Vorgeschichte ist zu nennen: Vor 12 Jahren und in den letzten 4 Jahren Beschwerden in der Gallenblasengegend. Seit 2 Jahren Abgang von Bandwurmgliedern. Vor $3\frac{1}{2}$ Monaten Beginn der jetzigen Gallenblasenentzündung. *Benedict* führt die früheren Beschwerden auf die Gallensteine zurück.

Einen anderen Fall beobachtete *A. Eisenklamm*.

Eine 64jährige Frau erkrankte ein halbes Jahr vor der Krankenhausaufnahme mit heftigen Schmerzen im rechten Oberbauch. Der Stuhl war weiß, darin fanden

sich Bandwurmglieder. Kurz vor der Operation trat Gelbsucht auf. Bei der Operation fand man in der eitrig entzündeten Gallenblase einen Bandwurm. Der Verfasser hält es für wahrscheinlich, daß die Durchwanderung des Wurmes durch die Papille die Gelbsucht hervorgerufen hat.

Diese beiden chirurgischen Fälle werden auch in dem kürzlich erschienenen *Hanserschen* Abschnitt des Handbuches von *Henke-Lubarsch* angeführt.

Unser Fall kann also mit großer Wahrscheinlichkeit den beiden chirurgischen Fällen angefügt werden als dritter Fall von Eindringen eines Bandwurmes in die menschliche Gallenblase während des Lebens.

II.

Die Kenntnis des Vorkommens von Bandwürmern in der menschlichen Gallenblase lenkte unsere Aufmerksamkeit auf eine Gruppe von ungewöhnlich geformten Gallensteinen; einer der ausgeprägtesten wird hier abgebildet (Abb. 1).

Man sieht an seiner Oberfläche ein Knäuel von bandförmigen Bildungen, die aus der Unterlage hervorragen. Jedes dieser 1—2 mm breiten



Abb. 1. Gallenstein mit bandförmig-knäuelartiger Oberfläche, in zwei rechtwinklig zueinander befindlichen Ansichten (Zeichnung von Frau L. Blumenthal). Urban-Krankenhaus, Sekt.-Nr. 107/1928. — Etwa natürliche GröÙe.

Bänder besitzt Einkerbungen in gleichmäßigen Abständen von etwa 1 mm. Außer diesen schmalen knäuelartigen Bildungen zieht ein wesentlich breiteres, zum Teil 4 mm erreichendes Band in Form eines geschlossenen Ringes um den Stein herum. Dieses Band ist teils glatt, teils fein gerillt, außerdem in Abständen von etwa 2,5 mm gröÙer eingekerbt. An einer Stelle bildet dieses Band eine scharfe Kante mit radiär gestellter glatter Fläche, wie dies auf Bild 2 links unten zu sehen ist. Der Längsdurchmesser des ganzen Steines beträgt 18 mm, sein Breitedurchmesser 13 mm.

Es erhob sich die Frage, ob dieses Gebilde ein versteinerter Bandwurm sein könnte. Das Oberflächenbild des Steines wurde durch Zeichnung festgelegt (s. Abb. 1). Dann wurde der Stein durchgeschnitten. Auf der Schnittfläche sieht man nun, daß die Krystallbalken fächerförmig um ein Zentrum angeordnet sind. Die Balken setzen sich bis zum Rande fort.

Aus dem Leichenöffnungsbefund dieses Falles (Urban-Krankenhaus SN 107/1928) ist noch zu erwähnen, daß Gallenblase und Gallengänge ohne krankhaften Befund waren, und daß im Darm eine *Taenia saginata*

gefunden wurde. Ein zweiter, mit dem abgebildeten fast völlig übereinstimmender Stein wurde in der Gallenblase einer Leiche gefunden, in der kein Bandwurm nachweisbar war und deren Gallenblase und Gallengänge ebenfalls normale Verhältnisse zeigten (Urbankrankenhaus SN 330/1930).

Ähnliche Steine, die Übergänge zu den beiden genannten zeigen, mit leichthöckeriger Oberfläche, Leisten, Vorsprüngen und Flechtwerk, sind in unserem Besitz, wenn auch eine so ausgesprochene Bandbildung und Gliederung nicht erkennbar waren. Auch in den Sammlungen anderer pathologischer Institute sind derartige Bildungen zu finden. Im Schrifttum sind sie von den verschiedenen Forschern einer mannigfachen Deutung unterworfen worden.

Diese knäuelartigen, meist hell gefärbten und hauptsächlich aus Cholesterin bestehenden Steine haben die Aufmerksamkeit verschiedener Verfasser auf sich gezogen. So beschäftigte sich *Meckel von Hemsbach* mit der Bildung von ovalen oder rundlichen Steinen mit höckeriger oder gewellter Oberfläche. Sie kann mit rhombischen Tafeln besetzt oder aus eigentümlichen Krystallsäulen gebildet sein. *Meckel von Hemsbach* fügt bezüglich der Oberflächenbeschaffenheit den etwas unklaren, aber für uns bemerkenswerten Satz an: „Zuweilen kann sie auch wie wurmförmig angenagt sein.“ Er nimmt an, daß solche Steine mittelbar aus Cholesterinkalksteinen entstehen, dadurch, daß der Kalk aufgelöst wird und Cholesterin eindringt. Es soll in diesen Steinen ein dauernder Stoffwechsel stattfinden.

Auch *Naumyn* beschreibt Steine mit Leistenbildung an der Oberfläche. Er schließt sich der Ansicht von *Meckel* an, daß diese hauptsächlich aus Cholesterin bestehenden Einzelsteine durch nachträgliches Aus- und Umkrystallisieren im Steine entstanden sind.

In der Arbeit von *Boysen* finden sich die gleichen Anschauungen über die Entstehung von Steinen mit derartiger Oberfläche. Auch er nimmt ein mittelbares Eindringen von Cholesterin in Pigmentsteine an. Diesen Ersatz eines Stoffes durch einen anderen unter Erhaltung der ursprünglichen Form nennt er mit der Bezeichnung für entsprechende Bildungen in der Mineralogie „Pseudomorphosen“.

Umber bildet (S. 163) einen Stein mit knäueiförmiger Oberfläche ab, der unserer Abbildung (S. 198) sehr ähnlich ist, nur fehlt bei dem Stein von *Umber* das herumlaufende breitere Band. Im Text geht er auf die Bildung dieser knäuelartigen Oberflächenbilder nicht ein.

Auch *Aschoff* und *Bacmeister* beschreiben (S. 25) einen Stein mit „Krystallbändern“. Sie betrachten ihn als einen besonderen Fall aus der Gruppe der radiären Cholesterinsteine, da auf dem Schliff die Krystallbalken radiär um einen Mittelpunkt angeordnet sind. Die Verfasser haben die Auffassung, daß der Stein von Anfang so, wie sie ihn fanden, entstanden sein muß. Es soll sich um eine Auskrystallisierung um ein Zentrum herum handeln. Das Wachstum soll nach ihrer Anschauung durch Anlagerung neueren Stoffes zustande gekommen sein,

indem die neuen Krystalle sich stets an den Enden der strahligen Balken anlegten. Diese Erklärung kann unseres Erachtens jedoch nur für Steine mit glatter oder regelmäßig gekörnter („maulbeerförmiger“) Oberfläche gelten, da hier die strahligen Balken überall auf ungefähr die gleiche Länge herangewachsen sind. Bei Steinen mit knäuelartigen Krystallbändern auf der Oberfläche jedoch kann eine gleichmäßige Krystallisierung nur für den Innenteil angenommen werden. Die knäuelartige Oberflächenentwicklung entspricht ja hochgradigen und eigenartig verteilten Schwankungen der Balkenlänge und würde besonderer Erklärung bedürfen.

Auch *Kaufmann* betont die Abhängigkeit des Oberflächenbildes von der wechselnden Balkenlänge, beschränkt aber seine Erörterung auf feingekörnte Steine.

Eine andere Möglichkeit der Entstehung von mannigfach geformten Gallensteinoberflächen ist nach *Schade* dadurch gegeben, daß das Cholesterin weich und gegen Druck von außen nachgiebig ist. Knäuelartige Bildungen werden von *Schade* allerdings nicht erwähnt, und man muß sich fragen, welche Einwirkungen von außen es sein sollten, die dies eigenartige Bild erzeugen.

Wir haben bei den genannten Forschern keine Vermutung über die Beziehung der Steine mit knäueelförmigen Oberflächen zu Bandwürmern gefunden. Sie konnten auch auf diese Möglichkeit nicht kommen, da ihnen das Eindringen von Bandwürmern in die Gallenblase während des Lebens noch nicht bekannt war.

Die aufgeführten Erklärungen für unregelmäßige Oberflächen scheinen uns, wie gesagt, nicht ausreichend. Zieht man aber noch andere Möglichkeiten in Betracht, nämlich sonst bekannt gewordene Versteinerungen in Gallensteinen und entsprechende Fragen aus der Paläontologie und Mineralogie, so ergeben sich eine ganze Reihe von Feststellungen, die unsere Vermutungen berechtigt erscheinen lassen.

So sind Spulwürmer als Kerne von Gallensteinen gefunden worden. *Lobstein* und *Walter Fischer* berichten von solchen Befunden. Auch andere Fremdkörper sind schon als Bestandteile von Gallensteinen beobachtet worden. *v. Hansemann* z. B. beschreibt die Bildung eines Gallensteines um einen Seidenfaden in der Gallenblase nach einer früheren Operation.

Als entstehungsgeschichtlicher Vergleich aus der Mineralogie wurden bereits die von *Boysen* herangezogenen „Pseudomorphosen“ erwähnt. Es bestehen aber auch unmittelbare Ähnlichkeiten zwischen gewissen mineralogischen Bildungen und dem Oberflächenbild unseres Steines. So gibt es z. B. Krystalle mit scheinbar krummen Flächen, die in Wirklichkeit durch das Zusammenstoßen vieler kleiner Ebenen gebildet sind wie an Krystallstöcken, ferner gibt es Krystalle mit echten Krümmungen.

Die Paläontologie bietet für unseren besonderen Fall zwar keine Anhaltspunkte, da gerade Versteinerung von Würmern kaum bekannt ist (*Stromer v. Reichenbach*). Bezüglich der *allgemeinen* Gesetzmäßigkeiten jedoch kann man die Form des abgebildeten knäuelartigen Gallensteines mit all den Versteinerungen vergleichen, bei denen — ähnlich wie bei den mineralogischen Pseudomorphosen — der versteinerbildende Stoff seine Form dem tierischen Überreste entlehnt hat (*Abel*). Als paläontologisches Beispiel sei die Bemerkung *Tschermacks* angeführt, daß bei der Versteinerung von Seeigeln jeder einzelne Stachel, bei See-lilien (Crinoideen) jedes einzelne Stengelglied sich in „ein Kalkspat-individuum“ verwandelt hat, dessen Hauptachse in gesetzmäßiger Beziehung zu dem ursprünglichen tierischen Gebilde steht.

Zur weiteren Klärung der Frage, ob unseren Gallensteinen derartige Reste zugrundeliegen, wurden folgende Versuche angestellt.

Zunächst wurde ein dem oben abgebildeten sehr ähnlicher Stein in Chloroform getan, in dem sich das Cholesterin sehr leicht löste. Dabei blieb nun zwar kein zusammenhängender Rest übrig. Diese Tatsache macht aber keineswegs die Annahme unmöglich, daß es sich bei unserem Steine um eine Versteinerung eines Bandwurmes gehandelt haben könnte. Denn wie vorher erwähnt, ist in der Paläontologie bekannt, daß in Versteinerungen das tierische Gerüst selbst verschwinden kann.

Zweitens wurde ein Modellversuch angestellt. Von der Erwägung ausgehend, daß hauptsächlich *drehende* Bewegungen des Gallenblaseninhaltes zu derartigen Steinbildungen führen müßten, wurde der Versuch folgendermaßen angeordnet. Ein $\frac{1}{2}$ m langes Stück eines frischen Bandwurmes wurde verknotet und zusammengeknäult und in Alkohol entfettet, wodurch die Deutlichkeit der Gliederung abnahm. Das Knäuel, das ungefähr die Größe unseres Steines hatte, wurde in eine gesättigte Cholesterinlösung gebracht. In einer langsam sich drehenden Wasserzentrifuge, bei der das den Bandwurm und die Cholesterinlösung enthaltende Gefäß auf der Achse exzentrisch angebracht war, wurde in ungefähr 60stündiger Dauer das Lösungsmittel (Chloroform) abgedunstet. Das Bandwurmknäuel überzog sich in dieser Zeit mit Cholesterin, ebenfalls drang in das Innere des Knäuels Cholesterin ein.

Das so erzeugte Gebilde sah jedoch mit seinem Cholesterinüberzug rauhreifartig aus und hatte trotz der knäueiförmigen Oberfläche kaum Ähnlichkeit mit unseren Steinen. Ferner ist die Festigkeit der Steine bei weitem größer als die des erzeugten Gebildes. Der Ausfall des Modellversuches kann also nicht als Stütze für die Versteinerungsmöglichkeit dienen. Es bildet aber auch keine Widerlegung. Denn wenn auch unsere künstlichen Bedingungen und die Kürze des Versuches nur eine rauhreifartige Einhüllung des Bandwurmes in kleine und lose verbackene Krystalle bewirkte, so kommt doch unter den andersartigen und lang-

dauernden Bedingungen in der Gallenblase die Entstehung größerer und fester zusammenwachsender Krystalle in Betracht.

Als letztes Mittel, um die Beteiligung eines Bandwurmes an der Steinbildung festzustellen, haben wir die durch *Kurt Meyer* entdeckten antigenen Eigenschaften des Bandwurmes herangezogen. Acetonunlösliche, eiweißfreie Bandwurmstoffe reagieren nach *Kurt Meyer* mit experimentell erzeugten Bandwurmantisera von Kaninchen unter spezifischer Komplementbindung.

Es wurde also erstens die Hälfte des oben abgebildeten Steines extrahiert, ferner noch die Hälfte eines zweiten Steines, der mit dem abgebildeten in dem knäuelartigen Aufbau übereinstimmte, ohne allerdings das herumlaufende Band zu besitzen. Die Extraktion wurde folgendermaßen vorgenommen. Der pulverisierte Stein wurde mit dem zehnfachen Volumen 96%igen Alkohols überschüttet und 7 Tage lang bei 37 Grad gehalten. Die entstandene alkoholische Lösung wurde dann abgossen und bei Zimmertemperatur im luftverdünnten Raum bis zur Trockenheit eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde nochmals mit 100% Alkohol überschüttet und der Alkohol wiederum im Vakuum abgedampft. Der nun zurückgebliebene Bodensatz wurde mit etwa 20 cem Aceton versetzt. Dieser „Acetonrohextrakt“ wurde zur weiteren Verarbeitung und zur Anstellung des Komplementbindungsversuches der bakteriologischen Abteilung übergeben.

Herr Dr. von *Gutfeld*, Direktor der bakteriologischen Abteilung des Urban-Krankenhauses, führte freundlicherweise die Komplementbindungsversuche aus.

Der „Acetonrohextrakt“ wird zentrifugiert, der Bodensatz als „acetonunlöslicher Anteil“, die überstehende Flüssigkeit als „acetonlöslicher Anteil“ bezeichnet. Der „acetonunlösliche Anteil“ wird in absolutem Alkohol gelöst („Antigen A“). Der „acetonlösliche Anteil“ wird bei 60 Grad eingedampft, der verbleibende Rückstand in absolutem Alkohol gelöst, stellt das „Antigen B“ dar. Diese beiden Antigene, sowie ein von Herrn Dr. *Kurt Meyer* freundlichst überlassenes Bandwurmlipoidantigen, das zum Vergleiche dient, werden in der üblichen Weise ausstitriert. Als Gebrauchsmenge wird von jedem der drei Antigene zwei Drittel der nicht mehr Eigenhemmung verursachenden Menge benutzt.

Der Hauptversuch wurde mit den genannten Antigenen sowie zum Vergleich mit einem zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion gebräuchlichen Antigen angesetzt. Als Sera gelangten ein vom Kaninchen gewonnenes Bandwurmimmunsrum (von Herrn Dr. *Kurt Meyer* überlassen) sowie inaktives Serum eines normalen Kaninchens (als Vergleich) zur Verwendung. Jedes dieser beiden Sera wurde mit den vier oben genannten Antigenen im Komplementbindungsversuch geprüft. Eine positive Komplementbindungsreaktion trat nur in denjenigen Röhren ein, die das Bandwurmimmunsrum zusammen mit Bandwurmlipoidantigen enthielten.

Da einerseits das Bandwurmlipoidantigen nicht mit dem Normalkaninchensrum, andererseits das Bandwurmimmunsrum mit keinem der drei anderen Antigene („Antigen A“, „Antigen B“ und Wassermann-Antigen) reagierte, ist sowohl die spezifische Reaktionsfähigkeit des Bandwurmlipoidextraktes und des Bandwurmimmunsrums erwiesen, als auch das Fehlen von bandwurmantigenen Bestandteilen in den beiden aus den Steinen hergestellten Extrakten.

Es enthielt also weder der „acetonunlösliche“ noch der „acetonlösliche“ Anteil der extrahierten Steine ein (im Komplementbindungsversuch nachweisbares) Bandwurmantigen.

Wir stellen jetzt die anderen Gründe, die für und gegen die Gallensteinbildung durch Bandwürmer sprechen, gegenüber.

Betrachten wir zuerst die Gründe, die für die Versteinerung von Bandwürmern sprechen, und zwar zunächst diejenigen, die sich aus dem Bau des Steines selbst ergeben.

Das Oberflächenbild des Steines bietet das Bild eines verknöteten Bandes dar. Daß aber, wie oben gezeigt, nur die Oberfläche des Steines derartig gestaltet ist, könnte darin seine Erklärung finden, daß sich abgerissene Bandwurmglieder um einen schon vorher gebildeten Cholesterinkern gelegt haben und mit ihm verschmolzen sind. Diese Erklärung kann in der völlig gleichmäßigen Gliederung an der Oberfläche des Steines gestützt werden, eine Gliederung, die mit den Bandwurmgliedern recht ähnlich ist.

Ferner ergeben sich noch eine Reihe von mittelbaren Gründen zur Stützung dieser Möglichkeiten. Die schon länger bekannte Beteiligung von Spulwürmern bei der Bildung von Gallensteinen beweist, daß eine Versteinerung von Würmern in Gallensteinen grundsätzlich in Frage kommt. Die erst seit kurzem erwiesene Tatsache, daß Bandwürmer während des Lebens in die Gallenblase eindringen können, liefert nun auch die erste Vorbedingung für eine Versteinerung von Bandwürmern in Gallensteinen. Das Fehlen eines tierischen Restes in den fraglichen Gallensteinen findet einen Vergleichspunkt in den paläontologischen Versteinerungen.

Aus der Mineralogie konnten wir die Pseudomorphosenbildung zur Stützung unserer Erörterung heranziehen. Unser Modellversuch bot keine Stütze, aber naturgemäß auch keine Gegengründe.

Diesen Gründen, die für die Möglichkeit einer Versteinerung von Bandwürmern angeführt wurden, sind folgende Gegengründe entgegenzusetzen.

So ist das Bild des verknöteten Bandes nur auf die Oberfläche des Steines beschränkt, während das Innere des Steines einen strahligen Bau aufweist. Wie ferner schon erwähnt, findet sich auf der Oberfläche des Steines ein geschlossener, in einer Ebene liegender Ring. Dies erschwert die Vorstellung von einem verknäulten Bandwurm. Die regelmäßige Gliederung an der Oberfläche des Steines könnte man auch nur als Sonderfall höckeriger Steine ansehen.

Außer diesen unmittelbaren Gegengründen können auch hier solche mittelbarer Art aufgezeigt werden.

Die 3 Fälle, die das Eindringen von Bandwürmern in die Gallenblase während des Lebens beweisen, verliefen alle stürmisch nach Art und Weise einer Gallenblasenentzündung. Auch konnte pathologisch-anatomisch eine Cholecystitis festgestellt werden. Bei den Fällen, in denen wir die fraglichen Steine fanden, fehlt aber in der Vorgeschichte, und an den Gallenwegen jeder Anhaltspunkt für eine Erkrankung.

	Gründe	
	für die Versteinerung von Bandwürmern	gegen die Versteinerung von Bandwürmern
Aus dem Bau	Der Stein bietet das Bild eines verknoteten Bandes.	Das Bild des verknoteten Bandes ist auf die Oberfläche des Steines beschränkt, im Innern strahliger Bau.
	Die Beschränkung auf die Oberfläche und der in einer Ebene liegende Ring könnten sich erklären, wenn abgerissene Stücke des Bandwurmes sich an die Oberfläche eines vorgebildeten Steines angelegt hätten.	Der geschlossene, in einer Ebene liegende Ring spricht gegen einen verknäulten Bandwurm.
	Regelmäßige Gliederung des Steines	Kann als Sonderfall höckriger Steine angesehen werden.
Mittelbare Gründe	Bandwürmer gelangen während des Lebens in die Gallenblase, wie neuerdings erwiesen ist.	—
	Keine andere ausreichende Erklärung.	Die drei Fälle mit Eindringen von Bandwürmern während des Lebens verliefen stürmisch. Bei den Fällen, in denen sich die beschriebenen Steine fanden, fehlt in der Vorgeschichte und an den Gallenwegen jeder Anhaltspunkt einer Erkrankung des Gallenapparates.
Vergleiche aus der Paläontologie	In Versteinerungen kann der zugrunde liegende Organismus verschwinden.	In der Paläontologie ist gerade über Versteinerungen von Würmern nur wenig bekannt.
Vergleiche aus der Mineralogie.	Pseudomorphosenbildung.	Krystalle mit gekrümmten Flächen sind bekannt.
Modellversuch	nicht verwertbar.	
Serologische Untersuchung.	—	Der Steinextrakt und das Bandwurmmunserum geben keine Komplementbindung.
Vergleich mit der tierischen Pathologie.	Es sollen Parasiten die Steinbildung begünstigen.	Bei tierischen Steinen fanden wir keinen mit knäuelartiger Oberfläche.

Bei Beteiligung von Spulwürmern an Gallensteinen wurden sie immer als Kern gefunden.

Aus der Paläontologie erfahren wir, daß Versteinerungen von Würmern nur sehr selten vorkommen. Aus der Mineralogie sind uns ferner Krystalle mit gekrümmten Flächen bekannt. Wenn also auch das Zustandekommen der bandförmigen Oberfläche mancher Gallensteine zur Zeit nicht physikalisch-chemisch erklärbar ist, so kann doch ein derartiger krystallographischer Sonderfall mit gekrümmten Flächen vorliegen.

Es sei noch die Angabe von *Joest* erwähnt, daß abgestorbene Parasiten oder Parasitenteile die Steinbildung begünstigen können.

In der Steinsammlung des pathologischen Institutes der Berliner Tierärztlichen Hochschule, die ich durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. *Dobberstein* besichtigen konnte, findet sich jedoch kein Stein mit knäuelartiger Oberfläche.

In der Tabelle werden die Gründe für und gegen die Versteinerung einander gegenübergestellt.

Zusammenfassung.

1. Den zwei bisher bekannten chirurgischen Fällen von Eindringen eines Bandwurmes in die Gallenblase des lebenden Menschen wird ein bisher unveröffentlichter gleichartiger Sektionsfall angefügt.

2. Cholesteringallensteine mit knäueiförmig-bandartiger Oberfläche werden daraufhin untersucht, wie weit ihnen versteinerte Bandwürmer zugrunde liegen könnten. Es gelang jedoch weder ein Beweis hierfür, noch ein Ausschluß dieser Möglichkeit.

Schrifttum.

- Abel, O.*: Lehrbuch der Paläozoologie. Jena 1924, S. 9. — *Aschoff-Bacmeister*: Die Cholelithiasis. Jena 1909, S. 25. — *Benedict, Edward B.*: Taenia saginata in the gallbladder. J. amer. med. Assoc. 87, Nr 23 (1926). — *Boysen, J.*: Struktur der Gallensteine. Berlin 1909, S. 37. — *Braun, Max u. Otto Seifert*: Die tierischen Parasiten des Menschen, die von ihnen hervorgerufenen Krankheiten und ihre Heilung. Leipzig 1926, I. Teil, S. 258. — *Eisenklamm, A.*: Ein Bandwurm als Inhalt der Gallenblase. Wien. klin. Wschr. 1929, Nr 32, 1051. — *Fischer, Walter*: Die tierischen Parasiten des Darmes. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 4, 3, S. 665. Berlin 1929. — *Fränkel, Eugen*: Dtsch. med. Wschr. 1920, 335. — *Hansemann, v.*: Beitrag zur Entstehung von Gallensteinen. Virchows Arch. 154, 380 (1898). — *Hanser, Robert*: Gallenblase und Gallenwege. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5, 2, S. 856. 1929. — *Joest, Ernst*: Pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 2, S. 40, 49. Berlin 1920. — *Kaufmann, E.*: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1, S. 772 u. S. 773, Bild Nr 5. Berlin u. Leipzig 1922. — *Langerhans*: Verh. dtsch. path. Ges. 3. Tag. 1900, 81. — *Lobstein*: Catalogue de musée anatomique de Strasbourg, No 1986/87. 1843. — *Meckel v. Hemsbach*: Mikrogeologie, S. 56, 74, 87. Berlin 1856. — *Meyer, Kurt*: Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und

über die chemische Natur des Bandwurmantigens. Z. Immunforschg **7**, 732 (1910). — *Naunyn, B.*: Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. — Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **33**, H. 1/2 (1921). — Versuch einer Übersicht und Ordnung der Gallensteine des Menschen. Jena 1924. — *Nauwerck, C.*: Perforation des Darmes und des Pankreas durch eine Taenie. Verh. dtsh. path. Ges. **3**. Tag **1900**, 81. — *Schade, H.*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1923, S. 305. — *Stieda, A.*: Durchbohrung des Duodenums und des Pankreas durch eine Taenie. Tbl. Bakter. **28**, 430 (1900). — *Stromer v. Reichenbach*: Lehrbuch der Palaeozoologie, Bd. 12, S. 5. Leipzig u. Berlin 1909. — *Tschermack, G.*: Lehrbuch der Mineralogie, S. 115, 125, 147. Wien u. Leipzig 1921. — *Umber, F.*: Erkrankungen der Leber, Gallenwege und Pankreas. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 3, 2, S. 203. 1926. — *Vogelsang, E. G.*: Dipylidium caninum en la vesicula biliar de un canino. Rev. gén. Méd. vét. **2**, 156 (1922). (Nach dem Referat aus *Ellenberger-Schütz*: Jahresberichte über die Leistungen auf dem Gebiete der Veterinärmedizin, Jg. 44, S. 116, Nr 23. Berlin 1924.)

(Staatliche Landesstelle für öffentliche Gesundheitspflege, Dresden.)

Faktoreneinflüsse auf oxydative und lytische Systeme.

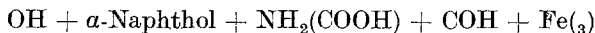
Von
Dr. W. Loele.

(Eingegangen am 26. Juli 1930.)

Die auf Oxydation beruhende Farbstoffbildung eines Gemisches einer alkalischen Naphthollösung mit Formaldehyd tritt verhältnismäßig langsam ein und wird, abhängig von den Mengenverhältnissen der einzelnen Faktoren, durch Zusatz von Amidoverbindungen beschleunigt oder gehemmt¹. Eine außerordentliche Beschleunigung der Farbstoffbildung erfolgt durch weiteren Zusatz von metallischen Katalysatoren, z. B. Eisen. Hierbei werden Farbtöne beobachtet, ähnlich denen in Zellen, die mit einer alkalischen Naphthollösung behandelt, sich schwärzlich oder blauviolett färben. Bei Abwesenheit von COH und NH₂-Gruppen tritt die Reaktion nicht ein, weil das Eisen unwirksam wird. Es liegt der Gedanke nahe, daß auch in Zellen mit positiver α -Naphtholreaktion die drei Faktoren NH₂, COH und Fe(3) vorhanden sind.

Von menschlichen Gewebszellen geben die stärkste Naphtholoxydase-reaktion die eosinophilen Leukocytengranula, deren chemische Zusammensetzung durch die Arbeiten von *Petry, A. Neumann* und *Romieux* geklärt ist. Die Granula enthalten von Amidosäuren Leucin und Tyrosin, Eisen in wechselnder Menge und nach den Untersuchungen von *Weiß* eine Aldehydgruppe, die bisher von anderen Forschern noch nicht bestätigt ist. Doch ist dieser Faktor da vorhanden, wo in Formol fixiertes Material zur Untersuchung verwendet wird.

Es war zunächst zu untersuchen, ob an Stelle von Glykokoll Leucin und Tyrosin in dem oxydativen System



treten können. Der Versuch wurde mit verschiedenen Amidosäuren, die ich der Freundlichkeit von Herrn Professor *Heiduschka* verdanke, in der folgenden Weise angesetzt.

α -Naphthollösung (0,5 g Naphthol durch Kochen in etwa 1%iger Kalilauge gelöst) 0,5 ccm.

¹ Münch. med. Wschr. 1910, Nr 46; Virchows Arch. 277, 847.

Amidosäure: eine kleine Messerspitze (Hydrochloride 7,8 mit Zusatz von KOH).
 Formaldehydlösung 2% 1,0 cem.
 FeCl₃ (1:1000) 0,5 cem.

Amidosäure	Konstitution	Formaldehyd 2%	Salicylaldehyd 5%
1. Glykokoll	CH ₂ NH ₂ COOH	schwärzlich	rotbraun
2. α-Alanin	CH ₃ CHNH ₂ COOH	schwärzlich	rotbraun
3. Asparaginsäure . . .	CH ₂ (COOH)CHNH ₂ COOH	schwärzlich	rotbraun
4. Leucin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHNH ₂ COOH	schwach grau	gelbrötlich
5. Tyrosin	OH C ₆ H ₄ CH ₂ CHNH ₂ COOH	schwärzlich	gelblichbraun
6. Hippursäure	C ₆ H ₅ CO NH CH ₂ COOH	ungefärbt	grün
7. Betain	(CH ₃) ₃ NO CH ₂ CO OH	ungefärbt	zeisiggelb
8. Glutaminsäure . . .	COOH (CH ₂) ₂ CHNH ₂ COOH	schwärzlich	gelbbraun

Demnach kann Glykokoll durch alle untersuchten Amidosäuren mit NH₂-Gruppen ersetzt werden. Die schwächste Reaktion gab Leucin. Die Wirksamkeit der COH- und NH₂-Gruppen liegt nicht darin, daß sie selbst die Oxydation des Systems beschleunigen, sondern darin, daß sie die Ausfällung des Eisens verhindern und somit dessen kolloide Verteilung ermöglichen. Verwendet man als Eisensalz Ferricyankalium, das in der Lauge sich nicht verändert, dann tritt die Farbreaktion auch ohne die beiden Gruppen ein.

Wenn die Annahme richtig ist, daß in den Granula der eosinophilen Leukocyten der positive Ausfall der Naphthoxydasereaktion auf der Anwesenheit von NH₂, COH und Fe₍₃₎ beruht, dann wird die Übereinstimmung der Zelloxydase mit dem Oxydationssystem des Reagensglases in folgenden Punkten verständlich: Beide Systeme werden durch Kochen, konzentrierte Chlorzinklösung und längeres Stehen an der Luft zerstört. Beide Systeme geben mit Benzidin und p-Phenylendiamin Peroxydasereaktionen, und zwar auch in solchen Mischungen, in denen die Oxydasereaktion negativ ausfällt. Zusatz von Cyankali verstärkt und beschleunigt die Reaktion in beiden Systemen, Alkohol hat keinen Einfluß in schwächeren Konzentrationen.

Härtet man Gelatinewürfel in Formol mit Zusatz von Glykokoll und Eisenchlorid, so färben sich die Würfel in alkalischer α-Naphthollösung grauviolett. Die Reaktion tritt nicht ein, wenn die Würfel gekocht oder mit Säuren und Blausäure behandelt sind. Die künstlich lokalisierte „Oxydase“ verhält sich wie die natürliche. Auch darin stimmen beide Reaktionen überein, daß die Färbung in der Kalilauge mit der Zeit wieder verschwindet (nicht, wenn Ferricyankali genommen wird).

Andere Naphthoxydasen sind bisher noch nicht analysiert, doch macht ihr Vorkommen (eine Zusammenstellung wird demnächst in *Lubarsch-Ostertags* Ergebnissen der Pathologie erscheinen) es wahrscheinlich, daß die gleichen oder entsprechenden Faktoren an der Reaktion

beteiligt sind; denn die Reaktion kommt besonders in Zellen vor, wo Ab- oder Aufbauvorgänge deutlich sind, demnach das Auftreten von Aldehyden und Amidverbindungen im Zwischenstoffwechsel wahrscheinlich ist.

In den eosinophilen Leukocyten beteiligen sich die Faktoren Amidosäure, Eisen und Aldehyd (?) am Aufbau der Granula, während im Kern der Zelle ein Abbauprozess sich abspielt, den man als einen tryptischen bezeichnen muß, da Chromatin dabei angegriffen wird.

Kalilauge		4%	3%	2%	1%	1/4%
		Verdauungsobjekt: Würfel von gekochtem Serum-eiweiß. (Etwa 1/2 cm Seitenlänge)				
1. KOH	0,5	+	+	+	—	—
NaCl (0,85%)	1,5	(gelöst)			(nicht gelöst)	
2. KOH	0,5	+	—	—	—	—
Glykokoll (2%)	0,5					
NaCl	1,0					
3. KOH	0,5	+	+	+	—	+
Trypsin (0,5%)	1,0					
NaCl	0,5					
4. KOH	0,5	+	—	+	+	+
Trypsin	1,0					
Glykokoll	0,5					
5. KOH	0,5	+	+	—	+	+
Trypsin	1,0					
Glykokoll	0,25					
NaCl	0,25					
6. KOH	1,0	+	+	+	+	+
Trypsin	1,0					
Glykokoll	0,1					
NaCl	0,4					
7. Trypsin	1,0	—	—	—	—	+
KOH	0,5					
Formol (1%)	0,25					
NaCl	0,25					
8. Trypsin	1,0	—	—	—	+	+
KOH	0,5					
Formol (1%)	0,25					
Glykokoll	0,25					
9. Trypsin	1,0	±	±	—	—	+
KOH	0,5					
Formol (0,2%)	0,25					
NaCl	0,25					
10. Trypsin	1,0	±	±	—	+	+
KOH	0,5					
Formol (0,2%)	0,25					
Glykokoll	0,05					

Der Einfluß von Amidosäuren in tryptischen und peptischen Systemen ist im Reagensglase feststellbar. Zur Untersuchung wurden Trypsin- und Pepsinlösungen verwendet, die gekochtes Blutserum, Hühnereiweiß und Gelatine zur Lösung brachten. In den Lehrbüchern der Physiologen findet sich die Angabe, daß tryptische Vorgänge durch die Anwesenheit

der dabei auftretenden Spaltprodukte gehemmt werden, theoretisch sollte man erwarten, daß Amidosäuren einen hemmenden Einfluß ausüben. Das ist indessen nicht der Fall. Die vorstehende Tabelle gibt den Einfluß von Amidosäuren auf die Lösung von gekochtem Serum bei verschiedenen Konzentrationen von Lauge wieder. Die Gläschen wurden über Nacht im Brutschrank bei 44° gehalten.

Natürlich ist dieser Vorgang nicht durch eine quantitative Neutralisation der Kalilauge durch das Glykokoll zu erklären. Worauf er beruht, zeigen die folgenden Versuche.

Gibt man zu der 1%igen Lauge Silbernitratlösung, so fällt Silberoxyd aus, setzt man vorher Amidoessigsäure zu (etwa gleiche Teile einer 2%igen Lösung), dann bleibt die Fällung trotz alkalischer Reaktion aus. Das Silber wird hierbei nicht maskiert, denn nach Zusatz von Kochsalzlösung fällt Chlorsilber aus. Durch Lauge gefälltes Silberoxyd wird durch Glykokoll wieder gelöst.

Setzt man den gleichen Versuch an, indem man in isotonischen Lösungen rote Blutkörperchen statt Silbernitrat gibt, so lösen sich diese nicht in der Kalilauge auf. Die Wirkung der Amidosäure auf die Lauge ist nur annähernd mengenmäßig, das spricht dafür, daß es sich um eine Verbindung von chemischen mit kolloidchemischen Oberflächenvorgängen handelt. Die Amidosäure schafft durch Bildung komplexer Verbindungen gewissermaßen einen Überzug, der das Eindringen der Kalilauge verhindert.

Einfluß anderer Amidosäuren auf die tryptische Eiweißverdauung		Kalilauge		
		3%	2%	1%
Alanin	eine kleine	—	+	+
Glykokoll	Messerspitze der	+	—	+
Asparaginsäure	Amidosäure,	—	—	+
Leucin	sonst wie	+	+	+
Tyrosin	Versuch 2	+	—	+
Hippursäure	KOH 0,5	—	—	+
Betain	Trypsin 1,0	—	—	+
Glutaminsäure	NaCl 0,5	+	+	+

Alle Amidosäuren heben die hemmende Wirkung der 1%igen Kalilauge-trypsinlösung auf. Leucin hat geringere Wirkung als Tyrosin (wie Glykokoll 0,1), Alanin etwa die gleiche wie Glykokoll 0,5 (2%ig).

Auch die anderen Amidosäuren hemmten die Auflösung bei einer 3%igen Kalilauge (+ Trypsin) mit Ausnahme von Leucin.

Die scheinbare Unwirksamkeit des Trypsin auf gekochtes Hühner-eiweiß hängt damit zusammen, daß der Eiweißwürfel zu groß genommen wurde, wird er entsprechend verkleinert, so erhält man mit der 1%igen und $\frac{1}{4}$ %igen Lauge die gleichen Ergebnisse wie mit Serum.

Auch hier ist der Einfluß der Amidosäuren und der Aldehyde auf die Wirkung der Lauge deutlich. Endlich hat auch der dritte Faktor,

das Eisen, auf die Kalilauge eine Wirkung, indem es in gewissen Mischungsverhältnissen nur in Verbindung mit Glykokoll die Eiweißlösung (Serum) hemmte, die mit Glykokoll oder Eisen allein eintrat.

Einfluß von Amidosäuren auf die Auflösung von Würfeln von gekochtem Hühner-eiweiß von etwa 0,5 cm Seitenlänge bei 44°.

	4%	3%	2%	1%	1/4%
Kalilauge allein 0,5 NaCl-Lösung 1,5	+	+	±	—	—
Kalilauge 0,5 Glykokoll (2 ⁰²) 0,5 NaCl-Lösung 1,0	±	—	—	—	—
Kalilauge 0,5 Alanin (2 ⁰ /o) 0,5 NaCl 1,0	+	±	—	—	—
Kalilauge 0,5 Trypsin 1,0 NaCl 0,5	+	+	—	—	—
Kalilauge 0,5 Trypsin 1,0 Glykokoll 0,5	—	—	—	—	—
Kalilauge 0,5 Trypsin 1,0 Alanin 0,5	+	—	—	—	—

Eine Beobachtung erscheint noch mitteilenswert, weil sie für die Vitalfärbung von Zellen mit Farbstoffen der Sulfogruppe möglicherweise von Bedeutung ist.

Einfluß von Glykokoll auf die Auflösung von Gelatinewürfeln (unfixierte Gelatineplatte). Zimmertemperatur.

	4%	3%	2%	1%	1/4%
KOH 0,5 NaCl 1,5	+	+	+	+	—
KOH — Glykokoll (0,5) . .	+	—	—	—	—
KOH — Trypsin (1,0) . . .	+	+	+	+	+
KOH — Trypsin Glykokoll 0,5 0,25 und 0,1	+	+	+	+	+

Gibt man in dem Versuche der Tabelle 2 in jedes Gläschen einen Tropfen einer Isaminblaulösung, so tritt eine fast völlige Entfärbung bereits mit der 1/4⁰/oigen Kalilauge ein. Die Entfärbung wird durch Trypsin und Glykokoll gehemmt, so daß bei Verwendung der 3⁰/oigen

Lauge der ungelöste Eiweißwürfel sich grünblau färbt, bei der 1 und $\frac{1}{4}\%$ igen Lauge bleibt die blaue Farbe erhalten. Vielleicht erklärt sich hierdurch die Erscheinung, daß bei Eiterungen die Granula der Leukocyten, die sich sonst vital mit Isaminblau nicht färben, gelegentlich als blaue Körnchen darstellbar sind. Die Granula enthalten Trypsin, das bei ihrer Lösung frei wird. Die Wirkung von Amidosäure auf Pepsinsalzsäure ist ebenfalls im Reagensglas festzustellen, wie der folgende Versuch zeigt, worin Glykokoll die stärkste hemmende Wirkung ausübte.

*Einfluß der Formolhärtung von Gelatinewürfeln
(24 Stunden in $\frac{1}{10}\%$ igem Formol) bei 44°.*

		4%	3%	2%	1%	$\frac{1}{4}\%$
KOH	0,5					
NaCl	1,5	+	+	+	—	—
KOH	0,5					
Glykokoll (2%)	0,5	+	—	—	—	—
NaCl	1,0					
KOH	0,5					
Trypsin	1,0	+	+	—	—	+
NaCl	0,5					
KOH	0,5					
Trypsin	1,0	+	—	+	+	+
Glykokoll	0,5					
KOH	0,5					
Trypsin	1,0	+	—	—	+	+
Glykokoll	0,25					
KOH	0,5					
Trypsin	0,1	+	+	—	+	+
Glykokoll	0,1					

Wie Serum verhält sich gekochtes Hühnereiweiß, wenn genügend kleine Würfel genommen werden, dagegen nicht Gelatine, die auch bei Zusatz von Glykokoll löste.

Im Reagensglas hemmen somit die Gruppen COH und NH_2 (COOH) beide die Wirkung der Lauge, sind aber selbst Antagonisten, insofern, als die hemmende Wirkung von COH durch NH_2 aufgehoben wird. Es fragt sich nun, wie weit diese Versuche auf die Vorgänge im Körper übertragbar sind.

Der Magensaft hat etwa die Konzentration des Pepsin und der Salzsäure wie im Versuche, dagegen ist die Alkaleszenz des Darmsaftes sehr viel geringer, sie entspricht etwa einer $\frac{1}{10}$ -Normalbicarbonatlösung (Höber). Doch läßt sich hier gleichfalls feststellen, daß durch Glykokoll

der hemmende Einfluß von Formol aufgehoben werden kann. Es ist somit auch innerhalb des Körpers der Einfluß der Amido- und Aldehydgruppen auf oxydative und lytische Vorgänge unter bestimmten Voraussetzungen anzunehmen.

Pepsin (0,5%)	1,5 cem				
$\frac{1}{10}$ N Salzsäure	0,5 cem				
Amidosäure (2%)	0,5 cem	0,4	0,3	0,2	0,1
Glykokoll	—	—	—	+	+
Alanin	—	—	+	+	+
Leucin	—	+	+	+	+
Kontrolle ohne Amidosäure					
NaCl 0,5			+		

Damit ist aber ein gewisser Einblick in die Chemie der Zelltätigkeit gegeben, der zunächst für die Anstellung von Versuchen theoretischen Wert besitzt.

Bei der Bildung der Blutzellen spielen sich in den Stammzellen peptische (Lymphocyten) und tryptische (granulierte Leukocyten, rote Blutkörperchen) Vorgänge ab. Man darf demnach eine Beeinflussung der Bildung dieser Zellen erwarten.

1. Durch Veränderung der OH-Konzentration im Gewebe.
2. Durch Einführen von Phenolen.
3. Durch Behandlung mit Aldehyden.
4. Durch Behandlung mit Amidosäuren.
5. Durch Behandlung mit Ferrisalzen.

Im Schrifttum finden sich in der Tat Angaben, welche für die Richtigkeit dieser Anschauung sprechen, auf die nach Abschluß einiger weiterer Versuche eingegangen werden soll.

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
[Direktor: Professor *F. Volhard*].)

Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii¹.

V. Die herdförmige interstitielle Nephritis.

Von
Dr. F. Koch.

(Eingegangen am 25. Juni 1930.)

In früheren Zeiten bezeichnete man mit interstitieller Nephritis diejenigen beiderseitigen Nierenerkrankungen, bei denen man eine Verbreiterung des Interstitiums mit mehr oder weniger zahlreichen Zellinfiltraten feststellte; man stellte sie der parenchymatösen Nephritis gegenüber. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat mit diesem Begriff aufgeräumt: heute versteht man unter interstitieller Nephritis nur noch die primäre Infiltration und Verbreiterung des Zwischengewebes. Es handelt sich dabei stets um einen ausgesprochen herdförmigen Vorgang. Das Musterbeispiel dieser Erkrankung ist die lymphzellige interstitielle Nephritis bei Scharlach.

Während *Sørensen* in seiner bekannten Arbeit noch sie und die akute Glomerulonephritis als Scharlachnephritis und beide als zusammengehörigen Vorgang bezeichnet, hat *Reichel* als erster eine scharfe Trennung vorgenommen. Die Kliniker wie die Pathologen haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Die Unterscheidung wurde seitdem immer stärker herausgearbeitet.

Obwohl Klinik und pathologische Anatomie der interstitiellen Nephritis wohlbekannt sind, gibt der folgende klinisch genau beobachtete Fall, den ich schon an anderer Stelle kurz erwähnt habe, Veranlassung, zu einigen Fragen des Morbus Brightii Stellung zu nehmen. Er bietet insofern Besonderheiten, als eine interstitielle Nephritis zur völligen Anurie und zur echten Urämie führte, und als ein bei der Entkapselung gewonnener Probeausschnitt mit dem späteren autoptischen Befund verglichen werden kann.

K. B., 27jährige Arbeiterin.

Mit 2 Jahren Masern, die sehr schwer gewesen sein sollen. Bis auf öftere Mandelentzündungen immer gesund.

¹ Mit Unterstützung der Ella-Sachs-Plotz Fondation Boston.

10. 10. 24. Gallensteinoperation, glatter Wundverlauf, seit 12. 10. ziehende Schmerzen im Gesicht, Hals und Brust.

16. 10. Steigende Temperaturen.

20. 10. Typisches Scharlachexanthem, leichte Cyanose, Scharlachzunge, Angina mit schmierigem Belag. Leukocyten 10 500, 17% Eosinophile; alle anderen Organe o. B. Leichtes systolisches und diastolisches Geräusch an der Herzspitze. Vom Processus X bis zum Nabel eine fest geschlossene, nicht entzündliche Operationsnarbe. Leber und Milz o. B. Temperatur über 39°. Puls 100. Blutdruck schwankt während der Beobachtung um 85 mm Hg. Nur 20 ccm Urin, Eiweiß +, $\frac{1}{2}\text{‰}$, im Bodensatz reichlich Leukocyten, Epithelien und hyaline Zylinder. Keine Erythrocyten. Harnstoff im Blut 269,6 mg-%, Rest-N 170 mg-%, Harnsäure 11,75 mg-%, Indikan ++, Xanthoprotein +++. Harn-Urobilin Ø, Urobilinogen Ø, Indikan Ø, Diazo Ø.

20. 10. Anurie, nur 10 ccm Urin mit Katheter entnommen, Urinkultur keimfrei. Durchfälle, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. Blutdruck unverändert.

28. 10. Völlig teilnahmslos, organischer Befund unverändert, die Angina ist abgeklungen, der Scharlachausschlag abgeblaßt. Wa. Ø.

29. 10. An allen vorhergehenden Tagen nur wenige Kubikzentimeter Urin mit Katheter entnommen. Hin und wieder Erbrechen, Reflexe gesteigert, Knipsreflex positiv, keine Ödeme.

30. 10. Befund unverändert. Rest-N 192 mg-%, Indikan ++, Xanthoprotein +++, Harnsäure 11,75 mg-%, NaCl 0,56 g-%.

31. 10. Völlige Anurie, Harnstoff 361,1 mg-%; Röntgenbestrahlung beider Nieren von 50 cm Fokushaut, am Herd je 15%.

1. 11. Bis zum Mittag kein Erfolg der Röntgenbestrahlung, nur 18 ccm Urin. Harnstoff 384,5 mg-%, Rest-N 230 mg-%, deutlich große Atmung. Abends Dekapsulation beiderseits, starkes Erbrechen bei der Narkose. In der Nacht 115 ccm Urin.

2. 11. Operation gut überstanden, zeitweilig Erbrechen, starke Mattigkeit. 850 ccm Urin, Dichte 1009. Eiweiß +, $\frac{1}{2}\text{‰}$, im Bodensatz keine Erythrocyten, reichlich Leukocyten, wenige hyaline und gran. Zylinder.

3. 11. Befund etwas gebessert, das Erbrechen läßt nach, 1200 ccm Urin, Dichte 1010.

4. 11. Urin 2128 ccm, Dichte 1012, nur noch zeitweilig Erbrechen, Urin kulturell steril. Harnstoff im Blut 463,8 mg-%.

5. 11. 1600 ccm Urin, Dichte 1012, Traubenzucker intravenös und mit der Duodenalsonde, Augenhintergrund o. B., kein Erbrechen mehr.

6. 11. 880 ccm Urin, Dichte 1011.

7. 11. 630 ccm Urin, Dichte 1012, Harnstoff im Blut 466,3 mg-%.

8. 11. 850 ccm Urin, Dichte 1011, gegen Abend wird aus der Bauchwunde, die in der letzten Zeit stark gerötet, geschwollen und druckempfindlich war, ein großer Absceß von gut 1 Liter Eiter entleert.

10. 11. 1180 ccm Urin, Dichte 1011.

11. 11. 750 ccm Urin, Dichte 1011. Im Urin Harnstoff 5,6 g.

12. 11. 1500 ccm Urin, die Laparatomiewunde eitrig belegt, gegen Abend Tod an Lungenödem.

Bei der Entkapselung erschienen beide Nieren groß, Oberfläche glatt, etwas blaß, sie quollen förmlich aus der gespalteten Kapsel heraus.

Die histologische Untersuchung eines bei der Entkapselung entnommenen Stückchens ergibt:

Glomeruli ohne Ausnahme unverändert: normale Größe des Schlingenknäuels, feine zarte, gut mit roten Blutzellen gefüllte Schlingen; auch Leukocyten nicht nachweisbar vermehrt. Das parietale Kapselblatt zart,

ohne Aktivierung. Kapselraum meist frei, nur selten etwas krümeliges Eiweiß, aber ohne Zellvermehrungen, insbesondere ohne rote Blutzellen.

Interstitielles Bindegewebe bis auf wenige kleine Herde von Rundzellen durchsetzt, herdweise ganz verschieden stark, meist in breiten dicken Zügen, dann wieder in schmalen; äußerst selten und dann auch nur geringe, einfache, ödematöse Auflockerung. Es handelt sich durchweg um Zellen mit großen, oft blassen, oft stärker gefärbten, stets aber wie punktierten Kernen; keine eigentliche Radspeichenform. Nur wenig kleinere Zellen mit im ganzen stark gefärbten Kernen. In diesen Zügen nur wenig gelapptkernige Leukocyten, darunter auffallend hohe Prozentzahl eosinophiler, nie basophile.

Zellansammlung unmittelbar um die Glomeruli durchweg geringer. Kanälchenepithelien überall noch im Verband, der Basalmembran fest aufsitzend. Die der Hauptstücke meist ganz gewaltig geschwollen, häufig so erheblich, daß das Lumen verlegt erscheint. Hier dann auch deutliche Abschlüpfung und Neubildung. Je mehr die Zelle vergrößert ist, um so blasser ist der basal gestellte und ebenfalls größere Kern gefärbt. An anderen Stellen ist das Epithel deutlich abgeflacht, mit entsprechend vergrößertem Lumen und stets ohne Abschlüpfung oder Regeneration. Eine Abhängigkeit dieser verschiedenen Veränderungen von der Stärke der umgebenden Infiltration besteht nicht. Es handelt sich durchweg um eine — allerdings erhebliche — trübe Schwellung, keine hyalintropfige Degeneration oder vermehrte Beladung mit einfach oder doppelbrechendem Fett.

An nicht wenigen Stellen drängen sich die eingelagerten Zellen zwischen die Kanälchenepithelien, diese sind dann an dieser Stelle aus dem Verband gelockert. Die durchwandernden Zellen in der größeren Mehrzahl gelapptkernige Leukocyten. Im Lumen der Tubuli große Massen von Zellen: abgeschlüpfte Epithelien mit stärkster trüber Schwellung im Zerfall, Kern ebenfalls zerfallen, kaum färbbar oder pyknotische Kernreste, in der Mehrzahl gelapptkernige Leukocyten — dabei aber auffallend wenig Eosinophile — wenig Lymphzellen mit wieder stark gefärbtem Kern.

An verschiedenen Stellen sind die Zwischengewebscapillaren stark erweitert und strotzend mit roten Blutzellen gefüllt, an zwei Stellen das ganze Gewebe mit Erythrocyten durchsetzt und hier jeder gewebliche Bau unkenntlich; von diesen Stellen stammen auch die spärlichen roten Blutzellen in den Kanälchenlichtungen. Auffallend ist in nicht wenigen Capillaren der Reichtum an kernhaltigen Zellen; es handelt sich dabei vorwiegend um gelapptkernige Leukocyten, viel Eosinophile, einkernige mit stark gefärbtem Kern sind sehr in der Mehrzahl. Nirgends Aktivierung des Capillarenendothels.

Unmittelbar nach dem Tode wurde noch lebenswarm die eine Niere herausgenommen und fixiert.

Zeichnung der Rinde verwaschen, diese selbst verbreitert und unscharf gegen das Mark abgesetzt. Starke Durchfeuchtung der Schnittfläche. In der Rinde viel strichförmige, selten keilförmige dunkle Streifen. Gefäße o. B.

Histologisch ist der Befund in den einzelnen Teilen der Niere sehr wechselnd. Nur an wenigen Stellen zeigt das Zwischengewebe keine wesentlichen Veränderungen und ist lediglich von einigen Rundzellen durchsetzt. An anderen Stellen ist es stark verbreitert, aufgelockert, kernarm und auch nur wenig Rundzellen enthaltend. Die Kanälchen sind dann weit auseinandergedrängt, ihr Epithelbelag stark abgeflacht, das Protoplasma in körniger Degeneration mit blassen, aber noch färbbaren Kernen. In den interstitiellen Capillaren auffallend wenig Erythrocyten. Im Lumen der Kanälchen körnige Eiweißmassen mit Rundzellen und abgeschilferten Epithelien vermischt. Die Gewebestruktur ist an diesen Stellen aber noch überall erhalten. Wieder andere Stellen entsprechen durchaus dem Probeausschnitt. Andere scharf abgesetzte, infarktartige Teile sind völlig durchblutet, sie entsprechen den schon makroskopisch feststellbaren Blutungen. Gewebebau hier völlig zerstört und außer Rundzellen in solchen Herden körnige Trümmer der Epithelien.

An sehr wenigen anderen Stellen die Gewebestruktur ebenfalls völlig zerstört, die Rundzellenansammlung viel geringer, aber jetzt hier in zunehmender Zahl gelapptkernige Leukocyten, und die Capillaren des umliegenden Gewebes stark mit roten Blutzellen gefüllt.

Glomeruli auch hier ohne die geringsten Veränderungen, Schlingen fein und zart und normal mit roten Blutzellen gefüllt, der Kapselraum frei. Nur in unmittelbarer Nachbarschaft der völlig durchbluteten Nierenteile sind an den Glomeruli alle erweiterten Schlingen strotzend mit roten Blutzellen gefüllt; eine Veränderung der Schlingenwand hier aber ebensowenig festzustellen wie Austritt von Blutzellen in den Kapselraum.

Bakterienfärbungen nicht angefertigt, denn in Übereinstimmung mit *E. Fraenkel* und *Schottmüller* sind wir der Ansicht, daß solche bei septischen Erkrankungen keine Schlüsse gestatten.

Ursächlich muß auch diese interstitielle Nephritis mit dem Scharlach in Zusammenhang gebracht werden; der Bauchdeckenabsceß scheidet als Ursache aus, er ist erst später entstanden.

In Übereinstimmung mit *Munk*, der sich sehr eingehend mit den Nierenveränderungen bei Infektionskrankheiten befaßt hat, haben wir bei fast allen Fällen von Scharlach, bei denen im Ausschlagstadium der Tod eintrat, diese herdförmigen Infiltrate allerdings in ganz verschiedener Stärke gefunden. *Munk* räumt dieser interstitiellen Nephritis im Gegensatz zu der Mehrzahl der Forscher eine besondere Stellung ein, er hält sie für eine spezifische Erkrankung bei Scharlach,

die er nur noch bei einem Fall von hämorrhagischen Pocken beobachtet hat. Er bezeichnet sie einfach als „Scharlachniere“ und geht sogar soweit, daß er die Abtrennung einer Nephritis interstitialis im Rahmen des Morbus Brightii als überflüssig bezeichnet.

Seine Ausführungen, daß „die interstitielle Scharlachnephritis lediglich eine Teilerscheinung einer dem Scharlach eigentümlichen hämatogenen lymphocytären Infiltration sei, die einem mehr oder weniger über alle Organe verbreiteten System eines durch das Scharlachgift bewirkten spezifischen Prozesses angehöre“, haben uns nicht überzeugt. Weder die Tatsache, daß *Munk* unter 18 obduzierten Scharlachfällen 16mal die kleinzellige Durchsetzung des Zwischengewebes fand, ist für diese Auffassung beweisend, noch die Feststellung, daß er sie bei 3 Fällen von Erysipel jedesmal vermißt.

In seiner Auffassung von der Spezifität der interstitiellen Nephritis bei Scharlach hat *Munk* durch *Kuczynski* Unterstützung bekommen. Dessen klinische Beobachtungen und Versuche am Kaninchen zeigten die lymphocytäre Durchsetzung nicht nur in der Niere, sondern auch in der Leber, und sie wird allein den Scharlachstreptokokken bzw. ihren Giften zugeschrieben.

Auch *Huebschmann* sieht in der interstitiellen Nephritis die pathognomonische Nierenerkrankung des Scharlachs. Er knüpft sogar daran weitgehende Schlüsse: Bei anderen Infektionskrankheiten, besonders bei Anginen und Diphtherie der Kinder sollen ähnliche Lymphzellenherde in der Niere mit „an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ für die Annahme sprechen, daß es sich um klinisch atypische Scharlachfälle gehandelt hat.

Ich habe das Nierenmaterial der *Volhardschen* Klinik daraufhin durchgesehen und die Zwischengewebsinfiltrate in der Niere auch bei anderen Erkrankungen gefunden, bei Streptokokkensepsis mit unbekanntem Ausgangsherd, bei einer solchen nach Abort und nach Tonsillektomie, sowie bei Masern mit Otitis media und anderen Streptokokkeninfektionen. Wir können *Munk* nicht beipflichten, wenn er meint, daß die bei Sepsis oder bei Angina auftretenden kleinzelligen Infiltrate in der Niere den Zellanhäufungen im Zwischengewebe bei Scharlach nicht gleichzustellen seien. Uns ist diese Unterscheidung an unserem Material nicht gelungen.

Im Schrifttum wird die Art der Zellen bei Scharlach durchaus nicht einheitlich angegeben: bald sind kleine, bald große Lymphzellen, bald mehr Plasmazellen vorherrschend. *Hübschmann* hat gar nicht wenig Leukocyten gefunden, er legt besonderen Wert auf Vermehrung der Eosinophilen, *Smirnova-Zamkowa* dagegen auf die von Mastzellen. Auch die Lokalisation der Infiltrate wird ganz verschieden angegeben, bald mehr periglomerulär, bald mehr entlang den kleinen Gefäßen, bald vorwiegend in der Rinde, auch im Mark oder an der Rindenmarkgrenze.

Ein Eingehen auf die umstrittene Frage nach der Herkunft der Lymphocyten, bzw. Plasmazellen, ob aus dem Blute stammend (*Schridde*) oder bindegewebiger Herkunft (*Unna*) oder aus Gewebslymphzellen (*Marchand*, *Pappenheim*) entstehend, erübrigt sich in dieser Arbeit; das bleibt dem Pathologen vorbehalten. In groß angelegten Untersuchungen hat *Ceelen* dazu Stellung genommen.

Wir befinden uns in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Forscher (*Volhard*, *Fahr*, *Ceelen*, *Lichtwitz*, *Aschoff* u. a.), wenn wir die lymphzellige interstitielle Nephritis nicht für eine nur dem Scharlach eigentümliche Erkrankung halten, sondern sie als Reaktion vorwiegend auf schwere Kokkeninfekte ansehen. Die gleiche Erkrankung findet sich aber auch bei chronischen Infektionen, besonders bei Lues (*Wohlwill*), bei Tuberkulose (*Kieffer*), ja sogar bei Ernährungsstörungen der Säuglinge (*Schwarz*); *Ceelen* hat bei seinen systematischen Untersuchungen infiltrierende Plasmazellen bei allen erkrankten Nieren im Gegensatz zu normalen festgestellt, die primäre proliferierende, interstitielle Nephritis bei akuten Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie), bei septischen Erkrankungen und bei Syphilis.

Noch sehr umstritten ist die Frage, ob die Infektionserreger selbst oder nur die Gifte in der Niere diese Lymphzellenansammlung hervorrufen. *Huebschmann* glaubt sogar entsprechend der *Pfeifferschen* Endotoxinlehre an eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Streptokokken. Unseres Erachtens kann hier der Nachweis der Bakterien im Schnittpräparat nicht entscheiden; auf die Unzuverlässigkeit des positiven wie negativen Befundes haben *E. Fraenkel* und *Schottmüller* eindringlich hingewiesen; wir haben daher auf solche Untersuchungen verzichtet. Trotzdem scheinen uns positive Ergebnisse in größerer Zahl immer noch beweiskräftiger als negative. *Aschoff*, *Fahr* u. a. haben Streptokokken in den Niereninfiltrationen bei Scharlach nachgewiesen. In denen bis zur ausgesprochenen Lymphombildung bei Typhus sind Typhusbacillen gefunden worden (*Herz* und *Herrenheiser* u. a.). Auch bei experimenteller Infektion der Niere auf dem Blutweg mit Staphylokokken haben *Haemaelaeinen* und *Hirose* in den Lymphzellenherden die Keime nachgewiesen.

Munk, *Kuczynski* u. a. halten dagegen eine Entstehung durch Giftwirkung für vorliegend, der letztere besonders deswegen, weil er bei seinen Tierversuchen niemals Streptokokken im Schnitt nachweisen konnte. Diese Auffassung von der toxischen Natur dieser Nierenerkrankungen ist wohl auf die vorwiegende Feststellung bei Scharlach, den man bis vor kurzer Zeit ebenfalls für toxisch bedingt hielt, zurückzuführen. Nachdem jetzt der Scharlach aber als Streptokokkenkrankung erkannt ist, ist die Auffassung *Munks*, daß die interstitielle Nephritis bei den negativen bakteriologischen Ergebnissen gegen die ursächliche Bedeutung der Streptokokken und für die ursächliche Wirkung eines unbekannten,

dem Scharlachinfekt spezifischen Giftes spreche, widerlegt. Diese neueren Forschungsergebnisse sprechen im Gegenteil gerade für die Auffassung der Forscher, die die interstitielle Nephritis auf eine Streptokokkenerkrankung zurückführen.

Wir glauben, daß die interstitielle Nephritis mit vorwiegend lymphzelliger Reaktion durch die Anwesenheit von pathogenen Keimen in der Niere, also bakteriell bedingt ist. Und wir sehen außer dem erwähnten häufigen positiven Bakteriennachweis in der herdförmigen Lokalisation eine Stütze für unsere Auffassung. Unseres Erachtens mit vollem Recht hat *Fahr* das herdförmige Auftreten auf besondere Strömungsbedingungen in den interstitiellen Capillaren zurückgeführt, die das vorwiegende Haftenbleiben der Keime an bestimmten Stellen begünstigen. Da Mark und Rinde in jedem Falle verschieden stark betroffen sind, können nur funktionelle und keine anatomischen Gründe, nach denen man auch geforscht hat, maßgebend sein. In der stets wechselnden physiologischen Durchblutung der einzelnen Capillargebiete, wie ich das früher beschrieben habe, findet diese herdförmige Anordnung eine hinreichende Erklärung.

Im Gegensatz dazu, wird man von einem Toxin, besonders wenn man seine Ausscheidung durch die Niere annimmt (*Kuczynski*), eher eine diffuse Schädigung erwarten. Der schubweise erfolgenden Einschwemmung und dem Haftenbleiben der Keime in den jeweilig durchströmten Capillaren steht das längere Kreisen der Gifte im Blute gegenüber mit der Möglichkeit in allen Capillargebieten zur Wirkung zu kommen. Besonders bestärkt uns in dieser Auffassung der bei unserem Fall auf Grund der histologischen Untersuchung des Probeausschnitts und der 12 Tage später entnommenen Niere festgestellte Übergang von einfachem entzündlichem Ödem über die lymphzellige Reaktion zur leukocyitären mit deutlicher Zerstörung des Gewebes.

Wir stimmen aber mit den Forschern, die eine Entstehung durch Gifte annehmen, insofern überein, als auch wir glauben, daß nicht jede Infektion, insbesondere nicht jede Streptokokkenerkrankung schlechtweg zu dieser interstitiellen lymphzelligen Nephritis führt, sondern daß außer der Art des Infektionserregers auch eine bestimmte Immunitätslage des Wirts bzw. einzelner Gewebe Voraussetzung ist. Das würde das vorwiegende Auftreten dieser Nierenerkrankung gerade bei Scharlach dem Verständnis näher bringen.

Wenn auch im jeweiligen Fall das entzündliche Ödem, die lymphocytare oder leukocytare Reaktion im Zwischengewebe überwiegt, so sehen wir doch bei genauer Untersuchung vieler Teile der gleichen Niere stets Übergänge; so auch hier beim Vergleich des Probeausschnitts mit der nach dem Tode entnommenen Niere, 12 Tage später.

Wir sehen also in der verschiedenen Art der infiltrierenden Zellen und in ihrer verschiedenen Lokalisation nicht wie *Huebschmann* ver-

schiedene, zeitlich aufeinanderfolgende Phasen — erst kurz dauernde leukocytaire, dann lymphzellige Infiltration —; das erklärt die Vieltätigkeit des histologischen Bildes nicht. Wir glauben vielmehr, daß es sich nur um verschiedenartige Reaktionen handelt, für die wir außer der herdförmig sicher ganz verschiedenen Zahl der angesiedelten Keime, deren Art und jeweilige Virulenz, sowie die jeweilige Immunitätslage des Wirts und der Gewebe verantwortlich machen; darauf komme ich in einer späteren Arbeit noch ausführlicher zurück. Diese Auffassung macht uns auch das Auftreten der gleichen Reaktionen in anderen Organen (Leber, Lymphknoten usw.) verständlich, die von *Munk* und *Kuczynski* gerade für die toxische Entstehung angeführt werden.

In diesem Zusammenhang scheint es uns von untergeordneter Bedeutung, ob die Infektion eine schwere ist, unter dem klinischen Bild der Sepsis verläuft, oder als nekrotisierende Angina und Halsphlegmone in Erscheinung tritt (*Friedländer, Sysak, Schridde* u. a.). Da sich diese Nierenerkrankung der sicheren klinischen Diagnose entzieht, wird man sie nur dann anatomisch feststellen, wenn die Infektionskrankheit selbst, oder ihre Verwicklungen so schwere waren, daß sie zum Tode führten. Im vorliegenden Falle können die Angina wie der Scharlach selbst durchaus nicht als schwer bezeichnet werden, andere Verwicklungen fehlten, trotzdem war die lymphzellige Durchsetzung ungewöhnlich stark. Wir halten daher den Zusatz „septische“ in der Bezeichnung dieser Form des Morbus Brightii nicht für gerechtfertigt.

Auch für das Krankheitsgeschehen ist unsere Beobachtung wesentlich. Die interstitielle Nephritis muß sich schon im Inkubationsstadium des Scharlachs ausgebildet haben, ist also nicht die Folge der voll ausgebildeten Angina, oder eine dem Ausschlag gleichgeordnete Erscheinung, denn die Anurie, die die volle Ausbildung der Nierenerkrankung zur Voraussetzung hat, trat am gleichen Tage wie der Ausschlag in Erscheinung. Das deckt sich mit der Auffassung *Kuczynskis*, der das außerordentlich schnelle Entstehen der Infiltrate betont, sie allerdings als eine dem Scharlachexanthem und -enanthem gleichgeordnete Erscheinung ansieht.

Die interstitielle Nephritis ist sicherer *klinischer Diagnose* nicht zugänglich, ihre Erscheinungen sind nur geringfügig. Die Albuminurie und im Bodensatz mehr oder weniger Leukocyten ohne ausgesprochene Hämaturie ermöglichen keine Unterscheidung gegen den gleichen Urinbefund bei vielen Infektionskrankheiten, oder nur schwer gegen die herdförmige Glomerulitis, bei der zahlreichere rote Blutzellen im Bodensatz vorhanden sind. Der Kliniker hat die Differentialdiagnose auch nicht weiter ausgebaut, weil die Nierenerscheinungen bis auf seltenste zur Niereninsuffizienz führende Fälle einen Nebensatz darstellen; die Infektionskrankheit steht im Vordergrund, und mit deren Ausheilung verschwinden auch die Nierenerscheinungen.

Im Gegensatz dazu ist gerade beim Scharlach die klinische Unterscheidung zwischen interstitieller Nephritis und akuter diffuser Glomerulonephritis von großer Bedeutung: bildet jene einen belanglosen Nebebefund, so erfordert diese als ernste Erkrankung sofortiges und eingehendes therapeutisches Handeln.

Die Differentialdiagnose ist bis auf seltene Fälle, aber mit aller Sicherheit möglich und nicht, wie *Huebschmann* meint, „noch nicht genügend geklärt“. Die Auffassung *Benjamins*, daß die anatomische Unterscheidung leider bei den Klinikern bisher „kaum einen Widerhall“ gefunden hat, läßt die Forschung der letzten 20 Jahre einfach außer acht.

Die interstitielle Nephritis tritt zunächst stets mit der Infektion auf, im akuten Stadium, beim Scharlach also während des Ausschlags und der Angina, die diffuse Glomerulonephritis dagegen immer 8 oder 10 Tage später, ausgesprochen postinfektiös; darauf wurde in früheren Arbeiten ausdrücklich hingewiesen. Der interstitiellen Nephritis fehlen ferner stets die Ödeme und vor allem die der diffusen Glomerulonephritis obligatorische Blutdrucksteigerung und schließlich die Einschränkung der Nierenfunktion. Diese kann mit der Oligurie bei Fieber bei genauer Untersuchung ebensowenig verwechselt werden wie das typische Ödem mit der „subödematösen Hautdurchtränkung“ (*Benjamin*).

Es ist naheliegend, aus der Art der Zellen im Bodensatz — Lymphzellen oder Leukocyten — auf die Art der Nierenerkrankung zu schließen; *Huebschmann* weist auf diese Möglichkeit besonders hin. Auch im frisch gelassenen Harn ist diese Unterscheidung aber sogar mit Färbemethoden unsicher. Die Zellen werden durch den Harn beeinträchtigt, zerfallende Epithelien usw. sind beigemengt. Der vorliegende Fall aber zeigt, in völliger Übereinstimmung mit einem Befund *Ceelens*, daß im Lumen der Kanälchen gerade gelapptkernige Leukocyten und nur sehr wenig Lymphzellen festzustellen sind, auch wenn die Zwischengewebsansammlung eine lymph-plasmazellige ist. Dieser Befund kann wohl nur durch die gute amoeboide Beweglichkeit der Leukocyten erklärt werden. Jedenfalls zeigen diese histologischen Feststellungen, daß die Zellart im Bodensatz differentialdiagnostisch nicht zu verwerten ist.

Benjamin sieht in der interstitiellen Nephritis bei Scharlach ein Vorstadium der diffusen Glomerulonephritis. Die von ihm angeführten Beobachtungen berechtigen aber durchaus nicht zu diesem Schluß, sondern sind viel eher für eine grundsätzliche Trennung beider beweisend. *Benjamin* setzt sich mit dieser Auffassung auch in Widerspruch mit der aller anderen Forscher; das hat *Huebschmann* schon mit Recht betont.

Erst kürzlich hat *Huebschmann* wieder die grundsätzliche Trennung beider Nierenerkrankungen gefordert; wenn er gewisse Übergänge zwischen beiden Formen als Ausnahmen für möglich hält, so stimmen

wir ihm dann zu, wenn er damit das rein zufällige Aufpfropfen einer diffusen Glomerulonephritis auf eine interstitielle Nephritis ohne Zusammenhang meint.

Munk hält die interstitielle Scharlachnephritis als „Scharlachniere“ und die „postscarlatinöse Nephritis“ als typisch für Scharlach; er faßt sie daher zusammen und handelt sie sogar gemeinsam ab. Wir können dem nicht beipflichten, wir halten eine solche Verschmelzung für irreführend. Denn die interstitielle Nephritis, wie sie vorwiegend im Auschlagstadium des Scharlachs beobachtet wird, ist eine ausgesprochen herdförmige Erkrankung, die sich aber auch bei anderen Infektionskrankheiten, vorwiegend mit Streptokokken, findet; die postscarlatinöse Nephritis dagegen ist das Musterbeispiel der echten akuten diffusen Glomerulonephritis und stets und von allem Anfang an eine diffuse Erkrankung der Niere. Sie wird bei Scharlach immer erst zu Beginn des zweiten Krankseins — vom 12. Tage an — nie im Auschlagstadium beobachtet, ebenso anschließend an andere, auch wieder vorwiegend Streptokokkeninfekte. Entstehungsgeschichtlich haben diese beiden hämatogenen Nierenerkrankungen nichts miteinander zu tun — das zeigt die Verfolgung des Blutdrucks und des Urins bei großen Reihen von Scharlachfällen —, wenn es auch durchaus möglich ist, daß im Verlaufe eines Scharlachs eine akute diffuse Glomerulonephritis in der zweiten Phase der Krankheit einer herdförmigen interstitiellen Nephritis folgt.

Im oben beschriebenen Fall ist die Zwischengewebsinfiltration sehr hochgradig gewesen und hat sich sehr schnell über die ganze Niere ausgebreitet. Es ist zur völligen *Anurie* und anschließend zur echten *Urämie* gekommen.

Klinisch konnte dabei keine Blutdrucksteigerung, auch nicht die meist geringeren Blutdruckerhöhungen festgestellt werden, wie wir sie bei völliger *Anurie* in der Regel finden. Das kann nicht allein dem bestehenden Fieber zur Last gelegt werden, sondern es bedeutet ebenso wie das Fehlen von Veränderungen am Augenhintergrund einen weiteren Beitrag dazu, daß die Blutdrucksteigerung oder die *Retinitis albuminurica*, besser *angiospastica* (*Volhard*), nicht ohne weiteres auf eine Störung der Nierenleistung oder auf die giftige Wirkung zurückgehaltener harnpflichtiger Stoffe zurückgeführt werden kann, wie das auch heute noch von einzelnen Forschern behauptet wird.

Nach der histologischen Untersuchung des Probeausschnitts und der nach dem Tode entnommenen Niere fehlen jegliche anatomische Veränderungen an den Glomerulusschlingen. Eine Komplikation mit einer akuten diffusen Glomerulonephritis kann also in Übereinstimmung mit der Vorgeschichte, dem klinischen Befund und dem Verlauf mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Damit besteht die Auffassung *Munks*, daß

es sich bei der Niereninsuffizienz solcher Fälle stets um Vergesellschaftung mit einer diffusen Glomerulonephritis handele, nicht zu recht.

Die Möglichkeit, daß eine solche diffuse Durchsetzung des Zwischengewebes allein zur Niereninsuffizienz führen könne, ist von verschiedenen Untersuchern (*Fahr, Aschoff* usw.) schon erwähnt worden. Einwandfrei aber wurde ein solcher Fall nur von *Volhard* und *Fahr* beobachtet, aber auch bei diesem fehlt der genaue Vergleich des histologischen Befundes mit der klinischen Beobachtung.

Bei dem von *Biermer* mitgeteilten Fall (1860) hat es sich wahrscheinlich auch um eine interstitielle Nephritis gehandelt; das Auftreten der 10tägigen Anurie am 19. Tage nach dem Scharlachexanthem, sowie die Feststellung von Ödemen lassen aber bei dem fehlenden histologischen Befund der Glomeruli eine Komplikation mit einer akuten diffusen Glomerulonephritis nicht ausschließen.

Die zur schweren Niereninsuffizienz führende Anurie ist nach dem histologischen Bild nicht leicht verständlich.

Es ist naheliegend, den Druck des verbreiterten Zwischengewebes auf die absondernden Teile dafür verantwortlich zu machen. Das Herausquellen der Niere aus der Kapsel bei der Entkapselung zeigte diesen erhöhten Gewebedruck des eingezwängten Organs deutlich. Der histologische Befund des Probeausschnitts widerlegt aber diese Auffassung. Glomeruli und Kapselräume sind von normaler Größe und lassen auch nicht die geringste Schädigung erkennen, die zu erwarten wäre, wenn bei einer Dauer von 10 Tagen der Druck so stark war, daß er die Absonderung unmöglich machte. Das gleiche gilt für die Kanälchen, deren Mehrzahl ein wohlerhaltenes Lumen zeigt. Ferner kann aber auch eine nur durch Zusammenpressen bedingte Unwegsamkeit der sehr langen und vielfach gewundenen Harnkanälchen nicht der Grund der Anurie gewesen sein, weil jegliche Stauungserscheinungen von abgesondertem Harnwasser oberhalb der Abflußverlegung fehlen; die Kapselräume und die Hautstücke sind durchaus nicht erweitert.

Löhlein war der Auffassung, daß die Rundzellinfiltration eine gewaltige Zerstörung des Parenchyms der Rinde bewirkt; das aus den nicht geschädigten Glomeruli normal ausgeschiedene Harnwasser kann die zerstörten Kanälchen nicht durchlaufen und durchsetzt das ganze Organ solange, bis der Druck des Harns dem intracapillaren die Wage hält. Diese Erklärung ist auf den vorliegenden Fall nicht anwendbar: die Tubuli sind durchaus nicht zerstört, und die Stauungserscheinungen des abgeschiedenen Harnwassers im Kapselraum fehlen völlig. Rein mechanisch kann also die Anurie nicht erklärt werden.

Als zweite Möglichkeit wäre das Vorliegen einer Durchblutungsstörung zu erörtern.

Im histologischen Schnitt ist an einzelnen Stellen eine strotzende Füllung der interstitiellen Capillaren sichtbar. Sie ist hier als echt

entzündliche Hyperämie, als bakteriotoxisch bedingt anzusehen, und es ist in diesem Zusammenhange gleichgültig, ob man sie für die Folge der Gewebsschädigung — sekundär — oder für die Folge der Beeinflussung des Strombahnervensystems — primär — (*Ricker*) hält. Das hin und wieder sichtbare Austreten von roten Blutzellen ins Gewebe könnte so gedeutet werden, daß diese Hyperämie sehr hochgradig war, zu einer so starken Verlangsamung des Blutstromes führte, daß die Ausscheidung von Harnwasser unmöglich wurde; es müßte also eine oder fast eine Stase vorgelegen haben.

Einen solchen Fall hat *Kuczynski* mitgeteilt: eine 24jährige Frau stirbt bereits 30–36 Stunden nach dem Erscheinen eines Scharlachausschlags. Die Nieren sind makroskopisch deutlich vergrößert, die Schnittfläche ödematös durchtränkt. Mikroskopisch zeigte sich eine „unregelmäßige, starke, bis zur Stase und Blutungen führende Hyperämie der Rinde“, an den Tubuli Degenerationsbilder, „Zellen oder ganze Zellreihen erscheinen abgestorben, einzelne Hauptstücke sind im ganzen zerstört“. Das histologische Bild wird direkt mit dem bei Sublimatvergiftung verglichen. Wir können uns der Erklärung *Kuczynskis*, daß „hier eine in Statu nascendi zellschädigende Sekretion von der Capillare in das Lumen des Tubulus hinein fixiert ist“, nicht anschließen, sondern vermuten eher in dem Nierenbefund eine Teilerscheinung des ausdrücklich als schwer und hämorrhagisch bezeichneten Hautausschlag dieses Falles mit dem schnellen tödlichen Ausgang — das wohlbekannte und gefürchtete klinische Bild des toxischen Scharlachs. Wenn bei diesem Fall auch alle Beobachtungen über Nierenfunktion fehlen, so ergibt sich doch — ohne auf das primär oder sekundär hier einzugehen — eine Abhängigkeit von Stase mit stärkster Tubulischädigung bis zur Nekrose.

Im vorliegenden Falle aber läßt sich der histologische Befund so nicht deuten: die Kanälchen lassen derartige Veränderungen nicht erkennen, und das blasse Aussehen der operativ freigelegten Niere entspricht durchaus der nur herdförmig feststellbaren Hyperämie der Zwischengewebscapillaren im histologischen Bild. Man müßte daher weiter annehmen, daß der starke Gewebsdruck eine diffuse Hyperämie bis zur Stase verhinderte und im größten Teil der Niere durch Zusammenpressen der interstitiellen Capillaren zur Ischämie führte. Die Verlangsamung des Blutstroms in den erweiterten oder zusammengepreßten Capillaren muß aber, um zur völligen Anurie zu führen, so hochgradig gewesen sein, daß sie sich stromaufwärts als Stauung oder allgemeiner als mangelnde Durchblutung in den Glomerulusschlingen bemerkbar gemacht hätte. Wenn wir bei der Dauer der Anurie von 10 Tagen jede Schädigung an den Glomerulusschlingen, wie wir sie bei solchen Zuständen zu sehen gewöhnt sind, vermissen, so läßt das nur den Schluß zu, daß eine solche Durchblutungsstörung hier nicht vorlag.

Es kann sich also nur um eine reflektorische Anurie handeln, wie sie dem Urologen geläufiger ist, die wahrscheinlich durch den erhöhten Druck im Organ ausgelöst wurde.

Da die völlige Unversehrtheit der Glomerulusschlingen aber bei einer Zeitdauer von 10 Tagen zum mindesten eine Durchblutung voraussetzt, die zur Erhaltung des Zellstoffwechsels genügte, so kann eine so

hochgradige arteriell bedingte, reflektorisch ausgelöste Drosselung des Blutstroms, daß sie zur völligen Anurie führte, unmöglich vorgelegen haben.

Man mag diesen Fall durch Vergleichen des klinischen Befundes mit dem histologischen des Probeausschnitts und der 12 Tage später entnommenen Niere durchdenken, wie man will, der völligen Anurie über 10 Tage kann nur ein Vorgang zugrunde gelegen haben, der die Abscheidung von Harnwasser zum Versiegen brachte, obwohl die Durchblutung mindestens so stark war, daß sie zur Erhaltung des Zellstoffwechsels genügte. Dies führte also zur Annahme einer nervös gesteuerten, echten Sekretion in der Niere, wie sie uns von anderen Drüsen, z. B. von der Speicheldrüse her — mit der verschiedenen Zusammensetzung des Sekrets — bekannt ist. Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß es sich hier um eine Annahme handelt, die mit den anderen Forschungsergebnissen in Widerspruch steht, denn eine solche nervöse Steuerung der Nierensekretion ist bis heute noch nicht nachgewiesen worden.

Die Röntgenbestrahlung der Nieren, wie sie von *Stephan* angegeben und auch von anderen Forschern empfohlen wurde, ist in diesem Fall ohne Einfluß auf die Diurese gewesen. Das ist um so erstaunlicher, als gerade hier ein Erfolg erwartet werden konnte. Die Röntgenstrahlen hätten nach der verabfolgten Dosis von 15%₀ der HED. am Herd bei ihrer elektiven, die Leuko- und Lymphocyten schädigenden Eigenschaft hier eine Entlastung von dem Druck auf die Tubuli schaffen müssen. Wenn also tatsächlich Erfolge durch Röntgenbestrahlung der Nieren bei der Anurie der akuten diffusen Glomerulonephritis beobachtet wurden, wovon wir uns ebenso wie *Jungmann* bei wiederholter Anwendung nicht überzeugen konnten, dann kann eine solche Wirkung nicht einfach mit der Zerstörung der Leukocyten erklärt werden, wie das verschiedene Forscher tun.

Im Gegensatz zur Röntgenbestrahlung hat die Entkapselung einen deutlichen Erfolg gehabt. Über den Wert der chirurgischen Behandlung der Anurie gehen die Ansichten noch weit auseinander. Die Wirkungsweise der Entkapselung ist uns noch nicht ganz bekannt. In diesem Falle aber spricht die erhebliche Vergrößerung und seröse Durchtränkung der Niere, sowie das Herausquellen aus der Kapsel bei der Operation dafür, daß es sich zunächst um eine Druckentlastung gehandelt hat. Dieser Deutung entspricht die unmittelbar nach der Operation einsetzende Diurese. Ob der von uns für das Zustandekommen der Anurie angenommene Reflex durch Entfernung der Kapsel auch unmittelbar beeinflußt wurde, ist nicht zu entscheiden. Vielleicht hätte gerade hier eine Nephrotomie einen noch besseren Erfolg gehabt, eine noch größere Druckentlastung gebracht und dem Ödem des Zwischengewebes eine direkte Abflußmöglichkeit gegeben.

Zwischen der Entkapselung und dem Tode liegen 12 Tage. Der Unterschied der beiden histologischen Bilder, verglichen mit den klinischen Erscheinungen ermöglicht einige Folgerungen auf die Ausheilung. Bei dem Probeausschnitt findet sich fast nur eine durchgehende lymphzellige Durchsetzung des Zwischengewebes, bei der nach dem Tode entnommenen Niere 12 Tage später herrscht diese Veränderung zwar auch noch vor, es finden sich aber große Strecken eines einfachen Ödems und solche völliger Zertrümmerung des Gewebes. Diese Beobachtung macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Schwellung und die lymphzellige Durchsetzung durch Aufsaugung ad integrum ausheilen können, solange sie das Zwischengewebe nur verbreitern. Auch eine stärkere Schädigung des Tubulusepithels allein wird durch die starke und bekannte Regenerationskraft dieser Zellen leicht und vollständig ausgeglichen werden. Die völlige Zerstörung des Gewebes aber durch hochgradige Rundzellinfiltration oder durch größere Blutung endet durch Aufsaugung der Trümmer und durch Ersatz mit Bindegewebe, oder, wie das vermehrte Auftreten gelapptförmiger Leukocyten anzeigt, vielleicht auch über eitrige Einschmelzung in Narbenbildung. Diese wird dann, wie die Pathologen mit Recht vermuten, nach Jahren so uncharakteristisch sein, daß sie von Infarkt-, von arteriosklerotischen oder ähnlichen Narben nicht mehr zu unterscheiden ist.

Von *Aschoff* wie von *Fahr* sind die Glomerulusveränderungen bei maligner Sklerose — der genuinen Schrumpfniere der Pathologen —, wie wir sie auch bei der diffusen Glomerulonephritis akuter und subakuter Verlaufsart finden, als frisch entzündliche gedeutet und auf eine toxische Schädigung durch die zurückgehaltenen Stoffe zurückgeführt worden. Bis jetzt konnte *Buß* im Tierversuch bei Urämie an Ratten und Hunden, die durch Verkleinerung des Nierengewebes hervorgerufen war, urämische Glomerulusveränderungen bei besonders darauf gerichteter Untersuchung nicht nachweisen. Die von ihm offen gelassene Frage, ob seine Tierversuche genügen, um diese Möglichkeit beim Menschen auszuschließen, ist in diesem Falle im Sinne einer Ablehnung der Auffassung von *Aschoff* und *Fahr* beantwortet; hier wurde die vollständige Unversehrtheit aller Glomeruli bei echter Urämie mit der Retention aller harnpflichtigen Stoffe erstmalig beobachtet.

Zusammenfassung.

Ein Fall von interstitieller lymphzelliger Nephritis mit Ausgang in Coma uraemicum. Die pathologisch-anatomische Untersuchung, verglichen mit der klinischen Beobachtung, liefert einen Beitrag zur Entstehung dieser Nierenerkrankung und zu der der Niereninsuffizienz.

Schrifttum.

- Aschoff*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Jena 1928. — *Benjamin*: Einige Beobachtungen an Scharlachkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **152** (1926). — *Biermer*: Ein ungewöhnlicher Fall von Scharlach. Virchows Arch. **19** (1860). — *Buß*: Gibt es urämische Reizungen der Glomeruli? Beitr. path. Anat. **78** (1927). — *Ceelen*: Über Plasmazellen in den Nieren. Virchows Arch. **211** (1913). — *Fahr*: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handbuch von *Henke-Lubarsch* 1924. — *Haemaelaeinen*: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der hämatogenen Staphylokokkennephritiden. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1928**. — *Herzheimer*: Krankheitslehre der Gegenwart. Leipzig 1927. — *Herz* u. *Herrnheiser*: Die Bakteriurie von Typhus- und Paratyphusbacillen während und nach typhösen Erkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. **8** (1924). — *Hirose*: Experimentelle Studien über hämatogene Staphylokokkeninfektion der Niere. Tohoku J. exper. Med. **12** (1929). — *Huebschmann*: Scharlach und Nephritis. Klin. Wschr. **1929**, 2221. — *Jungmann*: Die Pathogenese der Anurie und die Grundlagen ihrer Behandlung. Klin. Wschr. **1927**. — *Koch*: Klinische Beobachtungen bei Scharlachnephritis. Z. klin. Med. **1925**, 102. — *Kuczynski*: Beobachtungen und Versuche über die Pathogenese der Scarlatina. Klin. Wschr. **1924**, 1303. — *Lichtwitz*: Die Praxis der Nierenkrankheiten. Berlin 1925. — *Löhlein*: Über Nephritis nach dem heutigen Stande der pathologisch-anatomischen Forschung. Erg. inn. Med. **1912**, 5. — *Munk*: Nierenerkrankungen. Berlin 1925. — *Reichel*: Über Nephritis bei Scharlach. Z. Heilk. **1905**, 16. — *Schottmüller*: Die septischen Erkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1, T. 2. 1925. — *Schridde*: Untersuchungen zur Entzündungsfrage. Beitr. path. Anat. **1913**, 55. — *Schwarz*: Anatomische Untersuchungen der Nierenerkrankungen des Säuglings, II. Virchows Arch. **1928**, 267. — *Smirnowa-Zamkowa*: Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs. Virchows Arch. **1926**. — *Sörensen*: Über Scharlachnephritis. Z. klin. Med. **1891**, 18. — *Stephan*: Über die Steigerung der Zellfunktion durch Röntgenenergie. Strahlenther. **1920**, 11. — *Sysak*: Beitrag zu pathologischen Veränderungen bei Scharlach. Virchows Arch. **1916**, 259. — *Volhard*: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch von *Mohr-Staehelin*. Berlin 1918. — *Volhard* u. *Fahr*: Die Brightsche Nierenkrankheit. Springer 1914.

(Aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses Wieden in Wien
[Vorstand: Professor Dr. *Carl Sternberg*].)

Über Verbindung progressiver Muskeldystrophie mit Poliomyelitis anterior.

Von

Dr. Franz Klein,

Assistent am pathologisch-anatomischen Institut der tschechoslovakischen
Komenský-Universität in Pressburg.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juli 1930.)

Das eindrucksvolle und scharf umrissene Bild der chronischen Muskeldystrophie ist trotz zahlreicher Untersuchungen hinsichtlich Ursache und Entstehung des Leidens derzeit noch nicht geklärt. Wie z. B. aus der in jüngster Zeit erschienenen zusammenfassenden Darstellung *Meyenburgs* hervorgeht, glauben einzelne Forscher, als Ursache der Muskeldystrophie eine Erkrankung des Nervensystems annehmen zu dürfen, während andere die Muskeldystrophie als eine selbständige Erkrankung der Muskulatur, als eine „primäre Myopathie“ auffassen. Es war daher von Interesse, einen Fall von ausgebreiteter schwerer Muskeldystrophie zu untersuchen, der mit einer Rückenmarkserkrankung, mit einer Poliomyelitis anterior, verbunden war.

Franz M., 27 Jahre alt, am 29. 12. 25 auf die I. medizinische Abteilung des Krankenhauses Wieden (Vorstand: Hofrat *Maximilian Sternberg*) aufgenommen.

Auszug aus der Krankengeschichte: Eltern gesund. Von drei Geschwistern starb ein Bruder an Muskeldystrophie, ein anderer jetzt 17 jähriger leidet an dieser Krankheit. Schwester gesund. In der weiteren Verwandtschaft diese Krankheit angeblich nicht beobachtet. Im 8. Lebensjahre erkrankte er an Scharlach. Nach dieser Krankheit ist es zur Lähmung der linken unteren Extremität gekommen, so daß der Patient zwei Jahre nicht gehen konnte. Sein Zustand besserte sich dann, er konnte wieder die Beine gebrauchen.

Im 14. Lebensjahre über Nacht plötzliche Verschlimmerung, so daß er abermals nicht gehen konnte. Er kam in ein Siechenhaus, wurde dort mit einem Stützapparat versehen und konnte dann wieder gehen. Nach einer im Jahre 1919 überstandenen Lungenentzündung abermalige Verschlechterung der Gehfähigkeit. Patient sitzt, kann nicht stehen, ist aber imstande, ohne Hilfe selbst zu essen. In der letzten Zeit Verstopfung und Harnretention, Klagen über Schmerzen im linken Hypochondrium.

Auszug aus dem Aufnahmebefund: Patient mittelgroß; Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Kopf und Hals ohne pathologischen Befund. Pupillen rund,

mittelweit, prompte Reaktion auf Licht und Konvergenz. Augenmuskulaturbewegungen frei. Hirnnerven frei.

Skoliose der Wirbelsäule nach rechts. Atrophie der Muskulatur des Schultergürtels, hauptsächlich des *Musculus trapecius*, *levator scapulae* und *deltoides*. Über den rechten unteren Thoraxabschnitten relative Dämpfung infolge der Skoliose. Sonst perkutorisch und auskultatorisch kein pathologischer Befund. Herzgrenzen infolge der Skoliose nicht feststellbar. Herztöne rein.

Bauchdecken sehr schlaff, fast vollkommene Atrophie der Bauchmuskulatur. Keine Resistenz, jedoch Druckempfindlichkeit im linken Hypochondrium. Obere Gliedmaßen hochgradig atrophisch, und zwar mehr die proximalen als die distalen Abschnitte. Bewegungen kraftlos. Abduction und Flexion des Armes unmöglich. Bewegungen der Finger unbehindert. Untere Gliedmaßen hochgradig atrophisch. Rechte untere Extremität aktiv und passiv beweglich, die linke hingegen paretisch. Keine Empfindungsstörungen.

Galvanische Erregbarkeit:

	Ulnaris	KSZ — 1 MA blitzartig
		KOZ — 3 MA blitzartig
	angedeutet	KST — 3 MA
	Facialis	KSZ — 1,8 MA
		KOZ
		KST
	Peroneus	KSZ — 1,2 MA
		ASZ — 1,6 MA.

Patient am 25. 1. 26 auf eigenen Wunsch entlassen und am 11. 5. 27 wieder aufgenommen.

Er gab an, daß er in den letzten 6 Wochen an starkem Husten mit reichlichem Auswurf litt, ist stark herabgekommen, kann sich nicht aktiv bewegen und muß gefüttert werden. Über den Lungenspitzen Dämpfung und bronchiales Atmen, An zahlreichen Stellen der Lungen reichliche Rasselgeräusche. Herztöne nur sehr leise hörbar. 9 Tage nach seiner Aufnahme Tod.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, handelte es sich in dem vorliegenden Falle um die juvenile Form der Muskeldystrophie. Für diese Deutung sprechen das familiäre Auftreten, der klinische Verlauf und das Fehlen der Entartungsreaktion. Nur die isolierte, im 8. Lebensjahr aufgetretene Lähmung der linken unteren Extremität ist mit der Annahme einer progressiven Muskeldystrophie nicht vereinbar und wurde klinisch auf eine überstandene Poliomyelitis anterior bezogen. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir das Einsetzen der akuten Poliomyelitis in die dem Scharlach folgende Rekonvaleszenzzeit verlegen. Unterdessen entwickelte sich ganz allmählich und unbemerkt die familiäre Muskeldystrophie, verschlimmerte sich im 14. Lebensjahre einmal über Nacht und im 19. Lebensjahre nach der Pneumonie ein zweites Mal.

Stark gekürzter Auszug aus dem Leichenbefundbericht (Prof. *Carl Sternberg*) (nur die für den Fall wesentlichen Befunde):

Körper 169 cm lang, stark abgemagert und abgezehrt. Der Kopf proportioniert, die Wangen eingefallen, sichtbare Schleimhäute blaß, rechte Pupille sehr weit, linke übermittelweit; Hals schmal und lang, Muskulatur des Schultergürtels nahezu vollkommen geschwunden, Schlüsselbeingruben eingesunken, Zwischenrippenräume sehr stark eingesunken, Leib kahnförmig eingezogen. Untere Gliedmaßen

im Hüft- und Kniegelenk stark gebeugt, lassen sich nicht ausstrecken, Muskulatur ebenso wie jene der oberen Gliedmaßen überaus dürrig (Abb. 1).

Die Dura mater spinalis frei, mit den inneren Rückenmarkshäuten nicht verklebt, das Rückenmark ziemlich fest, seine Zeichnung an je einem durch das Hals-, Brust- und Lendenmark gelegten Querschnitt deutlich.

Unterhautzellgewebe fast fettleer. Muskulatur des Halses sehr stark verkümmert; die einzelnen Muskeln stellen dünne, fast häutige Bildungen mit spärlichen Muskelfasern dar. Musculus pectoralis major beiderseits auf eine papierdünne Platte reduziert, in welche äußerst spärlich dünne Muskelfasern fächerförmig einstrahlen. Rippenzwischenmuskeln verhältnismäßig besser erhalten, blaßbraunrot. Zwerchfell dünn, Muskulatur blaßrot. Muskulatur der Bauchwand hochgradig verdünnt, teils blaßbraunrot, teils gelbrot.

Die Oberarmmuskulatur zeigt sehr beträchtliche Gelbfärbung und Verschmälern der Beuger, während die Streckmuskulatur gleichfalls stark verdünnt, aber mehr braunrot erscheint. Auch an der Beugeseite des Vorderarmes die Muskulatur lehmfarben, an der Streckseite mehr braunrot gefärbt. Am Oberschenkel umgekehrt die Streckmuskulatur stark gelb, die Beugemuskulatur braunrot gefärbt. Knochen durchaus zart, ohne Befund. An den peripheren Nerven keine Veränderung nachweisbar.

Pathologisch-anatomische Diagnose:
Dystrophia progressiva musculaturae colli, thoracis, abdominis necnon extremitatum.

Pneumonia tbc. lobularis confluens lobii superioris et inferioris utriusque cum cavernis numerosis. Concretio pleurae dextrae.

Histologische Untersuchung.

Zur histologischen Untersuchung gelangten Stücke aus verschiedenen Anteilen der Stamm- und der Extremitätenmuskulatur, sowie der Zungenmuskulatur. Erstere ergaben durchwegs einen übereinstimmenden Befund.

Die einzelnen Muskelfasern in weiten Abständen voneinander angeordnet und verschieden breit, der Mehrzahl nach sehr schmal, während einzelne Fasern ungewöhnlich breit sind (Abb. 2). Die dünnen, im Querschnitt runden oder ovalen Fasern zeigen deutliche Querstreifung und Längsfaserung, sowie stellenweise eine Längsteilung. Nur an den Enden einzelner Fasern, wo das Sarkoplasma und die Fibrillen allmählich schwinden, fehlt die Querstreifung und Längsfaserung. Zwischen diesen Muskelfasern liegen in ziemlich großer Zahl hülsenartige Gebilde, die weder Sarkoplasma noch Fibrillen enthalten und offenbar leeren Sarkolemmschläuchen entsprechen. Die schmalen Muskelfasern besitzen eine große Anzahl von Kernen, die entweder oberflächlich oder binnenständig liegen und perlschnurartig angeordnet sind. An den Enden einzelner Fasern, sowie in den eben erwähnten Sarkolemm-

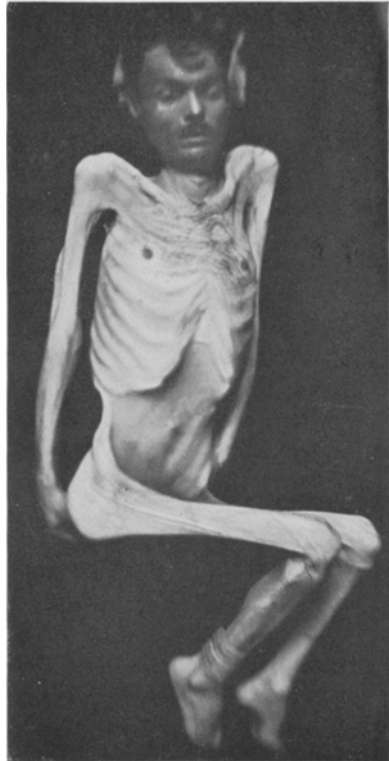


Abb. 1.

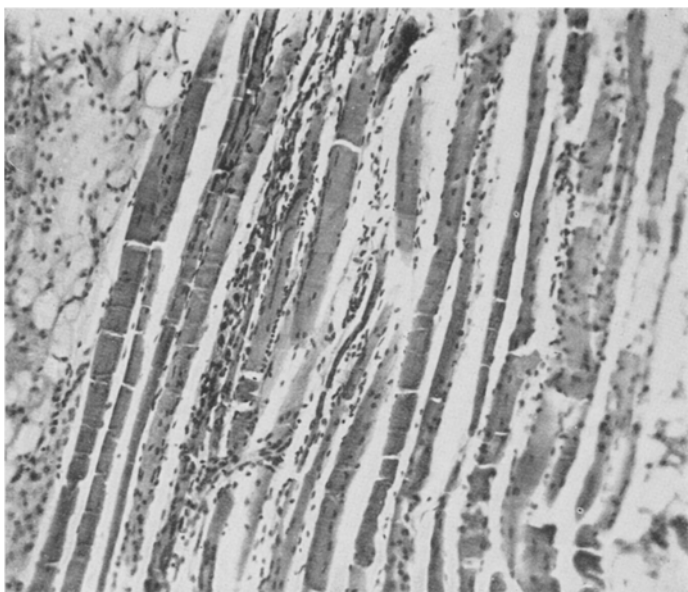


Abb. 2.

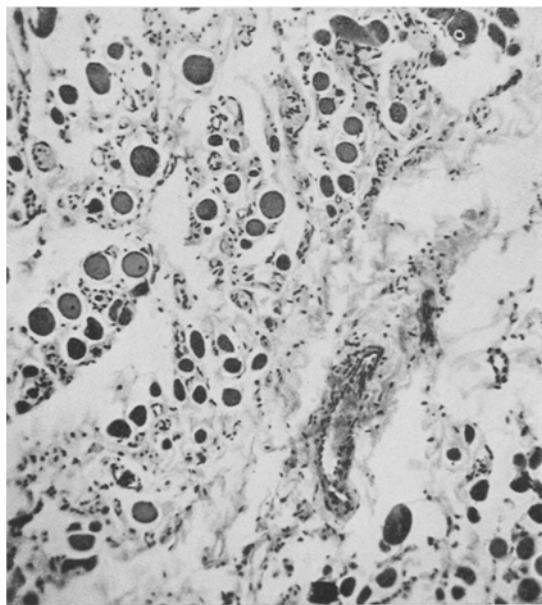


Abb. 3.

schläuchen liegen die Kerne in Haufen beisammen. Sie sind rundlich oder stäbchenförmig, erstere enthalten reichlicher Chromatin in Form gröberer Schollen als die stäbchenförmigen Kerne, in welchen das Chromatin in Form feinerer Körnchen auftritt. Die auffallend breiten Fasern zeigen in ihrem Verlauf eine verschiedene Dicke, sehen verquollen aus, zeigen weder Querstreifung noch Längsfaserung und schließen oft Vakuolen ein. Ihre Kerne gleichen in Bau und Lagerung jenen der schmalen Fasern. Zwischen den einzelnen Muskelbündeln bald mehr, bald minder reichlich Fettgewebe, ferner herdweise zartfaseriges, welliges Bindegewebe (Abb. 3), in welchem oft Ketten von Muskelkernen eingeschlossen sind, ohne daß eine zugehörige Faser erkennbar wäre. An den Blutgefäßen und Nerven in den Hämalauncosin- und *van Gieson*-Präparaten keine Veränderung feststellbar.

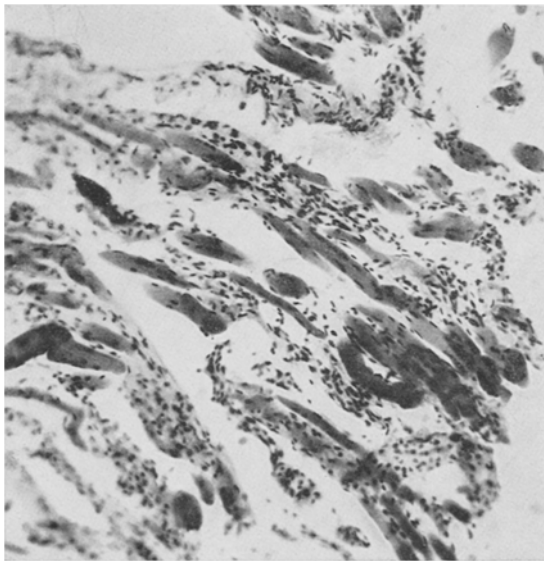


Abb. 4.

Die Muskelbündel der Zunge zum größten Teil ohne wesentliche Veränderung. Immerhin findet man einzelnliegende oder zu Bündeln angeordnete, auffallend schmale Muskelfasern, welche eine deutliche Kernvermehrung aufweisen (Abb. 4).

Eine Zusammenfassung der erhobenen Befunde ergibt also eine hochgradige Atrophie der Stamm- und Extremitätenmuskulatur, die zu ausgedehntem Schwund von Muskelfasern geführt hat, dabei sind auch degenerative Vorgänge, wie hyaline Umwandlung, Verquellung und vakuoläre Degeneration nachweisbar. In der Zunge ist die Atrophie weit geringer, immerhin aber stellenweise sehr deutlich ausgesprochen.

Histologischer Befund des Rückenmarkes.

Zur Untersuchung gelangten mehrere Stücke aus verschiedenen Höhen des Rückenmarkes. Von allen Scheiben wurden Präparate mit Hämalauneosin, nach *van Gieson*, *Weigert-Pal* und *Nissl* gefärbt.

Halsmark: Vollkommen ohne Veränderung.

Brustmark: Gleichfalls ohne Veränderung. Als besonderer Befund sei vermerkt, daß in den Seitenhörnern in einzelnen Schnitten sich einige Ganglienzellen finden, die sich durch ihre Struktur von den übrigen Ganglienzellen unterscheiden. Sie haben einen großen, peripher gelagerten Kern, ihr Protoplasma erscheint bei Nissl-Färbung größtenteils homogen oder feinst gekörnt, während die *Nissl-Körperchen* am Rande der Zelle angesammelt sind.

Sie zeigen genau das gleiche Bild wie die von *Spielmeyer* auf S. 36 des allgemeinen Teiles seines Werkes „Histopathologie des Nervensystems“ abgebildeten Zellen der sog. retrograden Degeneration. Solche Zellen kommen nach *Spielmeyer* mit Regelmäßigkeit bei Individuen mittleren und höheren Lebensalters, am häufigsten in der *Clarkeschen Säule* vor, bilden also einen normalen Befund.

Lendenmark: In der weißen Substanz keine Veränderung. Das linke Vorderhorn ist wesentlich schmaler als das rechte und zeigt nur in der medialen Hälfte unveränderte Ganglienzellen. Der laterale Teil zeigt sehr wenige Ganglienzellen, von welchen die meisten schwer verändert sind. Sie sind scharf umgrenzt, ihre Kerne sind oval, die Grenze zwischen Kern und Protoplasma ist unscharf, ihr Tigroid ist staubförmig. Diese Ganglienzellen sind umgeben von reihenförmig angeordneten Zellen mit schmalem Protoplasma und chromatinreichem, rundem Kern. Vereinzelt liegen solche Zellen auch innerhalb des Leibes der Ganglienzellen, namentlich solcher, welche kein Tigroid nachweisen lassen, deren Protoplasma einen grobwabigen Bau besitzt und deren Rand unregelmäßig, wie ausgefranst ist. Der an Ganglienzellen arme Abschnitt des linken Vorderhornes wird von einem dicht gefügten, mäßig kernreichen Gliagewebe eingenommen, in welchem nur sehr wenige Nervenfasern verlaufen, während solche im medialen Teil in großer Zahl vorhanden sind.

Die vorderen Wurzeln des Rückenmarkes zeigen im allgemeinen keine Veränderung, nur in den linken Lendenwurzeln neben gut erhaltenen Fasern auch solche, deren Markscheiden in kleinere oder größere, runde oder ovale, in *Weigert-Pal-Präparaten* sich blaugrau färbende Schollen zerfallen sind.

Die Untersuchung des Rückenmarkes ergab also ausschließlich im Bereich des Lumbalmarkes einen pathologischen Befund, und zwar eine beträchtliche Verschmälerung des linken Vorderhornes mit Untergang und schwerer Schädigung von Ganglienzellen (Chromolyse, Pseudoneuronophagie, Neuronophagie), sowie Degeneration von Fasern der zugehörigen Rückenmarkswurzeln. Es liegt mithin eine abgelaufene Poliomyelitis anterior der linken Hälfte des Lumbalmarkes vor.

Überblicken wir nun den gesamten Befund und sehen wir zunächst von der Poliomyelitis ab, so steht im klinischen Bild und anatomischen Befund der hochgradige Muskelschwund im Vordergrund. Man könnte vielleicht zu seiner Erklärung an die vorgeschrittene Kachexie, hervorgerufen durch die schwere Lungentuberkulose, denken, doch kann von dieser Annahme wohl abgesehen werden, da sonst bei schwersten Formen von Lungenphthise derartige Muskelveränderungen niemals zur Beobachtung kommen. Überdies ist in unserem Falle die Lungenerkrankung, wie aus der Vorgeschichte deutlich hervorgeht, erst in einem viel späteren Zeitpunkt als der Muskelschwund aufgetreten. Der gesamte klinische und anatomische Befund unseres Falles entspricht vielmehr vollkommen dem Bilde einer echten progressiven Muskeldystrophie.

Fragen wir uns nun nach der Ursache der Muskelerkrankung, so vermag der an der Muskulatur erhobene anatomische Befund keinen Auf-

schluß zu geben, da die bisher vorliegenden Erfahrungen zeigen, daß ausgedehnte Muskelatrophien verschiedenen Ursprunges im wesentlichen die gleichen histologischen Veränderungen darbieten. Von einzelnen Besonderheiten soll noch die Rede sein. Im allgemeinen wird zwischen neurogenen und primär myopathischen Muskelatrophien unterschieden (vgl. auch die letzte zusammenfassende Bearbeitung von *Meyenburg*). Jene können zentral oder peripher bedingt sein, sie kommen aber für unseren Fall nicht in Betracht, da die anatomische Untersuchung weder im Rückenmark noch an den peripheren Nerven entsprechende Veränderungen nachweisen konnte. Wir müssen daher unseren Fall zu den primär myopathischen Muskeldystrophien zählen. Hierfür sprechen nicht nur, wie eingangs ausgeführt, Vorgeschichte und klinischer Verlauf, sondern auch der histologische Befund ist für diese Diagnose verwertbar. Wir möchten besonders auf das Vorkommen von Muskelfasern verschiedener Breite, auf die Längsteilung der Fasern und Auflösung des Sarkoplasmas hinweisen. Diese Erscheinungen kommen nach *Meyenburg* bei anderen Atrophieformen nicht oder doch nicht in gleichem Umfange zur Beobachtung.

Da nun mehrfach versucht wurde (*Rohr, Schaefer, Yelliffe* u. a.), diese primären Muskeldystrophien mit Störungen innersekretorischer Organe in Verbindung zu bringen, haben wir auch in unserem Falle die entsprechenden Untersuchungen ausgeführt. Wir fanden jedoch an Schilddrüse, Nebennieren, Hoden, Pankreas usw. nur die Zeichen mäßiger Atrophie, wie sie der allgemeinen Ernährungsstörung entsprechen. An keinem dieser Organe bestanden aber ältere oder schwerere Veränderungen, die mit der hochgradigen, durch mehrere Jahre bestehenden Muskeldystrophie in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Einen neuen Gesichtspunkt hat nun *Ken Kuré* im Verein mit einer größeren Zahl von Mitarbeitern entwickelt, indem er die Bedeutung des autonomen Nervensystems für die Entstehung der Muskeldystrophie in den Vordergrund rückte und dabei besonders Erkrankungen der Vorderhörner des Rückenmarkes berücksichtigt, wie sie bei Poliomyelitis vorliegen. Tatsächlich wurde klinisch ein Zusammentreffen von progressiver Muskeldystrophie und Poliomyelitis wiederholt beobachtet, so von *Kassirer, Dejerine, Westphal, Kaumheimer, Daniels, Ken Kuré* und seinen Mitarbeitern, doch liegen einschlägige Obduktionsbefunde, so weit ich das Schrifttum überblicke, nicht vor. Diese Lücke soll unsere Mitteilung ausfüllen.

Was nun die Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen anlangt, so lassen einzelne der genannten Forscher, wie *Kassirer* und *Westphal*, die Frage offen, andere, wie *Kaumheimer* und *Dejerine*, lehnen einen Zusammenhang ab und halten das Zusammentreffen für zufällig. In einem gewissen Gegensatz hierzu stehen die Arbeiten der genannten japanischen Forscher. So schreiben *Ken Kuré, Shinosaki, Kishimoto, Sato, Hoshino, Tsukiji*:

„Nach unserer Vorstellung ist es natürlich leicht erklärbar, daß beide Krankheiten (sc. progressive Muskeldystrophie und Poliomyelitis) einen innigen kausalen Zusammenhang haben. Wir stellen ihn uns so vor, daß die Poliomyelitis verschiedene Lähmungsbilder zurückläßt, je nach der durch sie hervorgerufenen pathologischen Veränderung. Wenn bei Poliomyelitis hauptsächlich die motorischen Zellen im Vorderhorn allein verödet werden, wie *Kaumheimer* sich vorstellt, so tritt spinale progressive Muskelatrophie ein; wenn dagegen die sympathischen Zellen im Vorderhorn allein affiziert werden, so sieht man später Entwicklung der progressiven Muskeldystrophie; wenn beide Arten der Zellen im Vorderhorn gleichzeitig affiziert werden, so erscheint, wie gewöhnlich, schlaaffe Lähmung der betreffenden Muskeln.“

Die genannten Verfasser betonen aber nachdrücklichst, daß ihrer Ansicht nach nicht jede progressive Muskeldystrophie durch die Erkrankung des sympathischen Kerns in den Vorderhörnern des Rückenmarks verursacht wird, sondern ebensogut auch durch eine Schädigung des Grenzstranges oder der peripheren sympathischen Nerven hervorgerufen werden kann.

Daß die ursächliche Bedeutung der Poliomyelitis für die Entstehung der progressiven Muskeldystrophie nicht verallgemeinert werden kann, geht aus den Fällen familiären Auftretens dieser Erkrankung eindeutig hervor. So nahm in unserer Beobachtung die Muskeldystrophie bei mehreren Familienmitgliedern den gleichen Verlauf, während nur bei dem von uns untersuchten Fall eine Poliomyelitis bestand. Es drängen sich aber auch sonst Bedenken gegen die Auffassung *Ken Kurés* und seiner Mitarbeiter hinsichtlich der Bedeutung einer Poliomyelitis für die Entwicklung der progressiven Muskeldystrophie auf. Wir möchten hier zunächst auf die Seltenheit der progressiven Muskeldystrophie im Verhältnis zu der großen Häufigkeit der Poliomyelitis hinweisen. Wenn ein Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen bestünde, müßte doch die progressive Muskeldystrophie weit häufiger zur Beobachtung gelangen. Es ist uns ferner schwer vorstellbar, daß die auf einen kleinen Bezirk, in unserem Falle z. B. des Lumbalmarkes, beschränkte, umschriebene Rückenmarksveränderung eine allgemeine, über den ganzen Körper ausgebreitete Muskeldystrophie nach sich ziehen kann.

Aus diesen Erwägungen können wir uns die Anschauung der japanischen Verfasser nicht zu eigen machen und müssen das Zusammentreffen der progressiven Muskeldystrophie mit der Poliomyelitis für ein zufälliges Ereignis halten.

Schrifttum.

- Daniels*: J. amer. med. Assoc. 87 (1926). — *Dejerine*: Revue neur. 2, 53 (1894). *Jelliffe*: N. Y. State J. Med. 111 (1920). — *Kassirer*: Berl. klin. Wschr. 1898. — *Kaumheimer*: Z. Kinderheilk. 25 (1920). — *Ken Kuré, Shinosaki, Kishimoto, Sato, Hoshino, Tsukiji, Hatano, Kai, Nagano, Tsuji, Yamagawa, Sunaga, Matsuura, Nitta, Kimura, Sakurawara, Nakasawa, Kojima*: Z. exper. Med. 28, 47, 48, 54, 55, 59, 60 u. 61. — *Meyenburg*: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9/1. — *Rohr*: Med. Klin. 19 (1923). — *Schaefer*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 37 (1924). — *Westphal*: Zit. nach *Bisping*: Inaug.-Diss. Kiel 1898.

(Aus dem pathologischen Laboratorium der medizinischen Fakultät. Haydarpaşa
[Konstantinopel].)

Morbus Darier.

Von

Prof. Dr. med. H. Hamdi.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Juli 1930.)

Als ich im Militärkrankenhaus Haydarpaşa als Generaloberarzt tätig war, habe ich mit Herrn Kollegen Oberstabsarzt *Şaban-Bey* einen *Darierschen* Dermatoserfall beobachtet, den ich nach 5 Jahren mit einer vorgeschrittenen Erscheinung wieder zu sehen Gelegenheit bekommen habe. Über die klinischen Besonderheiten dieses Falles und die Histogenese der bei dieser Dermatoze vorkommenden Veränderungen, über welche nicht viel geschrieben worden ist, fühle ich mich veranlaßt, Mitteilung zu machen.

Geschichte. Schon im Säuglingsalter neben durch Wanzenstich entstandenen roten Flecken an den Fußrücken kleine, leichte Erhebungen, die nie weggingen. Im 9. Lebensjahr Auftreten nach einem vorübergehenden Jucken an Oberarm und Oberschenkel. Im 13. Lebensjahr Haarausfall, welcher durch Hausmittel geheilt wurde. Danach erschien auch am Kopf Auftreten jenes Ausschlags. Weitere Ausbreitungen am Körper verliefen unbemerkt. Er hat an Masern und Malaria gelitten; sonst war das Allgemeinbefinden immer gut. Bei seinen Eltern, Geschwistern und Verwandten keine Hautkrankheit bekannt.

Befund 1926: 24jähriger Mann (A. M.). Knochen, Muskel und Fettpolster gut entwickelt. Schilddrüse, innere Organe, Nervensystem sowie Psyche ohne Störungen.

Haut von bräunlicher Farbe, gewöhnlich behaart und von kaum bemerkbar symmetrisch gelegener, papulokruster Dermatoze befallen. Die typischen Einzeleffloreszenzen dieser Dermatoze steigen auf der Haut wie ein Querhälbkorn (conoid) empor. Ihre Spitzen sind mit einem graubraunen und derben Borkchen gekrönt. Wenn man dieses entfernt, was nicht leicht geschieht, bleibt das Knötchen kraterförmig und nassend zurück. Das entfernte Borkchen hat eine pilzartige Form, dessen Stiel dem Infundibulum des Knötchens entspricht, verhältnismäßig weicher und heller ist und sich allmählich zuspitzt.

Wenn man die von den Effloreszenzen ausgepreßte Masse zerzupft und mikroskopisch untersucht, sieht man verschieden geformte Epithelzellen, welche bei der histologischen Untersuchung der Effloreszenzen beschrieben werden sollen. Spärlich anzutreffen sind nach den Angaben *Rieckers* solide, kleinste taupfropfenartig glänzende, leicht erhabene frische Effloreszenzen und deren Umwandlungsübergänge bis zu jenen typischen Gebilden. Außerdem sind an den Handflächen kleinere, an den Fußsohlen flache Schwielen, an den Weichen Moluscum

contagiosum, am Gesicht vereinzelte Acne (Acné sébécée concrete; *Hallopeau* 1888) und an der Afterfurche condylomartige Gebilde vorhanden.

Die Verteilung dieser Krankheitsherde am Körper ist an der mittleren Rückenpartie (reibisenartig), dem Mesogastralgürtel, dem Stirnhöcker, der Sternalgegend,



Abb. 1.

dem behaarten Kopf und der Streckseite der Extremitäten auffallend dichter (Abb. 1). Neben diesen sind Gesicht, Schläfen, Achselgruben, Leistenbeugen, Kniekehle, Nasolabiogene- und Retroauricularfurchen, Ohrgang, Muschel und die Genitalgegend nennenswert befallen. Es ist auffällig, daß die Knötchen am Kopf an den Haarscheiden entlang in Reihen gebildet sind. Nirgends ist ein Zusammenhang mit den Haaren nachweisbar.

Schleimhaut der Wangen und des Gaumens weisen gut erkennbare, vereinzelte

Eruptionen auf. Blut: Hmg. 0,60, Eryt. 3 762 000, Leuko. 6250, Wa.R. + + + +, Neosalvarsan- und Quecksilberbehandlungen erfolglos. Urin: o. B.

Befund (1930): Am behaarten Kopf, besonders an dessen vorderen Halnteile die Krankheitsherde stark vermehrt und verdichtet, so daß die normalen Hautteile dazwischen kaum zu sehen sind. Haare meistens ausgefallen. Außerdem an der Streckseite der Kniegegend (am Unterdrittel der Oberschenkel und am Oberdrittel der Unterschenkel) die Eruptionen zusammengefloßen und von einem dunkelgrauen, chagrinlederartigen Aussehen. An anderen Gegenden vorkommende Veränderungen sind nicht bemerkenswert.

Zu *histologischen* Untersuchungen wurden von verschiedengradig erkrankten Stellen Stücke entnommen und in Serienschnitten angefertigt. Bei der mikroskopischen Beschreibung werden die vollständigen Schnitte der Efflorescenzen berücksichtigt.

Schwache Vergrößerung: Von der verdickten Epidermis aus, den papulokrüftösen Efflorescenzen entsprechende, kegelförmig gegen die Lederhaut vordringende Zapfen, die 2—5mal länger und breiter als die normalen Epithelleisten



Abb. 2.

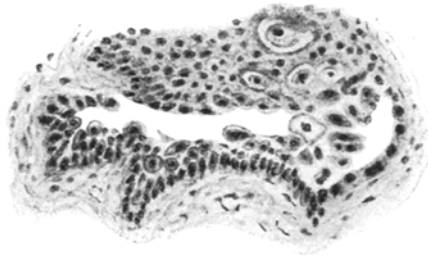


Abb. 3.

sind. Die tieferen Teile dieser Zapfen öfters von einer Querrücke eingelagert, welche wie ein Riß aussieht. Das in die Lederhaut dringende Ende der meisten Zapfen ist stets zackig und das der größeren auch weiter herum ausgedehnt.

Bei starker Vergrößerung sieht man an der Spitze der vereinzelt sonst normalen Epithelleisten in die Lederhaut dringende kleine Knospen, welche aus vermehrten Basalzellen bestehen. An manchen solchen knospenhaltigen Epithelleisten ist zwischen Basal- und Stachelschicht eine Spalte vorhanden, welche gegen die normale Stachelschicht durch die länglichen, aber flach gelegenen Zellen begrenzt ist (Abb. 2). An vereinzelt Stellen, wo solche Spalten gebildet wurden, sind auf der Basalschicht längliche, weizenartig ovale, runde, protoplasmareiche und stachellose Zellen eingelagert, welche sich nach der Spaltseite zum losgelöst haben und auch in der Spalte vereinzelt vorhanden (Abb. 3) sind. Manche von diesen Zellen haben um das Protoplasma einen dichten, stark eosingefärbten, protoplasmatischen Saum, welcher bei manchen Zellen heller gefärbt ist (Grains). Dieser Saum ist die nicht ausgebildete Stachelanlage. An manchen solchen Zellen ist zwischen diesem Saum und dem Zellprotoplasma oder zwischen Protoplasma und Kern oder zwischen Kernmembran und Kernkörperchen ein heller Kreis, mitunter auch einige konzentrisch gelegene Kreise (Abb. 3—4) vorhanden. Nach den verschiedenen Übergangsbildern zu schließen, werden diese Kreise durch eigenartiges Entarten, Quellen, Trocknen oder Schrumpfen der Zellen gebildet.

Solche vielgestaltige Zellen trifft man auch vereinzelt in verschiedenen Schichten der sonst normalen Epidermis. Bei Musterung der Serienschnitte fällt auf, daß diese vereinzelt Polymorphzellen aus bestimmten Stellen der Basalschicht herkommen.

Bei anderen so veränderten Epithelleisten sieht man, daß die oben geschilderten, verschiedenartig geformten Zellen an den flachgelegenen Zellen der anderen Spaltenwand angelagert sind. Bei manchen bilden sie die tieferen Teile der Stachelschicht (Abb. 3) der sonst normalen Epidermis. Von den flach gelegenen Zellen sind nur einige an der Peripherie geblieben. Auch sieht man Übergänge von so veränderten Epithelleisten bis zu den papulokrústösen Efflorescenzen entsprechenden Zapfen, bei welchem die die Hornschicht ersetzende äußerste Schicht aus lamellenartigen und stets kernschattenhaltigen Zellmassen besteht. Dazwischen sieht man manchmal die von *Darier* „Corps ronds“ genannten großen, rundlichen Zellumwandlungen (Abb. 3—4—5) und Kügelchen, die an der Peripherie aus feinkörnerhaltigen und konzentrisch gelegten Fasern und in der Mitte aus ein oder mehreren Epithelzellen oder ihren Resten und Schatten gebildet sind. Nach der Tiefe zu sind die Kernschatten immer deutlicher und die Zellen länglich eiförmig. Unterhalb davon sind verschieden geformte, undifferenzierte Zellmassen vorhanden, welche die Stachelschicht ersetzen, dazwischen ist keine Körnerschicht, nur an dem peripherischen Teil der Efflorescenzen verlängert es sich von der normalen Haut bis zu den flach gelegenen Zellresten. Auch sind hier Stachelschicht und Hornstreifen von normaler Art zu finden. Bei älteren Efflorescenzen gibt es keine Reste von flachgelegenen Zellen. Auch hören die Reste von Körnerschicht schon am Kraterand auf.

Die Basalschicht ist bei den älteren Efflorescenzen gewunden und bildet Schleifen. Ihre Zellen sind nur streckweise zylindrisch, mehr kubisch noch kürzer, in dem Schleifen trifft man sehr spärlich auf epithelialperlähnliche abgeplattete Zellen, die von kugelige Form (Abb. 4) sind. Diese Kügelchen sind manchmal abgelöst. Dann sind die umrahmenden Zellen flacher. Weiterhin sieht man seltener, daß die Muskelfasern, Haarwurzel, Talg- und Schweißdrüsenausführungsgänge durch die tiefwärts und seitlich ausgedehnten Efflorescenzialveränderungen angegriffen (Abb. 5), hier umhüllt und dort zerstört sind.

Zusammenfassung.

Die von *Darier* in seiner Arbeit (1889) so wie in *La pratique dermatologique* „*Psorospermo folliculaire végétante*“ und in seinem Buch „*Dyskératose folliculaire*“ genannte und von *Audry* „*Dyskératose pseudo-folliculaire de Darier*“ bezeichnete chronische Dermatose ist in der Türkei viel seltener als in anderen Ländern.

Die klinischen Besonderheiten unseres Falles sind folgende:

Der Polymorphismus der gewöhnlichen papulokrústösen Efflorescenzen und zwar in Form von *Moluscum contagiosum*, *Verrucae*, *Calositas*, *Acne* und *Condylom*, welche von *Hallopeau*, *Darier*, *Kaposi* u. a. Forschern nur vereinzelt bei verschiedenen Fällen beobachtet wurden. Diese Efflorescenzen gruppieren sich streckenweise und sind von reib-eisen- oder chagrinlederartigem Aussehen. Auch an der Schleimhaut der Wangen und des Gaumens hatten sich einige typische Efflorescenzen gebildet.

Auffällig ist auch bei unserem Fall, daß die Kopfhaare bedeutend ausgefallen sind, was sonst bei dieser Krankheit gewöhnlich nicht

vorkommt (s. weiter unten). Daher haben die Efflorescenzen keinerlei Beziehungen zu den Haaren, wenn sie sich auch am behaarten Kopf zahllos bilden, was sich immer nur an den Haarscheiden entlang vollzieht.

Die stark positive Wa-R. blieb nach der Neosalvarsan- und Quecksilberbehandlung fest. Ob diese Reaktion bei der Diagnose dieser Krankheit zu bewerten ist, bleibt zukünftigen Beobachtungen anheimgestellt.

Die histologischen Veränderungen der *Darier*-schen Dermatose beginnen mit abnormer Vermehrung der Basalzellen vereinzelter Epithelleisten. Die neugebildeten Zellen dringen knospenartig in die Tiefe der Haut, nach anderer Richtung halten sich die alten Basalzellen flach an der Stachelschicht fest und lösen sich von den neugebildeten Basalzellen ab. Zwischen beiden entsteht eine Lücke (Abb. 2), die von *Boeck* und *Buzzi* als Lakune bezeichnet wird. Es wird von manchen Seiten angegeben, daß sich in dieser Spalte Flüssigkeit befindet. Obwohl wir mehr als 60 Efflorescenzen daraufhin untersucht haben, können wir dies nicht bestätigen. Vielleicht ist der Befund dieser



Abb. 4.

Flüssigkeit auf irgendwelche mechanische Einflüsse, besonders während der Entnahme der Stücke zur Untersuchung zurückzuführen. Das nach der Entfernung des Borkchens, dessen kraterförmiger Sitz nässend wird, würde auch darauf hinweisen.

Aus den weiterhin sich vermehrenden Basalzellen entstehen durch Differenzierungsstörung verschiedenartig geformte Epithelzellen, welche rund, oval, länglich, größtenteils protoplasmareich und spärlich gequollen sind. Nur um manche Zellprotoplasma entwickelt sich eine deutliche saumartige, protoplasmatische Stachelanlage ohne weitere Ausbildung. Diese Zellen entsprechen den von *Darier* angegebenen *Grains* (Abb. 3

bis 5). Manchmal bilden sich helle Kreise zwischen jenem Saum und dem Zelleib, oder zwischen Protoplasma und Kern, oder zwischen Kernmembran und Kernkörperchen, durch Quellen, Entarten, Trocknen oder Schrumpfen der verschiedenen Bestandteile der Zellen. Selten bilden sich einige Kreise in einer Zelle. Solche konzentrisch abgerundete Zellen entsprechen den *Darierschen Corps ronds* (Abb. 3—5).

Die Veränderungen der Basalschicht verbreiten sich mit der Zeit nach der Tiefe und nach der Peripherie. Die früher gebildeten Knospen werden zum Teil durch Zellabstoßung drüsenschlauchartig ausgehöhlt, dabei bilden sich andere neue Knospen. Zwischen diesen und jenen bleiben papillenartige Bindegewebszüge (Abb. 4), wonach die Basalschicht unregelmäßig schleifenartig gewunden wird.



Abb. 5.

Manchmal werden ein oder mehrere Epithelzellen in einer Schleife von den kubischen und noch kürzeren Basalzellen epithelperlartig eingeschlossen, und dann wird das kugelige Gebilde durch neugebildete Basalzellen abgestoßen (Abb. 4). Diese Gebilde bezeichne ich als *Perloid*. Es scheint, daß die älteren Forscher sie zu den einzelligen *Corps ronds* gerechnet haben.

Nach *Dariers* Angabe ist diese Krankheit „caractérisé anatomiquement, par un trouble spécial de la kératinisation des cellules épidermiques“; in der Tat aber stellt sich die Abnormität noch früher durch eine „*Entstachelung*“ der sich erst neubildenden Basalzellen heraus. Daraus ersieht man, daß das Wesen

der bei der *Darierschen* Krankheit vorkommenden Veränderungen aus einer Hemmung der normalen Differenzierung besteht. Bei manchen nicht vorgeschrittenen Efflorescenzen befinden sich unter den undifferenzierten vielgestaltigen Zellen vereinzelte Stachelzellen. Diese stammen noch aus dem am peripherischen Teile der Efflorescenzen zurückgebliebenen normalen Epidermisreste (s. Beschreibung).

Da der Zellverband durch Undifferenzierung gestört ist, lösen sich die Polymorphzellen, Grains, *Corps ronds* und *Perloide* andauernd von ihrer Bildungsstätte ab und setzen sich an der losgelösten Stachelschicht fest (Abb. 3). Die Reste der natürlichen Epidermisschichten werden fortwährend entfernt und von jenen Zellen ersetzt, so daß die den klinischen Efflorescenzen entsprechenden, kegelförmigen Zapfen entstehen. Wo sich keine Hautschichtungen bilden, nehmen die Zelleiber nach der Oberfläche zu nur längliche und dann lamellenartige Form an. Ihre

Kerne verwischen sich allmählich und hinterlassen stets schattenartige Reste (Abb. 4). Diese kegelförmige Zellmasse ist das für die Diagnose bei der klinischen Untersuchung ausgedrückte Börkchen, worüber *Darier* sich wie folgt äußert: „Si l'on enlève la croutelle, on constate qu'elle est enchassée dans une dépression infundibuliforme, a bords surélevés, dans laquelle elle envoie un prolongement mou et jaunâtre, d'aspect sébacé. Cette dépression est l'orifice dilaté d'un follicule pilo-sébacé.“ Die Lage des Stiels dieses Börkchens kann niemals ein Follikelgang sein, wenn sich auch vereinzelte Efflorescenzen, wie auf *Dariers* Abbildung auch zu sehen ist, zufällig an dem Labium der Follikel gebildet hätten, denn das pilzartige Börkchen ist nicht eine in einem vorher vorhandenen Raum oder einer Lücke angesammelte Zellmasse, sondern entsteht in der Epidermis selbst und hat dort seinen ständigen Sitz. Da die Anbildung der Efflorescenzen weder klinisch noch mikroskopisch an den Follikeln der Haut zum Ausdruck kommt, schlägt *Audry* vor, dieses Leiden als Dyskératose pseudo-folliculaire zu bezeichnen, was ja eigentlich *non folliculaire* ist, und sich auch in der Schleimhaut ausbilden.

Es sind aus vereinzelt Zellen bestehende Herdchen vorhanden. Diese zeigen sich als eine einzige abnorme Zelle in verschiedenen Abschnitten der normalen Haut. In älteren Stadien der Krankheit breiten sich die Veränderungen der Basalschicht in der Tiefe an der Peripherie aus. Von ihnen werden die Muskelfasern, Haarwurzeln, Talg- und Schweißdrüsenausführungsgänge ergriffen, umhüllt und schließlich zerstört (Abb. 5). Dadurch fallen die Haare aus und die Absonderungen der Hautdrüsen fließen gradenwegs in die abnormen Zellmassen hinein. Danach erhalten letztere durch äußere Einflüsse ein dunkelgraues, chagrinlederartiges Aussehen. Schließlich kommt wohl die von *Ricke* angegebene Vereiterung zustande.

Schrifttum.

Audry: Zit. *Riecke*. — *Boeck*: 4 Fälle von *Darierscher* Krankheit. Arch. f. Dermat. 1891. — *Darier*: De la psorosperme folliculaire végétante. Ann. de Dermat. 1889. U. la pratique dermatologique, Bd. 4, 1904. U. Précis de dermatologie, 1928. — *Dufort*: La maladie de Darier. Thèse, Toulouse, 1905. — *Hallopeau* et *Leredde*: Traité pratique de dermatologie, 1900. — *Riecke*: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1918. — *Schweninger* u. *Buzzi*: Zwei Fälle von *Darierscher* Dermatoe. Atlas internat. des mal. rares de la peau, 1893.

(Aus dem pathologischen Institut [Vorstand: Prof. Dr. A. Schmincke] und der Hautklinik [Vorstand: Prof. Dr. S. Bettmann] der Universität Heidelberg.)

Über Acanthosis nigricans, besonders über einen Fall mit Beteiligung der Speiseröhre.

Von

Dr. med. Hans Tesseraux,
Assistent am Path. Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Juli 1930.)

Unter dem Namen Acanthosis nigricans (*Unna*), Dystrophie papillaire et pigmentaire (*Darier*), Papillomatosis nigricans (*Darier*), Keratosis nigricans (*Kaposi*), Mélanodermie papillomateuse cachetique (*Vidal, Gaucher*) ist eine besondere Hauterkrankung¹ beschrieben, die durch 3 Hauptsymptome: typische Lokalisation, Hypertrophie der Hautpapillen und Pigmentvermehrung gekennzeichnet ist. Die Hautveränderungen sind (meist) regionär (Fälle mit allgemeiner Ausbreitung beschrieben *Doutrelepont*, *Petrini-Galatz* und *Dubreuilh*) und symmetrisch, wobei sie folgende Gegenden bevorzugen: den Hals, besonders seine seitlichen Teile und den Nacken, die Gegend der Mundwinkel, die Umgebung der Augen, der Nase, des äußeren Gehörganges, das Kinn, die Achselhöhlen (fast beständig), die Schultergegend, die Vorderfläche des Brustkorbs, besonders die Gegend der Brustdrüse, die Umgebung des Nabels, die Schamgegend (Penis, Scrotum, große Labien) einschließlich Genitocruralfalten, die Aftergegend, Oberschenkel (Innenseite), Knie-scheibengegend, Kniekehlen, Ellenbogensgegend (Beuge- und Streckseite), Hände (Rücken und Palmae) und Füße (Rücken und Plantae). In den befallenen Abschnitten ist die Haut schmutzig gelblich, gelblichbräunlich, graubräunlich oder grauschwärzlich, manchmal ausgesprochen schwarz², erscheint verdickt, ist höckerig und gerunzelt, wobei die normalen Furchen der Haut vertieft und die Hautleisten verdickt und

¹ Zuerst 1890 gleichzeitig von *Pollitzer* und *Janowsky*; *Darier*, der schon zur gleichen Zeit 2 solcher Fälle gesehen und als eine besondere Erkrankung erkannt hatte, veröffentlichte diese erst 1893.

² Geringe oder fehlende Pigmentierung fand sich in den Fällen von *Príbram* und *Morris*. Frei von Pigment pflegen die Palmar- und Plantarflächen zu sein; an diesen Stellen konnten *Brogrow* und *Dubreuilh* auch histologisch kein Pigment nachweisen.

erhöht erscheinen. Die Haut bekommt so ein chagrin- oder seehundleder- oder baumrindenartiges Aussehen und ist mitunter wie ein Reib-eisen anzufühlen; meistens sind die Verdickungen jedoch von weicher Konsistenz. Schuppenbildung fehlt. Die Höcker können ungleich groß sein, es kann zu wärzchen-, ja blumenkohllartigen Bildungen kommen, die wie spitze Kondylome aussehen. Die veränderten Hautbezirke gehen unscharf und unter allmählicher Abnahme des Grades der Veränderungen in unveränderte Hautbezirke über. Fast regelmäßig findet sich ein Ausfall der Haare, besonders in den betroffenen, aber auch in nicht befallenen Hautgebieten. Gelegentlich wurden auch Veränderungen an den Nägeln — die Nagelplatte war dabei atrophisch, glanzlos, am freien Ende trüb, abgebrochen, manchmal durch weißliche, aber auch schwarze Linien an der Oberfläche längs gestreift; das Nagelbett war hyperkeratotisch verdickt — beobachtet (*Béron, Filser, Toyama*).

Die Hautveränderungen sind schmerzlos, können aber von einem mehr oder weniger starken Juckreiz begleitet sein. Das Jucken, dessen Vorkommen bei der Acanthosis nigricans ursprünglich geleugnet wurde, kann den Prozeß einleiten, erst im weiteren Verlauf desselben auftreten, oder beim Verschwinden der Hauterscheinungen weiter fortbestehen (*Küttner*).

Bei den meisten bisher beschriebenen Fällen fanden sich ähnliche Veränderungen wie an der Haut, auch an manchen Schleimhäuten, so der Lippen, der Mundhöhle (Zahnfleisch, Wange, Zunge, harter und weicher Gaumen mit Zäpfchen, Gaumenmandeln), seltener der Augenbindehaut (*Janowsky, Küttner, Petrini*), des Kehlkopfs (*Janowsky, Spietschka, Küttner, Perman, Toyama*), des Rachens (*Wollenberg*), der Scheide (*Morris*), der Vorhaut (*Frankenstein, Jaquet et Delotte*) und der Nase, auch im Bereich des Septums (*Janowsky* u. a., also in Gebieten, die als Schleimhautbedeckung Zylinderepithel tragen). Auch an der Mastdarmschleimhaut sollen nach *Brogrow* ähnliche Veränderungen beschrieben worden sein. Die Schleimhäute sind dabei verdickt, rau, granuliert und können zottige, seltener blumenkohllartige Auswüchse von schwammiger Konsistenz aufweisen. Manchmal zeigt die Schleimhaut, so besonders im Bereich der Zunge, einen „smyrnateppichähnlichen“ Rasen dichtstehender Zotten, wobei die einzelnen Zotten eine Länge von einem bis zu $\frac{3}{4}$ cm erreichen können. Die befallenen Teile sind meistens von blaßrötlicher, seltener von dunkelroter Farbe und lassen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Pigmentierung wie an der Haut vermissen (Ausnahmen: die Fälle von *Stevens, Toyama* u. a.). Im Gegensatz zu den erkrankten Hautteilen sind die veränderten Schleimhautbezirke schmerzhaft oder verursachen zum mindesten unangenehme Gefühle. Die Erkrankung ist häufig, wenigstens bei Erwachsenen, mit einem schlechten Allgemeinzustand und einer Myasthenie, manchmal auch mit Blutarmut verbunden; sie kann in jedem Lebensalter auftreten, gelegentlich abflauen und wieder auftreten, gelegentlich von selbst ausheilen (Fälle

von *Porias* und *Brocq*), meistens ist sie, besonders wenn Erwachsene befallen werden, fortschreitend, die Kranken können kachektisch werden, wobei sich häufig klinisch und auch autoptisch ein Krebs der Bauchhöhle nachweisen läßt (s. später).

Man hat 2 Formen der Erkrankung unterschieden:

1. Einen juvenilen (*Darier*) oder gutartigen (*Bogrow*)-Typ, meistens bei jugendlichen Individuen, wobei keine, oder nur eine geringe Störung des Allgemeinbefindens beobachtet wird; die Erkrankung bleibt stationär oder verschwindet nach kürzerer oder längerer Zeit und

2. einen Erwachsenen (*Darier*) oder bösartigen (*Bogrow*)-Typ, der sich durch eine größere Ausdehnung und Fortschritt der Hauterscheinungen, eine kürzere Dauer der Erkrankung (einige Monate bis wenige Jahre) auszeichnet und bei dem dann häufig ein Carcinom der Bauchhöhle, insbesondere des Magens, festzustellen war (s. später).

Differentialdiagnostisch unterscheidet sich die in Rede stehende Erkrankung von der *Darierschen* Dermatoze (*Sporospermiosis Darier*, *Keratosis follicularis vegetans*) histologisch durch das Fehlen der „Corps ronds“, der „grains“ und besonders der „Lücken“; von der Arsenmelanose, wenn sie mit Keratose verbunden ist, daß diese bei der Arsenmelanose nur an Händen und Füßen auftritt; von der Ichthosis, die in der Regel angeboren auftritt, durch das Fehlen von Schuppenbildung; von dem *Xeroderma pigmentosum* durch den fehlenden Übergang in Krebs; von der *Argyria universalis* durch eine andersartige Lokalisation; von der *Seborrhea nigricans* durch das Fehlen der Hyperhidrosis; vom *Morbus Addisonii*, durch den umschriebenen Charakter der Hauterscheinungen und die Papillombildungen und das gewöhnliche Fehlen einer Schleimhautpigmentierung der Mundhöhle, die für den *Morbus Addisonii* typisch ist.

Histologisch zeigt die Haut bei der Acanthosis nigricans folgende Befunde: die Hornschicht ist verdickt; das Stratum lucidum fehlt meistens oder ist, wenn vorhanden, nur schwach entwickelt; die Körnerschicht ist ebenfalls meistens stark verkümmert, fehlt oft ganz, manchmal wurde sie normal, manchmal auch vergrößert (*Janowsky*) gefunden; die Stachelschicht ist vergrößert, besteht aus 8–10 (sogar bis zu 20) Reihen von Zellen, in denen gelegentlich typische Mitosen gefunden werden. Die Kerne in dieser Schicht sollen hie und da zusammengeschrumpft sein, auch Vakuolen (als Ausdruck abnormer Stoffwechselvorgänge?) aufweisen (*Kutznitzky*, *Spietschka*). Außerdem sind Wirbelbildungen und geschichtete Hornkugeln in der Stachelzellschicht (jedoch nur von *Pollitzer*) beschrieben worden. In den untersten Zellagen wurde gelegentlich Pigment gefunden (*Pollitzer*). Die Keimschicht soll manchmal wenig deutlich ausgeprägt sein, besteht meistens aus einer, manchmal auch aus 2 oder 3–5 Zellagen (*Hügel*), die mit einem bräunlichen, eisenfreien Pigment (Melanin)¹ mehr oder weniger reichlich beladen sind. Der Papillarkörper zeigt vergrößerte, verbreiterte und verlängerte Papillen, die häufig fingerartig verzweigt sind, öfters ödematöse Durchtränkung und nur geringe Entzündungserscheinungen aufweisen: vorwiegend perivascular angeordnete Lympho-, auch Leukocyten, in manchen Fällen in wechselnder, meist vermehrter Anzahl Mastzellen. Ebensolche Infiltrate fanden sich gelegentlich auch um die Knäueldrüsen

¹ In dem Fall von *St. George* und *Milville* soll das Stratum granulosum der Hauptsitz des Pigments gewesen sein. Der Gedanke einer eventuellen Verwechslung von Keratohyalinkörnchen mit Pigment liegt bei der eigenartigen Lokalisation nahe.

und um die Haarbälge, in der Brustwarze um die Milchkanälchen. Erreichen die Infiltrate die Basalzellschicht, so dringen häufig Lymphzellen bis in die Stachel-schicht vor. Die Capillaren waren selten erweitert (*Pollitzer, Hügel*), einmal wurden sie vermehrt gefunden (*Grigoriev*). Die Bindegewebsfasern sind im Beginn der Erkrankung gequollen, zusammengebacken, glasig, homogen; auf der Höhe der Erkrankung finden sich jedoch keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Die elastischen Fasern des Stratum papillare sind entweder vermehrt und verdickt (*Hallopeau*), oder unverändert (*Grosz, Grigoriev*) oder, im Gegensatz zu den übrigen Abschnitten des Corium, äußerst zart, wie zerknittert (*Grouven* und *Fischer, Boeck*). Dasselbe Pigment wie in der Keimschicht findet sich auch im Corium teils in Zellen, teils in Lymphspalten. Von *Grosz* wurde es auch in Lymphknoten gefunden. Außer den oben erwähnten, gelegentlich beobachteten Infiltraten um die Knäueldrüsen wurden diese und die Haarbalgdrüsen in der Regel normal gefunden. Nur *Hamdi* und *Reschad* beschrieben zellreiche, beerenartige, solide Knospenbildungen an Schweißdrüsenausführungsgängen; ähnliche Veränderungen erwähnen kurz *Knowles, Sidlick* und *Ludy*; *White* fand die Talgdrüsen stellenweise enorm vergrößert und verästelt.

Das Wesentliche der Hautveränderungen sehen *Unna* und *Janowsky* in einer Wucherung der Stachelzellschicht, *Darier* in einer Entzündung und Hypertrophie der Papillen, *Porias* und *Miescher* in einem ins Riesenhafte gesteigerten Wachstum der ganzen Haut.

Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Man hat verschiedene Theorien aufgestellt, die im folgenden kurz skizziert werden sollen:

A. Die Acanthosis nigricans ist eine mykotische Hauterkrankung (*Pollitzer*). Es ist indessen bisher niemals gelungen, einen Beweis hierfür zu erbringen. Da bei den Fällen von Acanthosis nigricans sehr häufig, sowohl in den veränderten wie in den gesunden Hautbezirken, pigmentierte Warzen beobachtet werden, dachten *Tenneson* und *Leredde* an die Möglichkeit einer Virulenzsteigerung der Parasiten, die in solchen Warzen gefunden werden.

B. Die Acanthosis nigricans ist eine Vegetationsanomalie der Haut, die durch äußere Schädlichkeiten: übertriebene Hitze — insbesondere Feuerhitze (*Kaposi*, Fall *Janowsky* und *Wild*) — starke Sonnenbestrahlung (*Knowles, Sidlick* und *Ludy*), oder übermäßige Kälte (*Crocker*) hervorgerufen wird. (Auch Unreinlichkeit und Hyperhidrose wurden als ursächliche Einflüsse angeschuldigt.)

C. Die Erkrankung wurde mit einem bösartigen Gewächs, Krebs, vor allem der Bauchhöhle, in Beziehung gebracht (*Darier*). Nach diesem Verfasser waren bei 25 von 30 Fällen von Acanthosis nigricans ein Krebs der Bauchhöhle, entweder primär im Magen oder Darm oder sekundär (metastatisch) bei Uterus- oder Mammacarcinom, vorhanden. Nach *Pollitzer* waren 35 Patienten mit Acanthosis nigricans über 20 Jahre alt, bei 22 von diesen (das ist in 60 v. H. der Fälle) fand sich ein Carcinom (14mal des Magens-Darmschlauchs, 5mal des Uterus, 3mal der Brustdrüse mit Metastasen in der Bauchhöhle); wenn man die Fälle hinzurechnet, in denen klinisch ein Krebs wahrscheinlich war, ergab sich ein Hundertsatz von 80. Nach *Bogrow* (1909) fand sich in 60 v. H. der Fälle von Acanthosis nigricans ein

Carcinom. Als Kronzeuge für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Carcinom und Acanthosis nigricans wird ein Fall von *Spietschka* angeführt: nach Exstirpation des Uterus wegen eines Deciduoma malignum (Chorion-epitheliom) bei einem 19 Jahre alten Mädchen mit Acanthosis nigricans kam die Hauterkrankung zum völligen Verschwinden. *Küttner* stellte (1926) die Fälle des Schrifttums zusammen: bei 108 Fällen von Acanthosis nigricans fand sich 49mal ein sicheres oder wahrscheinliches Carcinom.

Wenn man einen Krebs der Bauchhöhle in Beziehung mit der in Rede stehenden Erkrankung bringt, ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Die Acanthosis nigricans ist eine mit Pigmentation einhergehende, primäre Dystrophie der Hautpapillen mit sekundärer, partieller, carcinomatöser Entartung am Magen, besonders bei papillären Wucherungen an der Schleimhaut des letzteren (*Hallopeau*); dieser Verfasser sagt: „que cette dystrophie est susceptible de dégénérer en tumeurs épithéliales aussi bien au niveau de la peau qu'au niveau de la mouqueuse gastrique.“ Dazu ist zu sagen, daß bisher nur in *einem* Fall ein Übergang der Hautveränderungen in Carcinom gesehen worden ist (*Hallopeau*) und daß bei den autoptisch untersuchten Fällen niemals eine Gastritis polyposa nachzuweisen war; röntgenologisch soll jedoch in dem Fall 1 *Permans* der Übergang einer Gastritis polyposa in ein Carcinom festgestellt worden sein¹. Für die Theorie *Hallopeaus* könnte sprechen, daß in vielen Fällen ein Carcinom erst in die Erscheinung trat, nachdem die Hautveränderungen bereits vollkommen ausgebildet waren (siehe besonders die Fälle von *Kreibisch* und *Perman*).

2. Die Acanthosis nigricans ist aufzufassen als Folge einer Autointoxikation bei Gewächsen (*Darier*, *Unna*, *Heuß*), als eine „neoplasmogene Dermatose“ (*Flascamp*).

3. Die Acanthosis nigricans entsteht durch eine, durch Druck eines Krebses bedingte, Beeinflussung des Bauchsympathicus (*Darier*). *Darier*, *Kutznitzky* und *Flascamp* fanden autoptisch Krebsmetastasen in den Lymphknoten und -bahnen in der Umgebung des Plexus solaris².

Ein ursächlicher Zusammenhang der Acanthosis nigricans mit einem

¹ Bei diesem Fall *Permans* fand sich außerdem (röntgenologisch) eine Polyposis des ganzen Dickdarms.

² *Dubreuilh* fand bei der Obduktion eines 22 Jahre alten Patienten mit allgemeiner Acanthosis nigricans ein Magencarcinom mit Metastasen in regionären Lymphknoten und bei der mikroskopischen Untersuchung der Haut, sowohl des Halses wie des Bauches und der Handteller an Epidermis und Corium die für Acanthosis nigricans typischen Veränderungen und in der *Subcutis* den seitdem bei Acanthosis nigricans nicht wieder beschriebenen Befund von *Krebszellnestern* in Lymphspalten und -gefäßen (meistens in der Nachbarschaft von Blutgefäßen, ohne entzündliche Reaktion in der Umgebung). Der Verfasser weist ausdrücklich darauf hin, daß man von diesem einzelnen Fall nicht auf einen Zusammenhang der Acanthosis nigricans mit einer generalisierten und latenten Carcinose der Haut schließen könne und empfiehlt, bei zukünftigen histologischen Untersuchungen der Haut von Fällen mit dieser Erkrankung das Unterhautzellgewebe nicht zu vergessen.

bösartigen Gewächs ist mehrfach bestritten worden. Es wurde dabei darauf hingewiesen, daß sicherlich nicht alle Fälle von *Acanthosis nigricans* veröffentlicht worden seien und daß ein Zusammentreffen dieser Erkrankung mit einem Carcinom reiner Zufall sein könne (*Kaposi*), daß ein Druck von Krebsmassen auf den Bauchsympathicus nicht das wesentliche Moment darzustellen vermöge, da dieser Befund häufig bei Fällen von Magencarcinomen mit Metastasen zu erheben sei, ohne daß eine *Acanthosis nigricans* sich entwickelt habe, daß die Veröffentlichung von Fällen von *Acanthosis nigricans* ohne Carcinom, insbesondere bei Erwachsenen, ständig zahlreicher würden (*Miescher*), und daß ein Zusammenhang zwischen Bauchsympathicus und den Hautveränderungen physiologisch nicht begründet werden könne (*Miescher*).

Durch die Annahme, daß ein Krebs die Ursache der Erkrankung sei, bleiben ferner die Fälle ohne Carcinom, insbesondere die der jugendlichen Individuen völlig ungeklärt. Man half sich hier mit der Annahme gutartiger Gewächse, entzündlicher Neubildungen (*Darier* und *Burmeister*) oder angeborener Mißbildungen (*Jaquet*), die ebenfalls durch Druck auf den Bauchsympathicus die Erscheinungen der Haut verursachen sollten. Indessen sind solche Befunde autoptisch niemals nachgewiesen worden¹.

D. Die *Acanthosis nigricans* ist eine toxische Dermatose, die nicht unbedingt durch einen Krebs bedingt zu sein braucht (*Grosz*).

E. Die *Acanthosis nigricans* ist eine innersekretorisch bedingte Stoffwechselstörung (*Porias*, *Miescher*, *Wieder*, *Küttner*).

Zur Stütze dieser Ansicht können verschiedene Umstände angeführt werden: öfters beobachtete Menstruationsstörungen, der Nachweis von Anomalien des Stoffwechsels: erhöhte Zuckertoleranz, eine verlangsamte Reaktion auf Epinephrin und geringer Grundstoffwechsel in dem Fall *Wieders*, die Verbindung von *Acanthosis nigricans* mit einem Diabetes mellitus (in den Fällen *Mieschers*), die Kombination mit Fettsucht (Fall *Jadassohn*), mit Geistesschwäche (Fall *Goldblatt*), mit Fettsucht, Struma und Akromegalie (Fall 3 von *Perman*), der Nachweis einer Anomalie des Zuckerstoffwechsels trotz Fehlen eines Diabetes in dem Fall von *Jadassohn*, ferner die (röntgenologisch festgestellte) Ausweitung der Sella turcica bei dem Fehlen klinischer Zeichen für ein Hypophysengewächs in dem Fall 2 von *Perman* und die gelegentliche Besserung der Hauterscheinungen durch Thyroidinbehandlung (*Joseph*, *Goldblatt*) und durch Nebennierenpräparate (*Burmeister*). *Miescher* meint (nach dem Vorgang von *Porias*), daß die *Acanthosis nigricans*, besonders

¹ Es sei hier noch erwähnt, daß auch bei Hunden eine *Acanthosis nigricans* beschrieben wurde (*Schindelka*, *Heller*, *Schlenker*, *Habacher*), die mit der menschlichen makro- und mikroskopisch im wesentlichen übereinstimmt, von den Autoren mit der menschlichen *Acanthosis nigricans* für gleich gehalten wird und dieselben Veränderungen an der Haut, auch an den Schleimhäuten, einmal auch an der Mastdarmschleimhaut (*Schlenker*) zeigte. Das Allgemeinbefinden der Tiere war nie gestört, das Leiden war meistens schubweise fortschreitend, einige Male verschwand es von selbst und vollständig; bei 2 schwarzen Dachshunden waren die erkrankten Stellen grau (*Schlenker*), auch bei den übrigen Fällen *Schlenkers* fand sich keine Hyperpigmentierung — daher nur „*Dystrophia papillaris canis*“ als Krankheitsbezeichnung —; bei den 14 bisher mitgeteilten Fällen fand sich nur einmal ein Carcinom (Fall *Schindelka*).

die Hautveränderungen, die ja nichts Entzündliches und nichts Autonomes, Bösartiges oder Degeneratives, sondern nur einen ins Riesenhafte gesteigerten Wachstumsvorgang der Haut darstellten, in Hinsicht auf entsprechende korrelative Vorgänge — „man denke an die Beziehungen zwischen Knochenwachstum und Hypophyse, zwischen Allgemeinwachstum und Epiphyse, Schilddrüse usw.“, durch die Alteration eines oder mehrerer endokriner Organe — der Nebennieren? ¹ — die auf das Hautwachstum einen regelnden Einfluß ausübten (?), bedingt seien und „daß eventuell hierbei Produkte des intermediären Stoffwechsels, ähnlich wie die Homogentinsäure bei Alkaptonurie oder das Cystin bei der Cystinurie, eine Rolle spielen könnten“. *Porias* glaubt, daß die Erkrankung mit dem chromaffinen System eng verbunden sei ².

Die Stoffwechselstörung könnte (nach *Miescher*) bedingt sein:

1. Durch äußere Ursachen (eventuell auch Krebsmetastasen, Vergiftung, Infektion), die eine unmittelbare Schädigung eines innersekretorischen Organs — bzw. endokrinen Organkomplexes — (eventuell auch auf dem Wege über den Sympathicus) bedingen sollen.

2. Ohne äußere Ursache durch mangelhafte Anlage, Entwicklungsstörung, physiologische Minderwertigkeit oder frühzeitige Erschöpfung eines Organs. Der Sitz könnte entweder primär in der Haut gelegen, oder die Hautveränderungen könnten, was wahrscheinlicher sei, sekundär durch Entwicklungsstörungen anderer Organe bedingt sein. Für die Annahme einer Entwicklungsstörung, bzw. Keimschädigung lassen sich das familiäre Vorkommen von Acanthosis nigricans in den Fällen von *Buri*, *Porias*, *Miescher*, *Jadassohn* und *Bernhardt*, weiter anthropobiometrisch festgestellte Störungen der Entwicklung in den beiden Fällen *Artom-Novarras* und vielleicht auch das angeborene Vorkommen in dem einen Falle *Mieschers* verwerten. *Miescher* unterscheidet zwischen einem

1. *essentiellen Typ* (primäre Alteration eines endokrinen Organs durch Unterentwicklung oder physiologische Erschöpfung) und

2. einen *symptomatischen Typ*, wobei durch irgendeinen Krankheitszustand des Körpers, Krebs, Alkoholismus usw. die Störung der endokrinen Leistungen bedingt würde, ähnlich wie etwa durch eine Nekrose des Pankreas ein symptomatischer Diabetes.

F. Als ursächliche Einflüsse wurden ferner angeschuldigt:

1. Lues: der Fall *Bonnets* von Acanthosis nigricans war mit Lues vergesellschaftet, die Asthenie verschwand auf Salvarsanbehandlung. Bei dem Fall *de Azuas* von Acanthosis nigricans ohne Syphilis verschwand die Asthenie ebenfalls auf Salvarsanbehandlung.

2. Tuberkulose (*Knowles*, *Sidlick* und *Ludy*).

3. Alkoholismus (Fälle von *Janowsky*, *Mourek*, *Pollitzer* und Fall 2 von *Spitschka*).

¹ *Flascomp* und *Dubreuilh* fanden bei ihren Fällen im Mark einer Nebenniere eine Carcinometastase und in dem Fall 2 von *Perman* war eine Nebenniere durch Gewächsmassen vollständig zerstört. In den Fällen von *Darier*, *Janowsky*, *Toyama*, *Petrini*, *Klotz* und *Rhodenburg* konnten außer einer geringen Pigmentarmut der Rinde kein krankhafter Befund erhoben werden.

² Vgl. auch sicher innersekretorisch bedingte, symmetrische, papillomatöse und pigmentierte Hautwucherungen — sog. „Daumenschwielen“ — bei männlichen Fröschen (Disk.-Bem. Prof. *Schwarzacher*, med.-naturhist. Ver., Heidelberg, 29. 7. 30).

Bemerkenswert ist auch der Fall *Wises*: Ein 24 Jahre altes Mädchen trank aus Liebeskummer Sublimat, 3 Monate später wurde während mehrerer Wochen die Haut des ganzen Körpers rot „wie ein gekochter Krebs“. Nach dem Verschwinden dieser Erscheinung trat Hyperpigmentierung und das typische Bild der *Acanthosis nigricans* auf. Vorher war noch wegen eines infolge der Sublimatvergiftung entstandenen Nierenleidens eine Entkapselung der Niere vorgenommen worden.

Es ist bisher im Schrifttum nur über wenige Sektionen von Fällen von *Acanthosis nigricans* berichtet worden (*Darier*¹, *Kutznitzki*², *Burmeister*³, *Flascamp*¹, *Klotz*⁴, *Nicolas-Gaté-Leboeuf*¹, *Artom-Novarra*¹, *Perman*⁵, *Petrini*⁶, *Dubreuilh*¹, *Toyama*¹), bei im ganzen etwa 140 veröffentlichten Fällen von *Acanthosis nigricans*.

Ich bin in der Lage, einen weiteren, einschlägigen und autoptisch untersuchten Fall bekannt zu geben, bei dem sich einige Besonderheiten, insbesondere eine *Mitbeteiligung der ganzen Speiseröhre* an dem Erkrankungsvorgang und wiederum *eine Verbindung mit einem Magenkrebs* ergab. Bei der Seltenheit und dem Mangel einer Klärung des Wesens dieser rätselhaften Erkrankung glaubte ich der Mitteilung des eigenen Falles eine ausführlichere Darstellung der im Schrifttum niedergelegten Ansichten über Entstehung und Wesen dieser Krankheit vorausschicken zu müssen.

Krankengeschichte: S. V., 50 Jahre, Mechanikersfrau.

Familienanamnese: Vater starb an Lungen- und Rippenfellentzündung. Die Mutter erlag mit 76 Jahren einem Gallensteinleiden.

Persönliche Vorgeschichte: Als Kind Masern. Mit 20 Jahren Typhus. 1914 Nierenentzündung. 1920 Ruhr, danach lange Zeit rheumatische Beschwerden. Menarche mit 15 Jahren. Menses regelmäßig bis vor 5 Jahren, dann unregelmäßig, Blutungen von 6–10tägiger Dauer. 3 normale Geburten, dazwischen eine Fehlgeburt. Vor einem Jahr nach Feststellung einer „Geschwulst“ im Unterleib, vollständige Herausnahme des Uterus. Beschwerdefrei bis April-Mai 1929. Seit dieser Zeit entwickelten sich Schluckbeschwerden „wie wenn eine Kartoffel im Halse säße“. Zeitweise Atembehinderungen. Seit Juni-Juli 1929 Magenbeschwerden: Erbrechen zu verschiedenen Zeiten nach der Mahlzeit ohne vorausgehenden Brechreiz, Völlegefühl, keine eigentlichen Schmerzen, Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme, abwechselnd mit Heißhunger. Ende Juli Auftreten der ersten Hauterscheinungen, die sich immer mehr ausdehnten. Starkes Durstgefühl. Gefühl der Trockenheit im Munde und Hautjucken. Starker Gewichtsverlust in den letzten Monaten. Die Kranke wird vom Arzt der Hautklinik überwiesen.

Klinischer Befund: Mittelgroße, schwächliche Kranke von verfallenem Aussehen. Schlechter Ernährungszustand. Haut der Achselhöhlen (Abb. 1) und unter der Brustdrüse bräunlich verfärbt, verhärtet und dichtstehende, grieskornähnliche Wärzchen zeigend, die der Haut ein chagrinleder- oder baumrindenartiges Aussehen verleihen. Am Nacken und in beiden Ellenbeugen weniger ausgeprägte Erscheinungen derselben Art. In der Umgebung des After, in der Gegend der äußeren Geschlechtsteile, des Damms und der Genitoocruralfalten zeigt die Haut dieselbe Beschaffenheit, nur daß es hier, besonders im Bereich der Vulva, zu größeren, polypösen, fast kondylomartigen Wucherungen gekommen ist (s. Abb. 2). An der Haut des Rumpfes (vordere Brustwand und Rücken) mehrere, zum Teil breitbasige,

¹ Magenkrebs, ² Brustdrüsenkrebs mit Lebermetastasen, ³ Myodegeneratio cordis, kein Krebs, ⁴ Spindelzellensarkom des Sigmoids, ⁵ Magencarcinom und (?) Hypernephrom, ⁶ Lungenkrebs (ohne Metastasen in der Bauchhöhle!).

zum Teil gestielte, etwa pfefferkorngroße, pigmentierte Papillome im Bereich der unveränderten Hautbezirke. An beiden Mundwinkeln je eine etwa erbsengroße, breitbasige, blumenkohlartige, weiche Bildung von graurötlicher Farbe (Abb. 1).

Brustorgane: Ohne besonderen Befund. *Bauchorgane:* links zwischen Rippenbogen und Nabel ein ziemlich derbes, etwa apfelgroßes Gewächs tastbar, das gegen die Umgebung nicht verschieblich ist. Die Bauchdeckenreflexe fehlen, sonstige Reflexe vorhanden. Im Urin weder Eiweiß noch Zucker. Seroreaktionen auf Syphilis (nach Wassermann, Sachs-Georgi, Citocholreaktion) negativ.

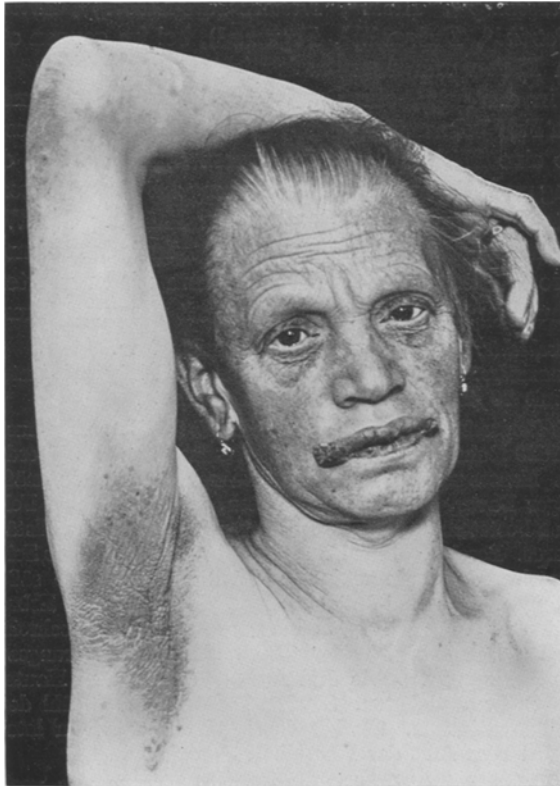


Abb. 1.

Klinische Diagnose: Acanthosis nigricans bei Bauchgeschwulst. Klinischer Befund des Samariterhauses¹: von der Hautklinik wegen Carcinoma ventriculi überwiesen. Röntgenologisch: vollständige Pylorusstenose. Deshalb am 9. 11. 29 Anlegung einer vorderen Gastroenterostomie mit Braunscher Anastomose. Am 11. 11. morgens Kollaps, der durch Kardiazol, Campher und Traubenzuckerinjektionen bekämpft wurde. Am nächsten Tage erneuter Kollaps, Temperaturanstieg auf 39,1°, tonisch-klonische Krämpfe in beiden Armen und im linken Bein, Verlust des Bewußtseins. Um 5 Uhr 30 Tod unter den Erscheinungen der versagenden Herzkraft.

¹ Ich verdanke ihn der Freundlichkeit des Leiters des Samariterhauses in Heidelberg (Herrn Prof. Werner).

Sektion (Nr. 894/29) am 13. 11. 29 8 Uhr vormittags.

Leiche einer mittelgroßen, mittelkräftig bis grazil gebauten, etwa 50 Jahre alten Frau in reduziertem Ernährungszustand. Keine Ödeme. Operationsnarbe vom Nabel bis zur Symphyse. Quere, genähte Laparatomiewunde im Oberbauch. Befund an der Haut siehe bei klinischem Befund.

Brusthöhle: Alte Pleuraverwachsungen beiderseits, zum Teil schwierig, besonders in den paravertebralen Abschnitten. Bronchopneumonische Herde in beiden



Abb. 2.

Unterlappen, rechts mehr wie links. Im rechten Unterlappen eine etwa kastanien-große, dunkelgrün-schwärzliche Zerfallshöhle (histologisch Carcinommetastase). Die Bronchialschleimhaut ist beiderseits diffus geschwollen, gerötet und mit gelblich-weißem, eiterigem Schleim bedeckt. In einem Bifurkationslymphknoten ein erbsengroßer Kalkherd.

Halsorgane: Oberkiefer zahnlos. Die Schleimhaut des Vestibulum oris, der Wangen, des harten Gaumens und das Zahnfleisch zeigen diffuse, dicht stehende, grießkornähnliche Wärzchen, stellenweise auch lang ausgezogene fädige Zottenbildungen. Die Oberfläche des ganzen Zungenkörpers bildet ein Rasen dichtstehender bis zu $\frac{3}{4}$ cm langer, weißlicher Zotten. Durchschnitte zeigen die Zungenschleimhaut zwar scharf aber unregelmäßig gegen die Muskulatur abgegrenzt. Die Schleim-

haut des Zungengrundes und des weichen Gaumens ist ohne Besonderheiten. Die Schleimhaut des Rachens ist stellenweise feinhöckerig. An den Tonsillen außer alten Pfröpfen und einzelnen weißlichen schwieligen Zügen auf dem Schnitt nichts Besonderes. An der Innenseite des Kehldeckels, nahe seiner Spitze, eine etwa mohnkorngroße, weißliche,

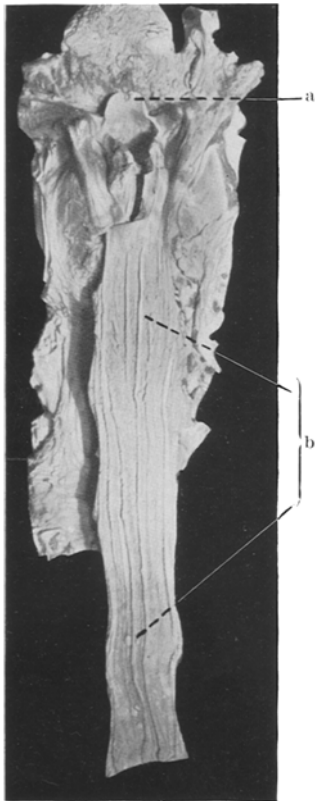


Abb. 3.
a papilläre Excrescenz am
Kehldeckel; b Speiseröhre.

breitbasige Papillombildung (Abb. 3). Die Schleimhaut der ganzen Speiseröhre bis zur Kardie erscheint verdickt, hat einen fischschuppen-, fast silberähnlichen Glanz und zeigt diffus verteilte, mehr oder weniger dicht stehende, verschieden-, stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, stellenweise blumenkohlartige, weißliche Wärzchenbildungen (Abb. 3 und 4). Die Schilddrüse bietet das Bild einer Struma nodosa colloides.

Bauchhöhle: Bauchfell überall matt, stellenweise stark gerötet, auch mit feinen, weißlichen Fibrinbelägen, hie und da mit geringen Mengen gelblichen Eiters bedeckt. Im kleinen Becken etwa 10 ccm gelblichen Eiters. Dünndarmschlingen größtenteils durch derbe, weißliche und flächenhafte Verwachsungen miteinander fest verbunden. Dicke, flächenhafte, weißliche Stränge auch zwischen Oberfläche der Leber und Milz und der Zwerchfellunterfläche. *Milz* etwas vergrößert, weich, auf dem Schnitt graurötlichbläuliche, vorquellende Pulpa, undeutliche Knötchen.

Magen: Am Pfortner eine ringförmige, derbe, weißliche, stellenweise bis $1\frac{1}{2}$ cm dicke Verdickung sämtlicher Wandschichten in etwa 4 cm Breite mit oberflächlicher Geschwürsbildung und Verengung der Pfortnerlichtung; dieser nur für einen kleinen Finger gerade durchgängig. Mehrere erbsengroße, derbe, weißliche Knoten unter der Schleimhaut des Antrum pylori. Magenschleimhaut erscheint im ganzen etwas verdickt, sammetartig weich und zeigt keine

Polypenbildungen. Parapankreatische, perigastrische und paraortale Lymphknoten stellenweise bis bohngroß, von einem weißlichen Aftergewebe durchsetzt. Carcinometastasen auch in Lymphknoten der Umgebung der Arteria coelica, bzw. des Plexus solaris. Plexus solaris selbst gut präparierbar.

Leber: Im linken Lappen ein etwa haselnußgroßer, rötlichbläulicher gegen die Umgebung unregelmäßig, aber scharf begrenzter Bezirk (sog. *Zahnscher Infarkt*). Leber sonst o. B.

Gallenblase: Kleinf Faustgroß mit wasserklarer, schleimiger Flüssigkeit gefüllt. Im Gallenblasenhals ist ein etwa kirschgroßer, reiner Cholesterinstein fest eingeklemmt. Wand der Gallenblase und -gänge zart. Vom Uterus nur noch ein Teil der Cervix vorhanden. Im Douglas eine frontal verlaufende, alte Peritonealnaht. Die Adnexe fehlen beiderseits. In der Aorta geringe, fleckiggelbliche Intima verdickungen. An den übrigen Organen nichts Besonderes. Gliedmaßen: In einem kleinen Ast der rechten Vena femoralis ein geriffelter Thrombus. Kopfhöhle: Hirnhäute, Groß- und Kleinhirn ohne Besonderheiten.

Anatomische Diagnose: Zirkuläres, strikturierendes Carcinom des Pylorus mit submukösen Metastasen im Antrum pylori. Metastasen in parapancreatischen, perigastrischen und paraortalen Lymphknoten. Metastasen in Lymphknoten im Bereich des Plexus solaris. Kleine Metastase und Zahnscher Infarkt im linken Leberlappen. Kastaniengroße, zerfallene Carcinometastase im rechten Unterlappen. Status nach oberer querer Laparatomie, Anlegung einer vorderen Gastroenterostomie mit Braunscher Anastomose (vor 4 Tagen nach klinischen Angaben). Diffuse,



Abb. 4. Ein kurzer Abschnitt der Speiseröhre bei stärkerer Vergrößerung als in der Abb. 3.

fibrinös-eiterige Peritonitis. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen, besonders rechts. Acanthosis nigricans mit entsprechenden Veränderungen an Mund-, Nasen-, Kehlkopf- und der ganzen Oesophagusschleimhaut. Status nach supravaginaler Amputation des Uterus (wegen Myomatosis nach klinischen Angaben) und seiner Adnexe vor längerer Zeit (untere mediane Laparatomie). Diffuse chronisch-adhäsive Peritonitis. Kirschgroßer Verschußstein im Gallenblasenhals. Hydrops der Gallenblase. Alte, zum Teil schwierige Pleuraverwachsungen beiderseits, rechts mit Verödung der Pleurahöhle.

Mikroskopischer Befund.

Haut (Abb. 5): Stratum papillare warzig hypertrophisch, Papillen dabei breit, lang und oft verzweigt. Hornschicht zuweilen beträchtlich verdickt, ohne Kerne. Nur an einer kleinen Stelle eine Parakeratose. Stratum lucidum fehlt meistens, oder, wenn vorhanden, nur eben angedeutet. Stachelschicht beträchtlich verbreitert, stellenweise bis zu 15 Zellagen bildend. Veränderungen an den Kernen dieser Schicht in Form von Eindellungen oder Vakuolenbildungen nicht nachweisbar. Keimschicht überall scharf gegen das Corium abgegrenzt, typisch, einreihig; Zellen dabei mit massenhaft bräunlichen Pigmentkörnchen (eisenfrei) beladen. In den oberflächlichen Lagen des Coriums ebenfalls Melaninkörnchen, entweder in Zellen oder frei in Lymphspalten. Um die hie und da erweiterten Capillarschlingen der Papillen mäßige lympho- und geringere leukocytaire Infiltration. Stratum papillare

geringgradig ödematös mit reichlichen Mastzellen. Hie und da vereinzelte Rundzellen auf der Durchwanderung durch das Epithel. Der Reichtum und die Beschaffenheit der elastischen Fasern des Coriums entsprechen der Norm. An den Schweiß- und Haarbalgdrüsen nichts Besonderes.

Mundschleimhaut (Abb. 6): Papilläre Hypertrophie der Tunica propia mit geringer entzündlicher (lympho- und leukocytärer) Infiltration. In den obersten Schichten beträchtliche Erweiterung und Blut-

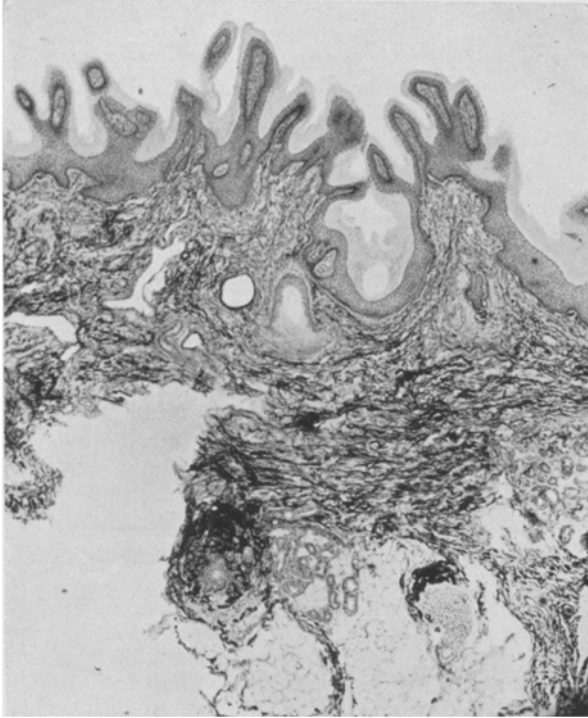


Abb. 5. Haut der Achselhöhle. *Weigerts* Elastica-Färbung.

fülle der Gefäße. Papillen überragen die Schleimhautoberfläche beträchtlich. Epithel verdickt bildet bis zu 10 Zellreihen, wobei die am oberflächlichsten gelegenen Zellen zum Teil eigenartig blaß und groß erscheinen. Pigment nirgends nachweisbar.

Speiseröhre (Abb. 7): Papilläre Hypertrophie der Unterschleimhaut mit geringer rundzelliger Infiltration. Epithel außerordentlich verdickt, bildet bis über 20 Reihen von Zellen, die keine Pigmentierung aufweisen. Oberflächliche Schichten hie und da verhornt.

Nasenschleimhaut im Bereich einer Muschel: Unterschleimhaut mit weiten Blutgefäßen und entzündlich zelliger, vorwiegend lymphocytärer Einlagerung. Epithel leider infolge von Leichenveränderungen vollständig

zerstört. Dies ist um so bedauerlicher, da bisher in keinem Fall von Acanthosis nigricans mit Befallensein der Regio respiratoria der Nase

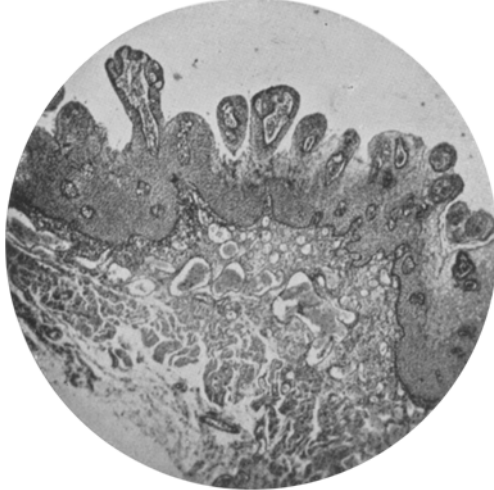


Abb. 6. Mundschleimhaut (Hämatoxylin-Eosinfärbung).

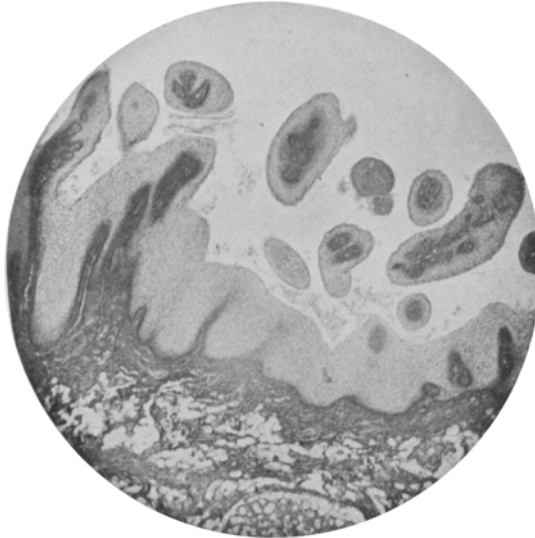


Abb. 7. Speiseröhrenschleimhaut (van Gieson-Färbung).

(normalerweise Zylinderepithelüberzug) diese histologisch untersucht worden ist.

Magen: 1. Carcinom: teilweise Scirrhus, teilweise Zylinderepitheliom.

2. Schleimhaut des Korpus und Fundus: hochgradige Leichenveränderungen, so daß sich ein eindeutiger Befund nicht erheben läßt.

Rechter *Lungenunterlappen* im Bereich der Zerfallshöhle: intraalveoläres Krebswachstum mit hämorrhagisch-eiterigem Entzündungshof.

Leber: Im Gewebe der *Glissonschen Kapsel* drüsiger Krebs.

Lymphknoten in der Umgebung des Plexus solaris: ebenfalls drüsiges Carcinom, sonst nichts Besonderes.

Der *Plexus solaris* und mehrere *Ganglien des Grenzstranges* des Sympathicus zeigen außer einer stärkeren Erweiterung und Blutfülle der Gefäße nichts Besonderes, insbesondere keine degenerativen Veränderungen an den Ganglienzellen oder den Befund einer metastatischen Carcinose.

Nebennieren: Lipoidarmut der Zona glomerulosa und fasciculata. Pigmentarmut der Zona reticularis. Sonst nichts Besonderes, insbesondere das Mark ohne Auffälligkeiten.

Schilddrüse: Struma colloides ohne weitere histologische Besonderheiten.

Hypophyse: Zeigt außer einer auffallenden Vermehrung der eosinophilen Zellen des Vorderlappens nichts Besonderes.

Zusammenfassung:

Bei einer 50 Jahre alten Frau, die ungefähr seit einem halben Jahr Schluck-, seit etwa 4 Monaten Magenbeschwerden, seit 3 Monaten die für Acanthosis nigricans typischen Hautveränderungen zeigte, wurde klinisch ein Magenkrebs festgestellt. Bei der Sektion wurde dieser bestätigt; es fanden sich außerdem Metastasen außer an anderen Stellen in Lymphknoten, in der Umgebung des Plexus solaris und eine warzige Hypertrophie der Speiseröhrenschleimhaut, welche als zur Acanthosis nigricans gehörige Veränderung aufgefaßt werden muß. Eine Beteiligung des Oesophagus bei Acanthosis nigricans ist bisher im Schrifttum nicht beschrieben worden. Die Nebennieren zeigten außer einer Pigmentarmut der Zona reticularis, der Plexus solaris und die untersuchten Ganglien des Grenzstranges des Sympathicus außer einer Erweiterung und starken Blutfülle der Capillaren nichts Besonderes.

Bei der geringen Anzahl autoptisch durchuntersuchter Fälle von Acanthosis nigricans schien mir die ausführliche Wiedergabe der eigenen Beobachtung wichtig.

Schrifttum.

Arndt: Verh. Berl. dermat. Ges. Jan. 1913; Dermat. Wschr. 56, 167. — *Artom-Novarra, M.*: Contributo allo studio dell'acanthosis nigricans. Giorn. ital. Dermat. 69, H. 2 (1928); Ref. Dermat. Wschr. 1928, Nr 39b, 1481. — *Azua, J. de*: Acanthosis nigricans (Dystrophie papillaire et pigmentaire *Darier*). Verh. d. soc. española d. D. y. S. Juni-Juli 1912. Ref. Arch. f. Dermat. 117, 120 u. Dermat. Wschr. 56, 695. — *Barsky-Pospelow*: Congrès de Moscou. Vratch, Nr 37, 1898. — *Becker*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Berl. med. Ges. Sitzg v. 6. Jan. 1904; Berl. klin. Wschr. 1904, Nr 3, 69. — *Béron, B.*: Ein Fall von Acanthosis

nigricans. Arch. f. Dermat. **59**, 387 (1902); Mh. Dermat. **49**, 2 (1909). — *Boeck, C.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Norsk Mag. Laegevidensk. **1897**, Nr 3, 273; Ref. Arch. f. Dermat. **50**, 411 (1899). — *Boggs*: J. of cut. dis. **1907**, H. 7, 296. — *Bogrow, S. L.*: Beitrag zur Kenntnis der Dystrophie papillaire et pigmentaire (Acanthosis nigricans). Arch. f. Dermat. **94**, 297 (1909). — *Bonnet*: Lyon méd. **118**, Nr 13. — *Brandweiner*: Verh. Wien. dermat. Ges. Ref. Arch. f. Dermat. **112**, 538. — *Brezowsky*: Budapesti Orovsi Uisag., Nr 30, 1910. Ref. Mschr. prakt. Dermat. **53** **I**, 298 (1911). — *Bulkley*: 6. internat. dermat. Kongr. **1908**. Ref. Mschr. prakt. Dermat. **48**, 511. — *Buri*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Med. Ges. Basel, Sitzg v. 2. Febr. **1899**. Ref. Mschr. prakt. Dermat. **29**, 200 (1899). — Ein Fall von Acanthosis nigricans. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1899**, Nr 11. — *Burmeister, J.*: Über einen Fall von Acanthosis nigricans. Arch. f. Dermat. **47**, 343 (1899). — *Du Castel*: Mélanodermie, maladie d'Addison ou acanthosis nigricans. Ann. de Dermat. **7**, 1282 (1896). — *Cavagnis*: Giorn. ital. Dermat. **46**, 373 (1912). — *Collan, V.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Finska Läkessällsk. Hdl. **39**, H. 3 (1892). Ref. Mschr. prakt. Dermat. **25**, 649 (1897). — *Couilland, P.*: Dystrophie papillaire et pigmentaire ou acanthosis nigricans dans ses rapports avec la carcinose abdominale. Thèse de Paris 1896. — Dystrophie papillaire et pigmentaire ou acanthosis nigricans, ses relations avec la carcinose abdominale, 1896. Gaz. Hôp. **1897**, Nr 42, 413. — *Darier, J.*: Dystrophie papillaire et pigmentaire. Ann. de Dermat. **4** (1893). — Sur un nouveau cas de dystrophie papillaire et pigmentaire (acanthosis nigricans). Ann. de Dermat. **6**, 97 (1895). — Acanthosis nigricans. La pratique dermatologique, Teil I. Autorisierte Übersetzung von C. G. Zwick. Berlin 1913. S. 166. — *Doutrelepon*: Verh. niederrhein. Ges. **1903**. Dtsch. med. Wschr. **1903**, Nr 50, 391. — *Dubois-Havenilh, E.*: Policlinique, Nr 24, 1913. Ref. Dermat. Wschr. **60**, 397 (1915). — *Dubreuilh, W.*: Acanthosis nigricans ou papillomatose mélanique des cancéraux. Ann. de Dermat. **1918**, 67. — *Eichhorst*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **26**, 181 (1896). — *Filser*: Ein Beitrag zur Kasuistik der Acanthosis nigricans. Inaug.-Diss. Würzburg 1908. Ref. Mschr. Dermat. **47**, 112 (1908). — *Flaschcamp, W.*: Über Acanthosis nigricans, zugleich ein Beitrag zur Klinik der Carcinomkrankheit und zur Lehre von der Pigmentbildung. Z. Krebsforschung **1924**, 369. — *Françon*: Semaine méd. **1897**. — *Frankenstein, H.*: Beitrag zur Kenntnis der Acanthosis nigricans. Inaug.-Diss. Heidelberg 1904. — *Frick*: N. Y. State J. Med. **2**, 232 (1915). — *Gans, O.*: Histopathologie der Hautkrankheiten, Bd. 1, S. 91. Berlin: Julius Springer 1925. — *Gaucher, Photinos et Evangelou*: Sur en cas de mélanodermie papillomateuse ou acanthosis nigricans. Ann. de Dermat. **5**, 559 (1904). — *George, St. and Millville*: Brit. med. ass. July **1909**. Ref. Arch. f. Dermat. **101**, 415. — *Gilchrist*: Diskussionsbemerkung zu Fall *White*. J. of Dis. **1912**, 179. Ref. Arch. f. Dermat. **112**, 903. — *Goldblatt, H.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans bei Debilitas mentis. Arch. f. Psychiatr. **70**, 65 (1913). — *Grigoriev*: Russk. Wratsch **1915**, Nr 37, 869. Ref. Dermat. Wschr. **1919**, 143. — *Grosz, S.*: Über Acanthosis nigricans (Dystrophie papillaire et pigmentaire). Wien. klin. Wschr. **1902**, Nr 5, 122. — *Grouwen, C. u. B. Fischer*: Beitrag zur Acanthosis nigricans. Arch. f. Dermat. **70**, 225 (1904). — *Guérault*: Thèse de Paris 1903. — *Habacher*: Acanthosis nigricans beim Hund. Inaug.-Diss. Wien 1909. — *Hallopeau, H.*: Sur un nouveau cas de maladie de *Darier* et ses rapports avec la dystrophie papillo-pigmentaire. Ann. de Dermat. **7**, 737 (1896). — *Hallopeau, H., E. Jeanselme et Meslay*: Sur en cas de dystrophie papillaire et pigmentaire (Acanthosis nigricans). Ann. de Dermat. **4**, 876 (1893). — *Hamdi, H. u. H. Reschad*: Über die Beziehungen der Acanthosis nigricans zu anderweitigen Epithelveränderungen und Teilnahme der Hautdrüsen bei dieser Krankheit. Virchows Arch. **263**, 2, 412. — *Heller, J.*: Die Klinik der wichtigsten Tierdermatosen. *Jadassohn*, Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 14, 1, S. 872. Berlin 1930. — Die vergleichende

Pathologie der Haut, S. 385. Berlin: August Hirschwald 1910. — *Herfarth*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans (Fall *Doutrelepoint*). Bresl. chir. Ges. Sitzg v. 26. Jan. 1922. Zbl. Chir. **1922**, Nr 15, 528. — *Heß, O.*: Zwei neue Fälle von Acanthosis nigricans. Münch. med. Wschr. **1903**, Nr 38, 1625. — *Heuß*: Vorstellung eines Falles von Acanthosis nigricans. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1896**, Nr 6. Ref. Mschr. prakt. Dermat. **26**, 55. — *Hodara, M.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans im Gefolge eines Brustkrebses. Mschr. prakt. Dermat. **40**, 629 (1905). — *Hue, Fr.*: Dystrophie papillaire et pigmentaire (Acanthosis nigricans). La médecine moderne, Nr 95, 1893 u. Normandie méd. 1893. Ref. Arch. f. Dermat. **31**, H. 2, 316. — *Hügel, G.*: Über Acanthosis nigricans. Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — *Mc Intosh*: Brit. med. J. **1909**. — *Isaac*: Vorstellung eines Falles von Acanthosis nigricans. Mschr. prakt. Dermat. **24**, 622 (1892). — *Jadassohn, W.*: Familiäre Acanthosis nigricans kombiniert mit Fettsucht. Arch. f. Dermat. **150**, H. 1, 110 (1926). — *Jakowsky*: Verh. Warschauer dermat. Ges. Jan. **1914**. Ref. Arch. f. Dermat. **119**, 2, 67 (1915). — *Janowsky, V.*: Acanthosis nigricans. Internationaler Atlas seltener Hautkrankheiten, H. 4, 1890. — Hyperkeratosen in *Mraceks* Handbuch der Hautkrankheiten, Bd. 3, S. 97. — *Jaquet et Delotte*: Acanthosis nigricans chez un sujet indemne de carcinomatose. Ann. de Dermat. **7**, 210 (1897). Ref. Mschr. prakt. Dermat. **24**, 374 (1897). — *Jarisch, A.*: Die Hautkrankheiten. *Notthnagels* Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 24, 1, S. 725. Wien 1900. — *Joseph, M.*: Über ungewöhnliche Ichthyosisformen. Dtsch. dermat. Ges. **1894**. — *Juliusberg*: Verh. dtsh. dermat. Ges. **1906**, 328. — *Kaposi*: Demonstration eines Falles von Keratosis nigricans. Verh. Wien. dermat. Ges. 17. Nov. **1897**. Arch. f. Dermat. **42**, 254 (1898). — Aussprache zu *Wolff*. Arch. f. Dermat. **47**, 814 (1898). Allg. Wien. med. Ztg **1900**, Nr 51, 579. — *Klein, A.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Prag. med. Wschr. **1913**, Nr 13. Ref. Dermat. Wschr. **60**, 397 (1915). — *Klotz, H. G.*: Verh. N. Y. dermat. Ges. Nov. **1911**. Ref. J. of cut. Dis. **31**, 306 (1913) u. Arch. f. Dermat. **112**, 702 (1912). — *Klotz, H. G.* and *G. L. Rhodenburg*: J. of cut. Dis. **31**, 306 (1913). Ref. Arch. f. Dermat. **117**, 362 (1914). — *Knowles, F. C., D. M. Sidlick and J. B. Ludy*: Acanthosis nigricans. Adult an juvenile types. Arch. of Dermat. **3**, 390 (1929). — *Koenigstein*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Verh. Wien. dermat. Ges. Okt. **1911**. Ref. Arch. f. Dermat. **112**, 6. — *Kreibisch*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Wiss. Ges. dtsh. Ärzte in Böhmen. Sitzg v. 23. Mai 1913. Ref. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 27, 1523. — *Kren, O.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909, S. 95. — *Küttner, H.*: Die Acanthosis nigricans und ihre Bedeutung für die Diagnose des malignen Tumors. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39**, 2, 276 (1926). — *Kutznitzky, M.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Arch. f. Dermat. **35**, 3 (1896). — *Little*: Verh. Roy. Soc. of Med. 16, 3, 16. Brit. J. Dermat. **1921**, 478. Ref. Dermat. Wschr. **64**, 24. — *Markley, A. J.*: Acanthosis nigricans as an indication of internal malignancy. J. amer. med. Assoc. **1915**, 1, 925. — *Meirowsky*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Außerordentliche Kriegstagg d. rhein.-westfäl. u. südwestdtsh. Dermat. Vereinigg, Sept. 1917. Dermat. Wschr. **65**, 1017. — *Miescher*: Zwei Fälle von kongenitaler, familiärer Acanthosis nigricans kombiniert mit Diabetes mellitus. Dermat. Z. **32**, 276 (1921). *Montana*: Katalon. Ges. f. Dermat. u. Syph., Okt. 1925. Med. iberica **19**, Nr 420, 493 (1925). — *Morris, M.*: Acanthosis nigricans. Glasgow med. J. **42**, 398 (1894, Nov.). Med. chir. Transact. **1894** u. Arch. f. Dermat. **33**, 236. — *Morris, M.* and *Dore*: Ref. Dermat. Wschr. **50**, 125 (1910). — *Mourek, H.*: Ein Beitrag zur Differenzierung der Epidermidosen und Chorioblastosen auf Grundlage eines neuen Falles von „Acanthosis nigricans“. Mschr. prakt. Dermat. **17**, 366 (1893). *Mukai*: Acanthosis nigricans. Acta dermat. (Kioto) **14**, 5, 460 (1929). — *Müller*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Verh. dtsh. dermat. Ges. Juni **1908**. Ref. Arch. f. Dermat. **91**, 361. — *Mzarenlow*: Russ. Z. Haut- u. vener.

Krankh. 16, 117 (1908). — *Neumann*: Vorstellung eines Falles von „Sporospermiosis cutis“ (?). Wien. dermat. Ges. Ref. Arch. f. Dermat. 34 (1896). — *Nicolas, Gaté et Leboeuf*: Un cas d'acanthosis nigricans. Lyon. méd. 132, 209 (1923). Ref. Zbl. Hautkrkh. 9, 200 (1924). — *Nixon*: Verh. Royal Soc. of Med. 1914. — *Pawlow, P. A.*: Ein Fall von Dystrophie papillaire et pigmentaire (Acanthosis nigricans). Mschr. prakt. Dermat. 34, Nr 6, 269 (1902). — *Perman, B.*: Trois cas d'acanthosis nigricans. Acta med. scand. (Stockh.) 70, 1, 30 (1929). — *Petrini-Galatz, M.*: Contribution à l'étude Clinique et his topathologique de la dystrophie papillaire et pigm. associé à un cancer pulmonaire. Bull. Soc. franc. Derm. 1914, 5, Nr 6, S. 322. — *Derselbe*: Bull. Soc. franc. Derm. 1909, 114. — *Pickelmann*: Acanthosis nigricans. Münch. Dermat. Ges. 19, 12, 29. Zbl. Hautkrkh. 33, H. 9/10, 537 (1930). — *Pollak, H. J.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Dermat. Wschr. 1928, Nr 27, 941. — *Pollitzer, S.*: Acanthosis nigricans. Internationaler Atlas seltener Hautkrankheiten, H. 4, 1890. — Acanthosis nigricans a symptom of a disorder of the abdominal sympathetic. J. amer. med. Assoc. 1909, 1369. — *Porias, J.*: Über die Beziehungen der Acanthosis nigricans zu malignen Tumoren. Wien. klin. Rdsch. 1913, Nr 38, 671. — *Pospelow*: Russ. Z. Haut- u. vener. Krankheiten 18 (1909). — *Príbram, H.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. Dtsch. Arch. klin. Med. 95, 407 (1909). — *Rille, O.*: Über Acanthosis nigricans und Darische Prosospermose. Verh. 68. Naturforsch.-Verslg 1896. Arch. f. Dermat. 37, 278 (1896). — Med. Ges. Leipzig, 12. Mai 1903. Münch. med. Wschr. 1903, 1317. — Acanthosis nigricans und Magencarcinom. Med. Ges. Leipzig, 11. Juni 1929. Münch. med. Wschr. 1929, Nr 33, 1397. — *Roberts*: Melanosis, begleitet von mäßiger Acanthose (Acanthosis nigricans ?). Brit. J. Dermat. 1897. Ref. Mschr. prakt. Dermat. 25, 43 (1897). — *Roblee*: J. of cut. Dis. 1908, 306. — *Schaleck*: Acanthosis nigricans mit Bericht über einen Fall. J. of cut. Dis. 30, Nr 10, 660 (1912). Ref. Arch. f. Dermat. 115, 782. — *Schlenker, Chr.*: Über die Dystrophia papillaris canis. Inaug.-Diss. Giessen 1909. — *Schrameck*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans. Verh. Wien. dermat. Ges. Mai 1916. Ref. Arch. f. Dermat. 122, 811. — *Sekiba*: Festschr. f. Keizo Dohi, Erg.-Bd. z. Jap. Z. f. Dermat. u. Urol. Tokio, Jan. 1917. — *Spitschka, Th.*: Über Dystrophie papillaire et pigmentaire (Acanthosis nigricans). Arch. f. Dermat. 44, 247 (1898). — *Stanislavsky*: Russ. Z. f. Haut- u. vener. Krankheiten 5, 105 (1903). — *Stevens, R. H.*: Acanthosis nigricans, Psoriasis. Detroit dermat. Soc. 20. Febr. 1913. Arch. of Dermat. 1923, 8, 132. Ref. Zbl. Hautkrkh. 12, 367 (1924). — *Strandberg*: Acanthosis nigricans. Zbl. Hautkrkh. 31, 1/2, 689 (1929). — *Tenneson et Leredde*: Acanthosis nigricans. Ann. de Dermat. 7, 1276 (1896). — *Tomaszewsky*: Verh. dtsh. dermat. Ges. 1901, 232. — *Toyama*: Beitrag zur Kenntnis der Acanthosis nigricans. Dermat. Z. 20, 785 (1913). — *Tschernogouboff*: Acanthosis nigricans. Bibl. Wratscha 1895. — *Unna*: Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Orths Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Erg.-Bd. 2. *Welikanoff*: Ref. Mschr. prakt. Dermat. 46, 381 (1908). — *White, Ch. F.*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. J. of cut. Dis. 30, Nr 4 (1912). Ref. Arch. f. Dermat. 112, 902. — *Wieder, L. M.*: Acanthosis nigricans juvenile type. J. amer. med. Assoc. 87, 24, 1964 (1926). — *Wild*: Ein Fall von Acanthosis nigricans. 77. Jahresverslg brit. med. Assoc. Belfast, Juli 1909. Ref. Arch. f. Dermat. 101, 415 (1910). — *Wolff*: Demonstration eines Falles von Acanthosis nigricans (Dystrophie papillaire et pigmentaire). Verh. 6. Kongr. dtsh. dermat. Ges. Straßburg 1898. Arch. f. Dermat. 47, 391 (1899) (s. dazu Aussprache *Pick* S. 417 u. *Kaposi* S. 418). — *Wollenberg*: Beitrag zur Kenntnis der Acanthosis nigricans. Arch. f. Dermat. 113, 1215 (1912). — *Wohlstein, E.*: Über einen Fall von Acanthosis nigricans. Arch. f. Dermat. 157, H. 1, 28 (1929). — *Zinsser, F.*: Acanthosis nigricans der Mundhöhle. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 14, S. 59. Berlin 1930.

(Aus der chemischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie
(Kaiser-Wilhelm-Institut) in München.)

Chemische Untersuchungen bei der Dercumschen Krankheit.

Von
Irvine H. Page.

(Eingegangen am 12. August 1930.)

Wird das Fett bei der *Dercumschen Krankheit* deshalb gespeichert, weil es von dem des normalen Individuums verschieden ist? Um diese Frage zu beantworten, wurde das Fett eines solchen Falles chemisch näher zu bestimmen versucht.

Sektion.

Bei der Sektion (s. Nr. 274/30) einer 76 Jahre alten Frau (pathologisches Institut des Krankenhauses München-Schwabing), vorgenommen durch Dr. *Pürckhauer* am 24. 3. 30, fand sich folgender anatomischer Befund:

Dercumsche Krankheit (Adipositas universalis). Progressive Paralyse. Croupöse Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation im linken Ober- und linken Unterlappen. Pleuraadhäsionen beiderseits. Hochgradige universelle Adipositas. Hochgradige Atherosklerose V. Grades der Brustaorta. Atherosklerose III. und IV. Grades der Bauchaorta, mit starker Narbenbildung, übergreifend auf den Annulus fibrosus der Aortenklappen mit Aortenstenose. Mächtige Hypertrophie des linken Herzens. Atherosklerotische Schrumpfnieren. Nierenbeckenuratstein rechts. Cholecystitis mit Steinverschluß des Ductus cysticus. Stauungscirrhose der Leber. Subikterus. Weiche Milzschwellung.

Das Fettgewebe des Unterhautgewebes zeigt wesentliche Unterschiede: während es über Brust- und Bauchhaut bis 6 cm dick und von gelblicher Farbe und gewöhnlichem kleinlappigem Bau mit wenig vortretendem Bindegewebe ist, zeigt es im Bereiche der Ober- und Unterschenkel, also an all den Teilen, an denen es nach Angabe des Klinikers bei Berührung schmerzhaft war, ein ganz anderes Aussehen: hier ist es von mehr bläulich-grauer Farbe, von deutlichen Bindegewebszügen durchzogen, von groblappiger, festerer Struktur, anscheinend auch von zahlreichen Blutgefäßen durchzogen. Die Grenze der beiden verschiedenen Fettgewebsarten am obersten Teile der Oberschenkel ist eine ganz scharfe.

Mikroskopischer Befund.

(Dr. *Pürckhauer*, Assistent am pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing.)

1. Hypophyse: Vakuolenbildungen in allen epithelialen Zellen, den basophilen, eosinophilen und Hauptzellen.

2. Aorta: Aortitis productiva (luica), mit Medianekrosen, Elasticaaufsplitterungen, Rundzelleneinlagerungen sowohl in Media als auch in der Adventitia. Sekundäre Atherosklerose.

3. Schilddrüse: Struma fibrosa und kleinnestrige Parenchymstruma.

4. Eierstöcke: Dermoidcyste.

5. Periphere Gefäße: Atherosklerose, teilweise Venenthrombosen.

6. Periphere Nerven: Weder entzündliche noch Degenerationszeichen, noch perineurale Entzündungserscheinungen.

7. Fettgewebe: Histochemisch zwischen Bauchdecken-, Oberschenkel- und Brusthautfett keine Unterschiede. Die histochemische Untersuchung erstreckte sich auf folgende Färbemethoden: Ciaccio-, Fischler-, Smith-Dietrich-, Sudan-, Scharlachrot-, Nilblausulfatfärbung.

8. Bei Methyl-Benzooat-Celloidin-Einbettungen konnten Unterschiede in dem Gewebsbau und dem morphologischen Aufbau zwischen dem Fettgewebe der unteren Körperhälfte und der oberen nicht gefunden werden; nur war der Gefäßreichtum des „Dereumfettes“ etwas größer als der der übrigen Fettschicht.

9. Lunge: Croupöse Pneumonie.

10. Pankreas: Ohne Besonderheiten.

Chemische Untersuchung des Fettes.

Das normal aussehende Fettgewebe (Bauchwandung) wurde mit jenem der diffusen Fettmassen an den Beinen verglichen und diese Ergebnisse mit den Analysen verglichen, die von einer Frau ungefähr gleichen Alters gemacht wurden, die jedoch infolge eines Unglücksfalles gestorben war.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse:

Ich danke Herrn Prof. *Oberndorfer* und Herrn Dr. *Pürckhauer* für die gütige Überlassung des Materials.

Chemische Zusammensetzung des Fettes im normalen Zustand und bei Dercumscher Krankheit.

	Normal		Dercumsche Krankheit	
	Bauchhöhle	Oberschenkel	Bauchhöhle	Oberschenkel
Reichert-Meißl-Zahl	0,52	0,44	0,71	0,66
Polenski-Zahl	0,64	0,55	0,50	0,45
Verseifungszahl	181,0	168,0	184,7	183,5
Brechungsindex	1,4630	1,4632	1,4625	1,4638
Acetylzahl	23,5	24,9	23,29	24,19
Jodzahl	63,4	69,7	78,0	78,0
Cholesterin	—	—	0,39	0,35
Phosphatide	0	0	0	0
Cerebroside	0	0	0	0

Die Ergebnisse der obigen Tabelle zeigen, daß das Depotfett der Bauchhöhle und des Oberschenkels im Normalzustand und bei der *Dercumschen* Krankheit in chemischer Hinsicht im wesentlichen gleich ist. Es scheint auch kein besonderer Unterschied in der Zusammensetzung des Fettes der beiden Körperabschnitte selbst zu bestehen.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Forscher bezüglich der Zusammensetzung von normalem menschlichen Depotfett überein, namentlich mit den Analysen von *Mitchell*¹, *Partheil* und *Férié*², *Jaecle*³, *Wagner*⁴, *Wacker*⁵, *Heiduschka* und *Handritschk*⁶, *Buengner*⁷.

Jaecle fand keinen Unterschied zwischen Lipomfett und Depotfett. *Wells*⁸ zeigte, daß Lipome imstande sind, Fette und Ester zu spalten, wobei sich ihre Lipase in jeder Hinsicht wie diejenige normaler areolarer Gewebe verhält. Lipomfett wird von Lipase ebenso schnell wie normales Menschenfett hydrolysiert. Es ist zweifelhaft, ob das Fett gutartiger Lipome für den Stoffwechsel verfügbar ist. Für bösartige Fettgewächse scheint es nicht der Fall zu sein (*Hirsch* und *Wells*⁹).

*Edsall*¹⁰ konnte nur geringe Unterschiede in der Zusammensetzung von Fettgewebsgewächsen, *Dercumscher* Krankheit und normalem Fett finden. Das können wir vollkommen bestätigen. Es ist also klar, daß wir auf Grund der chemischen Befunde nicht erklären können, warum bei der *Dercumschen* Krankheit Fett abgelagert wird.

Schrifttum.

- ¹ *Mitchell, C. A.*: The Analyst **1896**, 172. — ² *Partheil* u. *Férié*: Arch. Pharmaz. **1893**, 545. Angeführt von *Lewkowitsch*, Chemical Technology and Analysis of Oils, Fats and Waxes. London 1922. — ³ *Jaecle, H.*: Z. physiol. Chem. **36**, 53 (1902).
⁴ *Wagner, O.*: Biochem. Z. **174**, 412 (1926). — ⁵ *Wacker, L.*: Z. physiol. Chem. **78**, 349 (1912). — ⁶ *Heiduschka, A.* u. *C. Handritschk*: Biochem. Z. **197**, 404 (1928).
⁷ *Buengner, M.*: Z. exper. Med. **67**, 145 (1929). — ⁸ *Wells, H. G.*: Arch. internat. Med. **10**, 297 (1912). — ⁹ *Hirsch* u. *H. G. Wells*: Amer. J. Sci. **159**, 356 (1920). —
¹⁰ *Edsall, D.*: Zit. nach *Dercum* and *Mc Carthy*. Amer. J. med. Sci. **124**, 994 (1902).

(Aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses Wieden in Wien
[Vorstand: Professor Dr. C. Sternberg].)

Zur Kenntnis der Verödung des Ductus thoracicus.

Von
Dr. Adolf Fehr.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juli 1930.)

Die Lichtung des Milchbrustganges wird nicht selten durch tuberkulöses Granulationsgewebe oder durch Krebsmassen auch in größerer Ausdehnung verlegt. Hingegen scheint ein ausgedehnter, bindegewebiger Verschuß, eine Endolymphangitis productiva des Ductus thoracicus, soweit ich wenigstens das einschlägige Schrifttum überblicke, recht selten zu sein. So schreibt z. B. *Winkler* in seiner zusammenfassenden Darstellung der Lymphgefäße im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie: „So sind am Ductus thoracicus — allerdings in seltenen Fällen — Verengerungen und Verschlüsse, die selbst größere Teile des Ganges erfassen, gesehen worden.“ Es dürfte daher gerechtfertigt sein, zwei hierhergehörige Beobachtungen mitzuteilen, um so mehr, als sie auch einen Beitrag zur Entstehung des Ascites chylosus liefern.

Fall 1. 50jährige Frau, die auf der 2. inneren Abteilung (Prof. *Richard Bauer*) in Behandlung stand. Zwei Monate vor Spitaleintritt Ascites. Während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus in fünf Punktionen 22,8 Liter einer milchig-getrübten Flüssigkeit aus dem Bauchraum entleert; Eiweißgehalt 5%, spezifisches Gewicht zwischen 1011 und 1018. Mikroskopisch zahllose feinste Stäubchen und Fettkügelchen, während zellige Bestandteile vollkommen fehlten. Kulturen immer keimfrei. Pleurapunktion 100 ccm einer milchig-getrübten keimfreien Flüssigkeit; im Niederschlag zahlreiche große, verfettete, den Verdacht auf ein Gewächs hervorrufende Zellen.

Zunehmende Kachexie, Tod nach dreimonatlichem Spitalaufenthalt. *Anatomische Diagnose.* Flaches Magencarcinom an der kleinen Krümmung oberhalb des Pylorus, zahlreiche Metastasen in den benachbarten und retroperitonealen Lymphknoten, im linken Leberlappen, beiden Nebennieren und beiden Eierstöcken. Starker Ascites chylosus (etwa 5 Liter) und chylöser Hydrothorax (etwa $\frac{3}{4}$ Liter). Vollständige Thrombose der unteren Hohlvene fast in ihrer ganzen Ausdehnung.

Mit Rücksicht auf den chylösen Ascites und Hydrothorax wurde der Ductus thoracicus aufgesucht. An seiner Stelle fand sich ein fibröser Strang, der nur an wenigen Stellen eine Lichtung aufzuweisen schien. Seine Wurzeln konnten nicht zur Darstellung gebracht werden, da sie in derbem Gewebe, offenbar Krebsmassen, eingebettet waren. Es wurden daher die entsprechenden Gewebsteile im Zusammenhang herausgeschnitten.

Die histologische Untersuchung des Magengewächses ergab ein Carcinoma solidum simplex, in welchem namentlich im Bereiche der Unterschleimhaut überaus zahlreiche Einbrüche in Lymphgefäße nachweisbar waren. Diese (Abb. 1) waren allenthalben stark erweitert und größtenteils durch Krebszapfen ausgefüllt. In der Leber lagen die Krebsnester fast durchwegs in Ästen der Pfortader, größere Äste (Abb. 2) waren durch Krebs thromben verstopft, die sich auch in Seitenäste

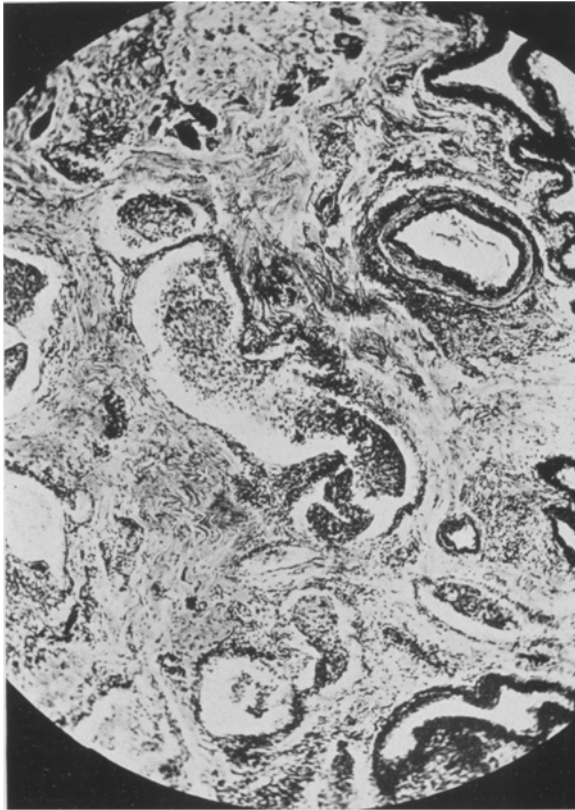


Abb. 1.

fortsetzten. In den Eierstöcken und Nebennieren lagen die Krebsnester zum größten Teil innerhalb von Lymphgefäßen.

Die Untersuchung des Ductus thoracicus in verschiedenen Schnitthöhen ergab folgenden Befund: Im größten Teil seines Verlaufes ist das Lumen (Abb. 3) durch ein kernarmes, ziemlich derbes Bindegewebe vollständig verschlossen, die Elastica, sowie die Muscularis fast in ganzem Umfang gut erhalten, die Muscularis nur an einer Stelle von Bindegewebe durchwachsen. In mehreren kleinen Lymphspalten des unmittelbar an die Muscularis angrenzenden Gewebes liegen kleine Krebszapfen. An anderen Stellen die Lichtung durch in teils dichteres, teils lockeres, feinmaschiges Bindegewebe (Abb. 4) vollkommen verlegt und zwar unmittelbar nach innen von der Elastica durch eine Zone derberen Bindegewebes, während der zentral

gelegene Teil des Lumens von einem sehr lockeren, zartfaserigen Bindegewebe mit langen Spindelzellen durchzogen ist. In der Höhe des Zwerchfells der Ductus thoracicus stark erweitert (Abb. 5). Der Durchmesser beträgt hier das Fünffache im Verhältnis zu demjenigen der oberen Abschnitte. Die Wand vollkommen unverändert, im Lumen ein lockeres Lymphgerinnsel. Im umgebenden Fettgewebe in einiger Entfernung vom Ductus thoracicus in zahlreichen Lymphgefäßen kleinere Krebszapfen. Nahe seiner Ursprungsstelle das Lumen des Ductus thoracicus

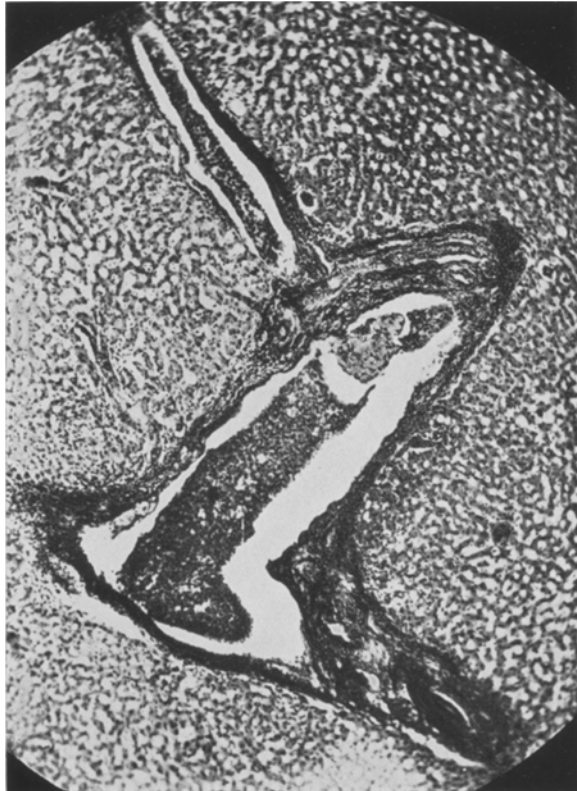


Abb. 2.

dadurch stark eingeengt (Abb. 6), daß die Intima beträchtlich verbreitert ist. Sie wird hier von mehreren Lagen eines kernarmen, welligen Bindegewebes gebildet. Die Elastica ist zum größten Teil erhalten, nur an einer Stelle aufgelockert und leicht körnig zerfallen. Im Lumen liegt ein lockeres Lymphgerinnsel. Viele Lymphgefäße des umliegenden Zellgewebes sind durch Krebszapfen vollkommen verschlossen.

Im vorliegenden Falle handelt es sich also um eine 50jährige Kranke, bei der im klinischen Bild ein monatelang dauernder starker Ascites chylosus und chylöser Hydrothorax im Vordergrund standen. Die Obduktion ergab ein Magencarcinom, das die Lymphgefäße der näheren

und weiteren Umgebung in ungewöhnlicher Ausdehnung verstopfte. Der Ductus thoracicus war im größten Teile seines Verlaufes durch Bindegewebe verschlossen und nur an wenigen Stellen war die Lichtung noch erhalten oder sogar erweitert.

Was nun die Ursache der letztgenannten Veränderung anlangt, so kommen nach dem geschilderten histologischen Befund die eingangs



Abb. 3.

erwähnten Vorgänge (tuberkulöses Granulationsgewebe — Krebsthomben) nicht in Frage. Ebenso wenig ergab die Untersuchung einen Anhaltspunkt für die Annahme eines abgelaufenen bakteriellen Entzündungsprozesses. Auch eine Zusammenpressung des Ductus thoracicus durch pathologische Veränderungen in seiner Umgebung lag nicht vor. Der histologische Befund — die Verlegung des Lumens durch eine fortschreitende Intimawucherung und Bildung von Thromben — entspricht vielmehr vollkommen jenen Vorgängen, die sich bei Verschuß von Blutgefäßen abspielen, wenn sie aus dem Kreislauf dauernd ausgeschaltet sind. Tat-

sächlich ist in unserem Falle diese Voraussetzung für den Ductus thoracicus gegeben, da, wie beschrieben, seine Wurzeln in größtem Umfange durch Krebsthromben verstopft waren. Auf diese Weise läßt sich auch verstehen, daß der Verschluß des Ductus thoracicus nicht in seiner ganzen Ausdehnung gleichmäßig erfolgte, sondern daß sein Lumen an vereinzelter Stellen erhalten oder sogar erweitert war.



Abb. 4.

Der erhobene Befund erklärt auch die Entstehung des Ascites chylosus. Dieser ist offenbar weniger auf die bindegewebige Verödung des Ductus als vielmehr auf die Verstopfung seiner Wurzeln zurückzuführen. Zahlreichen Erfahrungen zufolge (*Astley Cooper, Winkler, Schwedenburg, Schmücker*) kann der Verschluß des Ductus thoracicus, namentlich wenn er langsam und allmählich erfolgt, durch Entwicklung von Seitenbahnen folgenlos bleiben. So haben z. B. *Winkler* und *Schwedenburg* bei ihrer systematischen Untersuchung an 24 Fällen von krebsigem Verschluß des Ductus thoracicus nur dreimal einen Ascites chylosus gefunden.

Dagegen muß die Verstopfung der Wurzeln des Milchbrustganges zu einer starken Rückstauung der Lymphe und in weiterer Folge zu mehrfachen kleinen (anatomisch natürlich nicht auffindbaren) Zerrungen und damit zu einem Ascites chylosus führen.

Die in dem vorliegenden Falle vorgefundene bindegewebige Verödung des Ductus thoracicus brachte eine entsprechende Beobachtung in Erinnerung, die vor vielen Jahren von weiland Prof. *Paltauf* gemacht wurde.

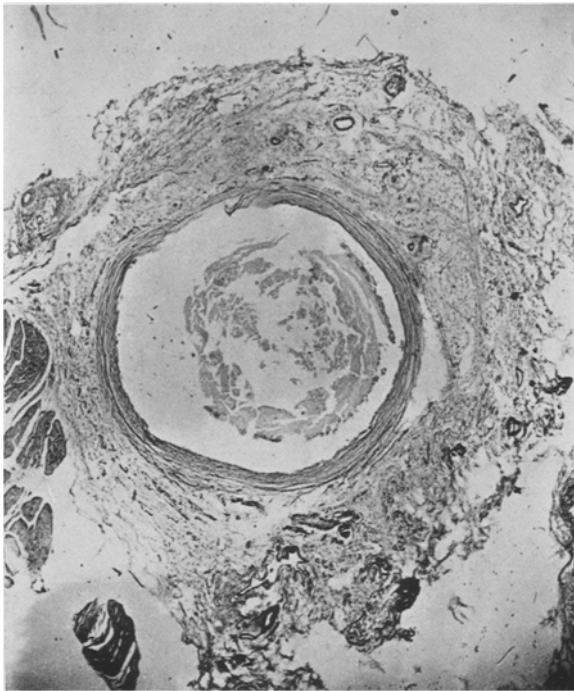


Abb. 5.

Dem Obduktionsprotokoll zufolge, das mir von Prof. *Priesel* freundlichst überlassen wurde, handelte es sich um einen 74jährigen Mann, der an einer schweren Aorteninsuffizienz gestorben war. Auch in diesem Falle bestanden ein starker Ascites chylosus und Chylothorax. Der Ductus thoracicus war in einen bindegewebigen Strang umgewandelt, in welchem ab und zu ein abgeschlossenes Lumen mit weißlich verdickter Wand erhalten war. An der Einmündungsstelle des cervicalen Astes, welcher frei und zartwandig war, schien eine spindelförmige, bindegewebige Verdickung das Ende jener Veränderung zu bilden, indem von hier ab der Hauptstamm bis zur Einmündung in die Vene ziemlich zartwandig und offen war. Die den Milchbrustgang zusammensetzenden großen Stämme beim Eintritt in das Zwerchfell waren ebenfalls fibrös, nur einzelne frei. Die Cisterna chyli war als solche nicht nachweisbar und schien verödet. An einem histologischen Schnitt, den

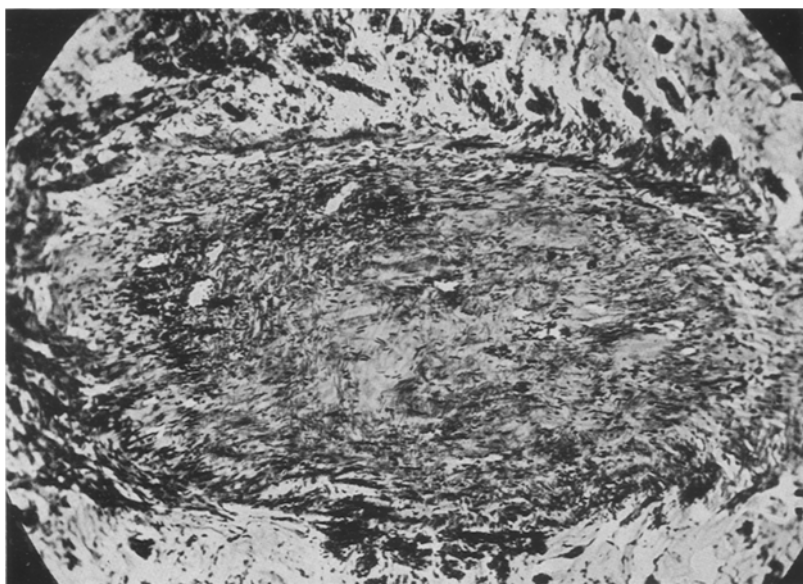


Abb. 7.

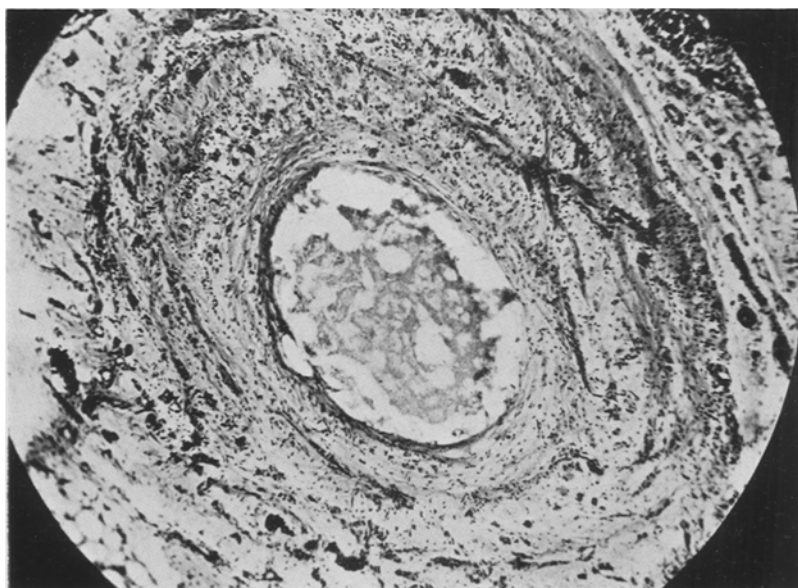


Abb. 6.

Prof. *Sternberg* in seiner Sammlung aufbewahrte, ergab sich folgender Befund (Abb. 7): Das Lumen ist vollständig durch ein derbes, kernarmes Bindegewebe verschlossen, in welchem mehrere kleine Gefäßlichtungen zu sehen sind. Die Muskulatur ist im größten Teil des Umfanges gut erhalten, nur an einer Stelle von Bindegewebe durchwachsen. Das umliegende Zellgewebe ist etwas dichter, jedoch ohne Infiltration oder sonstige Veränderungen.

Es liegt also auch in diesem Falle ein fibröser Verschluß fast des ganzen Ductus thoracicus vor. Wie derselbe zustande gekommen ist, läßt sich aus dem heute noch vorliegenden Materiale nicht mehr entnehmen, immerhin glaubte ich, diesen Fall in Anbetracht der seltenen Kombination — Aorteninsuffizienz, Chylothorax, Ascites chylosus, Verödung des Ductus thoracicus — hier in Kürze anfügen zu sollen.

Schrifttum.

Astley Cooper: Med. records a. research. **1**, 28 (1798). — *Schmücker*: Lymphgefäßcarcinose. Virchows Arch. **267**, 344 (1928). (Mit ausführlicher Literatur über die Carcinose des Ductus thoracicus.) — *Schwedenburg*: Carcinose des Ductus thoracicus. Virchows Arch. **181**, 295 (1905). — *Winkler*: Carcinose des Ductus thoracicus. Virchows Arch. **151**, 195 (1898). — Lymphgefäße. Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 946.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Bern
[Direktor: Prof. C. Wegelin].)

Über Meniscuscysten des Kniegelenks.

Von

Dr. Paula Zäch-Christen,
früherer Assistentin.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. August 1930.)

Schleimeysten, die mit dem Meniscus des Kniegelenks zusammenhängen und von manchen Untersuchern als Ganglien aufgefaßt werden, stellen im Gegensatz zu den häufigen karpalen Ganglien eine ziemlich seltene Erkrankung dar und ihre Entstehung ist noch ziemlich unklar. Dieser Umstand führte mich dazu, die im Schrifttum beschriebenen Fälle und das eigene Material zusammenzustellen und die wichtigsten Punkte sowohl in klinischer als auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht zu erörtern. Ich beginne mit den aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen.

1. *Ebner* beschreibt als erster eine kleintaubeneigroße Geschwulst an der Außenseite des linken Kniegelenks bei einem 40jährigen Manne. Seit 4—5 Jahren ziemlich schmerzhaft. Kein Trauma nachweisbar. Da der Mann mit Verwiegen von Getreidesäcken beschäftigt ist, könnte die Schwellung durch Anstrengung oder Verrenkung entstanden sein. Operative Abtragung der Geschwulst vom Rande des Meniscus. Multiple cystische Hohlräume, die von platten Zellen mit spindelförmigen Kernen ausgekleidet sind. Diese stellen die innerste Schicht des hier kernarmen und gefäßlosen Bindegewebes dar. Weiter außen ist das Bindegewebe gefäß- und zellreich. Gefäße durch Intimawucherung stark verdickt.

2. Fall von *Schmidt*. 20jähriger Mann, bei dem durch ein Trauma im Verlauf von 3 Monaten lateral in der Höhe der rechten Gelenkspalte eine kirschgroße Geschwulst entstanden war. Aktive und passive Bewegungen eingeschränkt. Geschwulst druckempfindlich, Tumor aus etwa erbsengroßen mit schleimiger Flüssigkeit gefüllten Hohlräumen bestehend. Histologisch unveränderte Gefäße und keine Endothelauskleidung der Cysten. 4 Monate darauf Rezidiv, das wieder operativ entfernt wird. Nach 5 Monaten zweites Rezidiv, partielle Exstirpation des Meniscus und eines Stückes Gelenkkapsel. Hierauf endgültige Heilung.

3. Fall von *Kroiß*. 2 cm im Durchmesser, 0,5 cm hohe, etwas schmerzhaftige Geschwulst bei einem 22jährigen Mann. Seitlich über dem rechten Fibulaköpfchen entsprechend der Gelenkspalte. Histologisch mit Endothel ausgekleidete Cysten. Heilung durch Herausnahme des Meniscus.

4. Fall von *Riedel*. 16jähriger Jüngling. Seit 3 Monaten ohne nachweisbare Ursache lateral an der rechten Gelenkspalte walnußgroße schmerzhaftige Geschwulst.

5. Fall von *Riedel*. Geschwulst seitlich von der linken Gelenkspalte bei einem 36jährigen Mann.

6. Fall von *Riedel*. Haselnußgroße Geschwulst seitlich von der rechten Gelenkspalte bei einem 55jährigen Mann.

7. Fall von *Riedel*. 18jähriges Mädchen. Nach einem vorausgegangenen Trauma im Verlaufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren eine 3 cm lange fingerbreite Schwellung an der Außenseite des Kniegelenks. Bewegungen frei, jedoch Schmerzen.

8. Fall von *Riedel*. 24jähriger Mann. Seit einem Jahr haselnußgroße Geschwulst, lateral der Gelenkspalte entsprechend und schmerzhaft. In diesen 5 Fällen Heilung nach partieller Herausnahme des Meniscus.

9. Fall von *Riedel*. 16jähriges Mädchen. Halbwalnußgroße, beim Knien schmerzhaftige Geschwulst seitlich von der Gelenkspalte. $2\frac{1}{2}$ Jahre nach der Herausnahme der Geschwulst Rezidiv, zweite Operation jedoch abgelehnt. Als für die Geschwulst charakteristisch wird angegeben, daß dieselbe bei Streckung des Beines deutlich hervorspringt und bei der Beugung verschwindet.

10. Fall von *Ollerenshaw*. 40jähriger Mann mit schmerzhafter Geschwulst seitlich am Kniegelenk. Nach Entfernung derselben Wiederkehr im Verlaufe von 6 Monaten. Darauf vollständige Herausnahme des Meniscus und vollständige Heilung.

11. Fall von *Ollerenshaw*. 30jähriger Mann. 1 Monat nach einem Trauma seitlich am Knie eine haselnußgroße schmerzhaftige Geschwulst. Meniscus vollständig herausgenommen. Histologischer Befund: Auskleidung der Cysten durch platte Endothelzellen, ähnlich der Synovialmembran. *Ollerenshaw* nimmt angeborene Entstehung an.

12. Fall von *Ollerenshaw*. 20jähriger Mann. Geschwulst seitlich am Kniegelenk. Totalexstirpation. Heilung.

13. Fall von *Ollerenshaw*. 26jähriger Mann. Gleiche Verhältnisse wie bei Fall 12.

14. Fall von *Jean*. 20jähriger Mann. Geschwulst nach einem Trauma (Fall auf das Knie). Kein Gelenkerguß. Charakteristisch, daß die Geschwulst bei Beugung des Beines verschwand und nur bei der Streckung gut sichtbar war.

15. Fall von *Jean*. 23jähriger Mann. 8 Monate nach einer Knieverrenkung eine langsam wachsende Geschwulst, auf Druck schmerzhaft. Kein Gelenkerguß.

In beiden Fällen nach partieller Exstirpation des Meniscus vollständige Heilung. Histologisch: Cysten ohne endotheliale Auskleidung. Keine entzündliche Reaktion. Gefäße normal oder verdickt durch Wucherung der Media oder Adventitia. Jedoch keine endarteritischen Veränderungen. Die Cysten sind Pseudocysten und entstehen durch Degeneration des Knorpels aus unbekannter Ursache.

16. Fall von *Jean*. 20jähriger Mann. 2 Jahre nach einem Sturz auf der Treppe lateral in der Höhe des Meniscus ein halbkirschengroßer Tumor, bei der Bewegung schmerzhaft. Da die Operation abgelehnt wurde, stellte man die Diagnose durch Punktion.

17. Fall von *Hammer*. Bohnengroße druckempfindliche Geschwulst bei einem 25jährigen Mann, im Verlaufe von 6 Wochen entstanden. Bei Bewegungen des Knies Knirschen fühl- und hörbar. Histologisch: Cysteninhalte mit Hämalun blau gefärbt. Gefäßwände verdickt durch Verbreiterung der Media, ferner perivaskuläre Infiltration. An die Cysten angrenzend einreihige Lage von Kernen fast ohne Interzellularsubstanz. Es handelt sich hier um Bindegewebszellen, die durch Schwund der Interzellularsubstanz nahe aneinander gerückt sind.

18. Fall von *Phemister*. 22jähriger Mann. Seit einigen Jahren lateral über dem rechten Fibulakopf rechts 3 cm lange, druckempfindliche Schwellung. Gelenkfunktion stark behindert, Beugung nur bis 90° . Nach der Totalexstirpation Heilung. Histologisch: typischer Bau eines Ganglions. Cysten ohne endotheliale Auskleidung. Einige Gefäße zeigen Verdickung und hyaline Degeneration der Wand.

19. Fall von *Phemister*. 18jähriges Mädchen. 2,5 cm lange, 1 cm dicke Geschwulst seitlich über dem rechten Fibulakopf. Gelenkbewegung gut, nur leichter Beugungsschmerz. Nach der Totalexstirpation Heilung. Histologisch: keine entzündliche Infiltration, im Bindegewebe Nekrosen, die schleimige Degeneration aufweisen und sich mit Hämatoxylin dunkelblau färben.

20. Fall von *Pelizaesus*. 19jähriges Mädchen. Bohnengroße schmerzhaftes Schwellung über dem linken Fibulaköpfchen. 14 Tage nach der Entfernung wieder eine Geschwulst, die 3 Monate nach der Operation die doppelte Größe erreichte. Zweite Operation, vollständige Herausnahme des Meniscus, endgültige Heilung. Histologisch: Cysten ohne endotheliale Auskleidung. Gefäßwände verdickt durch Zunahme der Media und Adventitia. Innerste Schicht der Wand aus kompaktem Bindegewebe mit sehr spärlichen Capillaren.

21. Fall von *Pelizaesus*. 21jähriger Mann. Seit einigen Monaten heftige Schmerzen an der Innenseite des rechten Kniegelenks, wo entsprechend der Gelenkspalte eine 1,5 cm lange Geschwulst sitzt. Sie wird mit einem Teil des Meniscus entfernt. Nachprüfung $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Operation ergibt normale Gelenkfunktion.

22. Fall von *Pelizaesus*. 49jähriger Mann. Kirschgroße, seitlich über der linken Kniegelenkspalte gelegene, seit 9–10 Jahren bestehende Geschwulst. Keine Druckempfindlichkeit, nur geringe Schmerzen bei der Beugung. Vollständige Herausnahme des Meniscus. Histologisch zeigen die Cysten keine endotheliale Auskleidung, Gefäße unverändert.

23. Fall von *Majer*. Bei einem Knaben traten nach gewissen Übungen in der Turnstunde plötzlich Schmerzen auf. Am rechten Kniegelenk medial eine pflaumengroße Geschwulst, links an der entsprechenden Stelle nur eine etwa haselnußgroße. Totalexstirpation des rechten Meniscus. Bei der Nachuntersuchung $1\frac{1}{2}$ Jahre später war die haselnußgroße Geschwulst links bis auf Pflaumengröße angewachsen. Verfasser denkt wegen der Beidseitigkeit der Geschwulst an Konstitutionsanomalie.

24. Fall von *Majer*. Mann. 7 Jahre nach einer Granatsplitterverletzung des linken Kniegelenks medial eine langsam wachsende Geschwulst. Nach der Totalexstirpation normale Gelenkfunktion.

25. Fall von *Majer*. Patient, der 1918 auf das Knie stürzte. Darauf kirschgroße Schwellung in der medialen Gelenkspalte, auf Druck schmerzhaft. Vollständige Heilung nach Ganzherausnahme.

26. Fall von *Majer*. 37jähriger Mann. Beidseitige haselnußgroße, seitlich gelegene Geschwulst ohne vorausgegangenes Trauma.

27–31. In den kurz geschilderten Fällen von *Majer* (27–31) sitzen die Ganglien überall seitlich am Knie. Betroffen sind davon 3 Männer und 2 Frauen. In allen Fällen trat nach vollständiger Herausnahme vollständige Heilung ein.

32. Fall von *Allison* und *O'Connor*. 22jähriger Mann, mit walnußgroßer, medial am rechten Knie gelegener Schwellung, die die Gelenkfunktion ziemlich stark behindert.

33. Fall von *Allison* und *O'Connor*. 30jährige Frau, die ihre Schmerzen und die Entstehung einer walnußgroßen Geschwulst über dem Kopf der Fibula auf ein Trauma, das vor 2 Jahren stattgefunden hat, zurückführt.

34. Fall von *Allison* und *O'Connor*. 21jährige Frau. Rechts seitlich der Gelenklinie des Knies entsprechend eine walnußgroße, prallelastische, druckempfindliche Schwellung. Starke Beugungsschmerzen. Ganzherausnahme. Nachprüfung nach 13 Monaten: Beweglichkeit gut.

Die Verfasser nehmen als auslösendes Moment ein Trauma, wahrscheinlicher eine schwere Störung in der Blutversorgung an.

35. Fall von *Appleton*, *Nutter* und *Clarence L. Blew*. 16jähriger Knabe. Seitlich am rechten Kniegelenk sitzendes Ganglion. Vor 1 Jahr Stoß gegen das rechte Knie. 11 Monate nach dem Trauma Beugungs- und Streckschmerzen, ferner an

der beschriebenen Stelle eine 4:3 cm messende Geschwulst. Herausnahme des ganzen Meniscus. Vollständige Heilung. Histologisch: Cysten ohne endotheliale Auskleidung. Keine entzündliche Reaktion. Hier und da einige Lymphocyten und hämosiderinhaltige Leukocyten. Die Verfasser nehmen an, daß die Cysten das Produkt eines degenerativen Vorgangs sind.

36. Fall von *Kleinberg*. Seitlich gelegenes Meniscusganglion mit nachfolgender Totalexstirpation des Meniscus, ohne nähere Angaben.

37. Fall von *Zadek* und *Jaffe*. 39jähriger Mann. Hühnereigroßes, 4:3,5:1,5 cm messendes mediales Ganglion, 6 Wochen nach einer Distorsio genu aufgetreten. Totalexstirpation und Ausschneidung eines Stückes Gelenkkapsel, die mit der Geschwulst verwachsen war. Cysten von platten Zellen (2—3schichtig) bedeckt. In einigen Cysten zottige Wucherungen. Es soll sich nach der Ansicht dieser Verfasser um synoviales Endothel handeln, das in den großen Cysten abgeplattet ist.

38. Fall von *Heusser*. 18jähriges Mädchen. Kein Trauma. Ohne nähere Angaben.

39. Fall von *Heusser*. 23jähriges Mädchen. Trauma, jedoch ohne nähere Angaben.

40. Fall von *Heusser*. 26jähriger Mann. 7 Wochen vor Spitaleintritt Aufschlagen des Kniegelenks, darauf Schwellung und heftige Schmerzen.

In allen 3 Fällen Geschwulst auf der Außenseite des Kniegelenks in der Höhe der Gelenkspalte. Sie war haselnuß- bis hühnereigroß. Operation in 2 Fällen. In einem Fall nur Entfernung der Geschwulst mit nachfolgendem Rückfall, im andern vollständige Herausnahme mit vollständiger Heilung.

41. Fall von *Jastram*. 41jähriger Mann. Wiederholtes Anstoßen des rechten Knies gegen scharfe Kante. Hühnereigroße ovale schmerzhaftige Geschwulst rechts über Fibulaköpfchen. Bewegung des Kniegelenks gut. Herausnahme der Geschwulst. Keine Angaben über den weiteren Verlauf.

Die Arbeit von *Campbell* und *Mitchell* „Semilunar cartilage cysts“ war mir leider nicht zugänglich, ebenso die Arbeit von *G. H. Edington* „Cystic changes in ext. semilunar cartilage of knee“.

Eigene Fälle.

1. Fall: Klara R., 27jährig. Zieglerspital Bern (J. Nr. 2351/29). Die Überlassung der Krankengeschichte verdanke ich Herrn Prof. *Matti* in Bern.

Vorgeschichte: Oktober 1928 anlässlich einer Turnübung Fall auf das rechte Knie. Am folgenden Tag Schmerzen und leichte Schwellung an der Außenseite des rechten Knies. 8 Tage später ärztliche Behandlung mit Heißluft und Massage. Besserung der Beschwerden, jedoch öfter Gefühl, daß sich im Gelenk etwas ein- klemme.

Allgemeinbefund: Abgesehen von leichter Struma diffusa o. B.

Örtliche Befunde: Rechtes Knie seitlich leicht verdickt. Vor der Fibula, dicht unter der Gelenkspalte fingerbeergroßes, bei Bewegung leicht knackendes Gebilde.

Operationsbefund (Prof. *Matti*): Geschwulst sitzt über dem lateralen Meniscus, mit ihm in Zusammenhang stehend und leicht ausschälbar. Wundheilung p. p. Funktion: Subjektiv nur leichtes Schwächegefühl im rechten Knie. Alle Bewegungen frei, kein Beuge- und Streckausfall.

Makroskopisch: Eiförmige Geschwulst von 2,5:1,5:1 cm Größe mit flach-höckeriger Oberfläche und von ziemlich weicher Konsistenz. Schnittfläche graurot, mit einigen kleinen Blutungen und kleinsten Hohlräumen.

Mikroskopisch: In teils lockerem, teils straffem, mäßig zellreichem Bindegewebe liegen kleine, scharf begrenzte, zum Teil eiförmige, zum Teil mehr buchtige Hohlräume. Sie sind zwischen 2,6:1 mm und 6:5 mm groß, zum Teil von straffem, mäßig zellreichem Bindegewebe begrenzt, das hier und da gegen das Lumen einen

endothelähnlichen Überzug von kubischen bis platten Zellen zeigt, von denen einige mit hellen sich mit Kresylviolett rot färbenden Vakuolen gefüllt sind und halbkugelig ins Lumen vorspringen. Ebenso finden sich auf diesen Zellen hie und da rot gefärbte Schleimmassen. In einige dieser Hohlräume ragen papillenartige Vorsprünge vor, die aber wahrscheinlich nichts anderes als Septen zwischen Buchten der Hohlräume darstellen.



Abb. 1. Großzelliges Blastemgewebe in Form eines Knötchens in der Wand einer Cyste.
Fall 1. Etwa 120fache Vergr.

Neben solchen scharf begrenzten Hohlräumen andere von verschiedener Größe, die ohne schärfere Grenze in lockeres Bindegewebe übergehen, so daß letzteres in unscharf begrenzten Zügen und Fetzen in das Lumen vorspringt. An einigen Stellen in Verbindung mit der Wand homogene mit Eosin lebhaft rot gefärbte Balken und Schollen, getrennt durch schmale Spalten und zum Teil durchsetzt von kleinen spindelförmigen Zellen mit dunklem Kern. Diese Massen färben sich nach *v. Gieson* gelbgrünlich. Sie erinnern stark an in Organisation befindliches Fibrin, wie es z. B. in Schleimbeuteln und Sehnenscheiden vorkommt. Entzündliche Infiltration in ihrer Umgebung nicht vorhanden.

Im übrigen zum Teil in nächster Umgebung der Cysten, zum Teil mitten im

straffen Bindegewebe kleinere und größere, meist unscharf begrenzte Herde von Schleimgewebe mit Sternzellen und einigen rundlichen, fein vakuolären Zellen, ferner fallen an einzelnen Stellen kleine, ebenfalls unscharf begrenzte Häufchen (Abb. 1) oder Züge von etwas größeren meist runden oder eiförmigen protoplasmareichen Zellen auf, die durch die meist exzentrische Lage ihres Kerns und die leichte Basophilie ihres Zelleibes auf den ersten Blick an Plasmazellen erinnern (Abb. 2). Jedoch fehlt die typische Radspeichenstruktur des Kernes und außerdem besitzen manche dieser Zellen einen oder mehrere Ausläufer, so daß sich fließende Übergänge zu den benachbarten Bindegewebszellen ergeben.

Im Bindegewebe viele kleinere und größere, zum Teil dickwandige Blutgefäße und vereinzelte Nervenbündel, ferner spärliche Fettzellen. In der Nähe einzelner Gefäße ganz kleine Lymphzellenansammlungen.

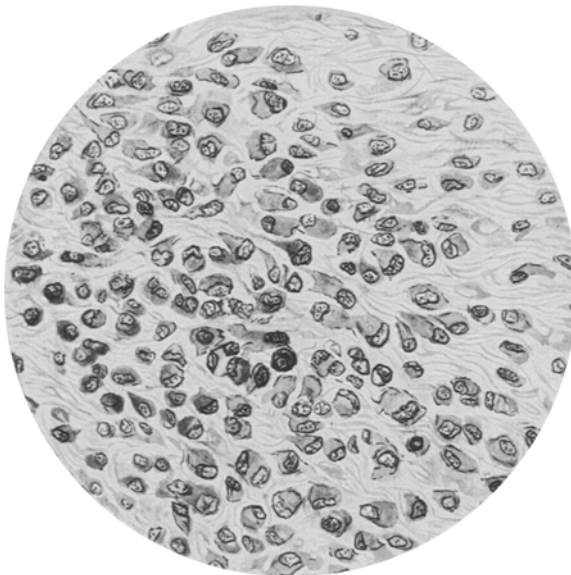


Abb. 2. Protoplasmareiche Zellen mit größtenteils exzentrisch gelegenen Kern. Blastemgewebe. Fall 1. Leitz Obj. 7, Ok. 1.

2. Fall. Frl. B. R., 26jährig. Bezirksspital Langenthal (J. Nr. 2107/28). Für die Überlassung der Krankengeschichte spreche ich Herrn Dr. *Baumann* in Langenthal meinen besten Dank aus.

Vorgeschichte: Erste Beschwerden vor 4 Jahren, Schmerzen im Kniegelenk, ausstrahlend nach dem Unterschenkel und Fuß. Seit etwa 5 Jahren am rechten Kniegelenk seitlich eine Vorwölbung, die sich angeblich nie verändert hat. Haut darüber nicht gerötet, keine erhöhte Temperatur. Kein Gelenkerguß. Seit einem Jahr Verstärkung der Beschwerden, beim Gehen rasche Ermüdung und vermehrte Schmerzen. Beugung etwas behindert.

Aufnahmebefund (4. 7. 28): Zart gebauter Körper. Mäßig große Struma nodosa. Rechtes Kniegelenk: Umrisse deutlich. Kein Streckausfall. Temperatur gleich wie links. Seitlich über der Gelenkspalte taubeneigroße Vorwölbung, Haut darüber normal. Geschwulst derb, nicht verschieblich auf der Unterlage, fragliche Fluktuation. Bewegungen im rechten Kniegelenk normal.

Operation (Dr. Baumann): Längsschnitt über Mitte. Freilegen der Fascie, die in der Größe eines Taubeneies kugelig vorgewölbt ist. Fascie in der Faserichtung gespalten, darunter die prall elastische Geschwulst breit gestielt auf der Unterlage. Meniscus mit der Geschwulst entfernt, weil er fast des ganzen Ansatzes an der Kapsel beraubt ist. Heilung p. p. 24. 7. geheilt entlassen. Kein Streckausfall, Beugung bis 65°.

Makroskopisch: 3:2:2 cm große Geschwulst mit ganz unregelmäßig höckeriger Oberfläche. Das Gewebe besteht aus weißlichen derben Faserzügen, zwischen denen durchscheinende gallertig-schleimige Massen liegen. Auf der Schnittfläche kleine cystische Hohlräume von 1–5 mm Durchmesser mit glatter Wand und

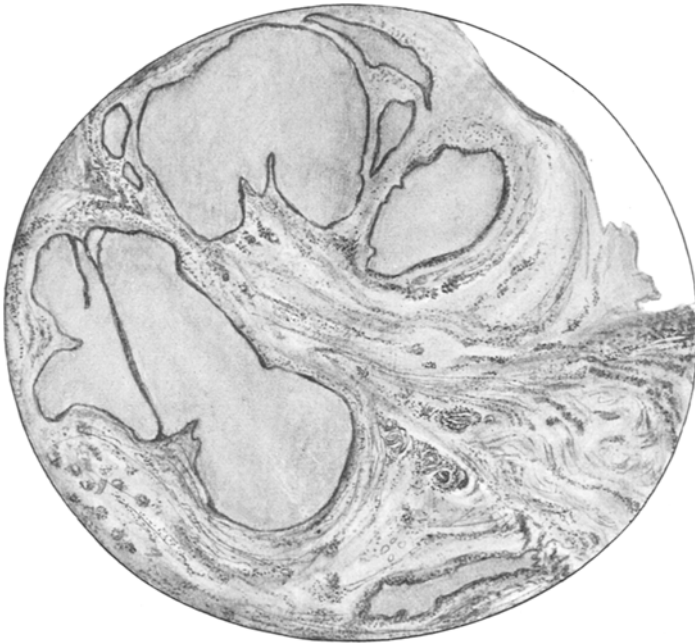


Abb. 3. Mit Schleim gefüllte Cysten; in der Umgebung Bindegewebe und Schleimgewebe.
Fall 2. Lupenvergrößerung.

gallertigem, mit Essigsäure deutlich sich trübendem Inhalt. Ferner 4 cm langes, 1,5 cm breites Stück Meniscus, auf der Innenseite glatt, außen zum Teil unregelmäßig rau mit bindegewebigen Fetzen, zum Teil glatt.

Mikroskopisch: Meniscus aus am seitlichen Rand in straffes, zellarmes Bindegewebe übergehendem Faserknorpel, in seiner Mitte und gegen den äußeren Rand hin mehrere kleine rundliche strukturlose schleimige kernarme Herde.

Im Tumor bald strafferes, bald lockeres Bindegewebe, hie und da mit kleinen Lymphocyteninfiltraten. Dazwischenliegend und allmählich in das Bindegewebe übergehend kleine und große Herde von Schleimgewebe mit sternförmigen und verästelten Zellen, zwischen denen der Schleim oft feinkörnig ausgefällt ist. An einer Stelle mehrere cystische endothellose Hohlräume von 6 mm Länge und 3,5 mm Breite, deren glatte scharf umrissene Wand von konzentrisch geschichteten Bindegewebsbündeln gebildet ist (Abb. 3). Im Innern mit Hämalaun sich ziemlich tief blau färbender Schleim und wenige längliche, hie und da noch der Wand

aufliegende Zellen. Diese Hohlräume zum Teil nur durch schmale bindegewebige Septen voneinander getrennt, in größtenteils straffem zellarmem Bindegewebe liegend. Andere ganz unregelmäßig buchtige und zum Teil spaltförmige Hohlräume von zellreichem Bindegewebe stellenweise von endothelähnlicher Lage platter Zellen begrenzt. An anderen Stellen auf der Innenfläche solcher Hohlräume kompaktes, unregelmäßige Polster bildendes und an der Basis von einigen Spindeln durchsetztes Fibrin. Wieder andere, ganz unregelmäßig geformte Hohlräume mitten im gegen das Lumen der Cysten oft stark aufgefaserten Schleimgewebe. Nur selten sind diese Hohlräume schärfer begrenzt. Rest der Geschwulst besteht aus Fettgewebe, zahlreichen, zum Teil dickwandigen Gefäßen, in deren Umgebung ganz vereinzelte Lymphocyten liegen.

3. Fall. Frl. P. C., 26jährig. Chirurgische Klinik des Inselspitals Bern (J. Nr. 971/28).

Vorgeschichte: Seit etwa 2—3 Monaten rechts unterhalb der Kniescheibe kleine Schwellung, die allmählich anwuchs. In letzter Zeit Schmerzen, hie und da auch nachts. Trauma wird verneint.

Rechtes Knie: Bei gestrecktem Knie beiderseits des Ligamentum patellae, namentlich aber rechts davon eine pflaumengroße prallelastische, etwas druckempfindliche Schwellung, deren Inhalt sich undeutlich von links nach rechts und umgekehrt drängen läßt. Keine Verschieblichkeit auf der knöchernen Unterlage. Haut über der Schwellung normal. Funktion frei. Etwas Schmerzen bei äußerster Beugung. Kein Gelenkerguß. Keine Muskelatrophie. Keine geschwellten Leistenlymphknoten. Röntgen o. B.

Operation (Prof. de Quervain): Von einem Querschnitt aus das unter einer Kapsel liegende cystische Gebilde unter Schonung des Streckapparates ausgeschält, bzw. von seinen ziemlich festen Verwachsungen mit dem Tibiaplateau abgelöst. Sitz zum größten Teil nach außen vom Ligamentum patellae und unter ihm, zum kleineren Teil nach innen von ihm. Kreuzbänder unversehrt. Knorpel der Femurkondylen völlig normal. Der ganze Meniscus entfernt. Wundheilung p. p. bis auf eine kleine Stelle am lateralen Ende des Hautschnittes, wo sich Granulationsgewebe bildet.

Makroskopisch: In Fettgewebe eingeschlossene, 5,5:3:3 cm große Geschwulst, auf dem Durchschnitt mehrkammerige Cysten von glatter Membran ausgekleidet, mit dicker schleimiger Flüssigkeit gefüllt (Abb. 4). Ferner an der Oberfläche ein gelblicher kugelig Tumor von etwa 1 cm Durchmesser.

Mikroskopisch: Cystischer Teil aus faserigem zellarmem Bindegewebe bestehend. Zahlreiche Gefäße mit oft dicker Media. An einigen Stellen kleine Inseln von ohne scharfe Grenze in das übrige Gewebe übergehendem Schleimgewebe. In der Mitte der Geschwulst eine große glattwandige, 1,5:1,3 cm große, nirgends eine endothelähnliche Auskleidung zeigende Cyste. Die nach außen unscharf begrenzte Wand besteht an manchen Stellen aus mäßig zellreichem Bindegewebe; an anderen Stellen jedoch aus vollkommen hyalinem Bindegewebe, das manchmal eine Dicke von $\frac{3}{4}$ mm erreicht und sich von dem außenliegenden mehr lockeren und zellreichen Bindegewebe scharf absetzt. Elastische Fasern fehlen in der Cystenwand vollkommen. Sie hängt mit dem Rand des Meniscus zusammen. Stellenweise ragen plumpe Leisten und Höcker in das Cystenlumen vor. Neben diesem großen Hohlraum mehrere kleine teils ovale, teils buchtige oder spaltförmige Hohlräume im Bindegewebe eingelagert. Jene erreichen eine Länge von etwa 4 mm und Breite von etwa 3 mm. Einzelne Hohlräume stellenweise durch eine Reihe von flachen, endothelähnlichen Zellen begrenzt; bei anderen hingegen ist hiervon nichts zu sehen und die Begrenzung ist oft unscharf, indem lockeres Bindegewebe mit vakuolären Zellen oder Schleimgewebe sich gegen die Hohlräume abhebt. In den äußeren Teilen der Geschwulst zellreicheres Bindegewebe mit kleineren und größeren

Läppchen von Fettgewebe. Hie und da einige Lymphocyten. Der Meniscus besteht aus vollkommen normal gebautem Faserknorpel.

Mikroskopischer Befund der kleinen gelblichen Geschwulst: Ziemlich dicht liegende, verschieden große, rundliche, ei- und spindelförmige Zellen. Kerne rundlich oder länglich, bläschenförmig, von mäßigem Chromatingehalt. Zelleib meistens hell, nur selten basophil. Vereinzelte Mitosen. Zwischen den Zellen feinfaserige kollagene Zwischensubstanz. An einigen Stellen, hie und da in Gruppen liegend, mehrkernige Riesenzellen. Kerne mäßig chromatinhaltig liegen zum Teil rand-, zum Teil mittelständig. Diese Riesenzellen haben keine bestimmte Lagerung zu den Capillaren. Stellenweise Ablagerung von extra- oder intracellulär gelagertem feinkörnigem Hämosiderin, ferner vereinzelt Lymphzellen. Riesenzellen stets

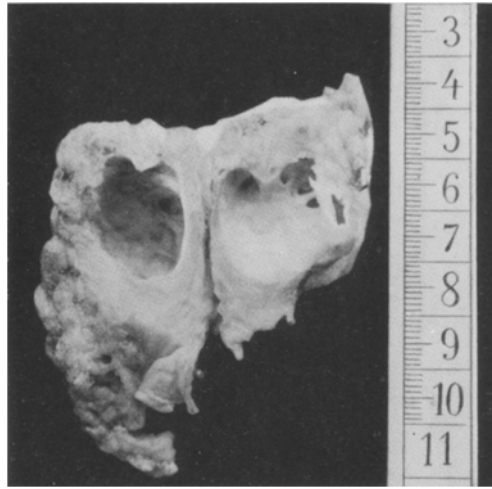


Abb. 4. Aufgeschnittene Geschwulst von Fall 3 mit buchtigen Cysten. Lichtbild der chirurgischen Klinik Bern.

ohne Pigment. An einigen Stellen ist der Leib der Tumorzellen fein bis mitteltropfig verfettet. Fettablagerung stellenweise in größeren Gebieten des Geschwulstgewebes, namentlich im Randgebiet. Ein großer Teil des Fettes doppeltbrechend. In den Riesenzellen kein Fett.

Ein Jahr nach der Operation wurde das Blut der Patientin auf den Cholesteringehalt untersucht (Pharm. Institut Bern, Prof. *Bürgi*). 100 ccm Serum enthielten 200 mg $\%$ Cholesterin, also erhöhter Gehalt gegenüber der Norm.

Befund nach 2 Jahren: Rechtes Kniegelenk: Streckung normal. Beugung noch etwas eingeschränkt. Hauttemperatur erhöht gegenüber links. Linkes Kniegelenk: Etwa 4 Monate nach der Operation Auftreten einer genau wie rechts gelegenen kleinen, nicht druckempfindlichen, langsam an Größe zunehmenden, jetzt walnußgroßen Geschwulst. Seit etwa einem Jahr kein Wachstum mehr, zuweilen schmerzhaft. Kein Gelenkerguß. Knacken fühlbar.

4. Fall. Hans St., 37jährig. Bezirksspital Langnau (J. Nr. 1659/29). Die Krankengeschichte verdanke ich Herrn Dr. *Fonio* in Langnau.

Vorgeschichte: Patient früher immer gesund. Seit einiger Zeit am Abend Schmerzen im rechten Kniegelenk. Kein Trauma. Keine Temperaturerhöhung. Haut nie gerötet. 14 Tage vor der Operation Gelenk druckempfindlich, die Schmerzen stärker. Keine Einklemmungserscheinungen.

Örtlicher Befund: Rechtes Knie geschwellt. Deutlicher Erguß nachweisbar. Medialer Meniscus springt bei gestrecktem Knie in Subluxationsstellung vor, vor dem Ligamentum collaterale tibiale stark druckempfindlich. Bei der Operation entleerte sich beim Freipräparieren des Ligamentum collaterale tibiale nach vorn aus einer kleinen Höhle am oberen Meniscusrand eine gallertige Masse. Im Gelenk ein klarer keimfreier Erguß. Meniscus selbst in den vorderen Teilen längs eingerissen. Sonst vollkommen normale Verhältnisse.

Makroskopisch: 4,5 cm langes, 1,8 cm breites, 0,5 cm dickes Stück Meniscus. Diesem auf der Außenfläche anhaftend eine mehrkammerige, mit fadenziehendem Inhalt gefüllte, in den mittleren Teilen des Meniscus liegende Cyste.

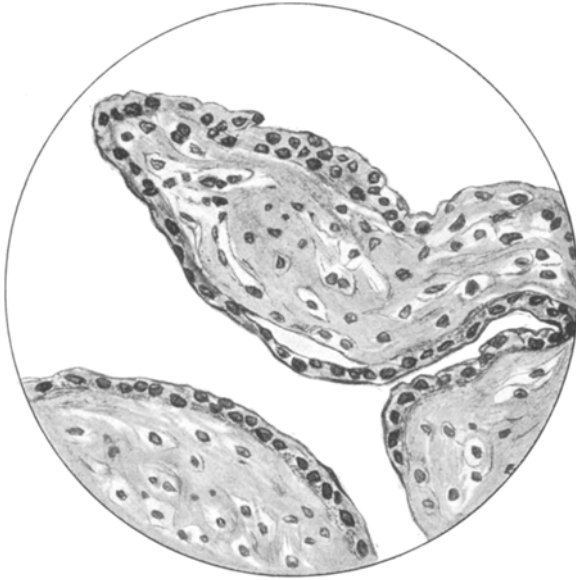


Abb. 5. Zottenähnlicher Vorsprung in einer Cyste mit Endothelbelag, letzterer zum Teil vom Bindegewebe abgehoben. Fall 4. Leitz Obj. 7, Ok. 1.

Mikroskopisch: Die leicht buchtige, 13 mm lange und 8 mm breite Cyste zum Teil mit einem endothelähnlichen Belag ausgekleidet, der namentlich über einem zottenähnlichen Vorsprung deutlich ist (Abb. 5). Die Wand aus größtenteils mäßig zellreichem straffem Bindegewebe gebildet, nur an wenigen Stellen locker, sehr zellreich und gegen das Lumen aufgefasert. Bindegewebszellen hier zum Teil sehr stark verfettet. Daneben zahlreiche kleinere unregelmäßige Hohlräume ohne Endothel, hie und da umgeben von Schleimgewebe. Elastische Fasern fehlen in der Wand. An einzelnen Stellen sehr zellreiches Bindegewebe. Hie und da Durchsetzung mit sehr spärlichen Lymphzellen, ziemlich viele kleine Gefäße und Nerven. Da und dort Einlagerung von Fettgewebe und stellenweise entfernt von der großen Cyste kleine Herde von Schleimgewebe. Das Bindegewebe hängt mit dem Meniscus zusammen.

Die Zahl der Meniscuscysten und cystischen Geschwülste des Kniegelenks mit Einschluß meiner 4 Fälle beläuft sich jetzt auf 45 Fälle, aus denen zusammenfassend folgendes festgestellt werden kann.

Alter: Obschon die Angaben über das Alter der Kranken lückenhaft sind (in den 45 Fällen ist das Alter nur 36mal angegeben), so läßt sich doch ersehen, daß das 26. bis 30. Lebensjahr bevorzugt wird. Allerdings können die Geschwülste auch im höheren Alter vorkommen, wie im 3. Fall *Riedel*, wo der Patient im 55. Lebensjahr stand. Dreimal sind Cysten bei 16jährigen Kranken beschrieben (1. und 6. Fall von *Riedel*, Fall von *Appleton*, *Nutter* und *Clarence L. Blew*).

Geschlecht: Vollständiger sind die Angaben über das Geschlecht. Von den 44 Fällen, in welchen das Geschlecht angegeben wird, betrafen 13 das weibliche und 31 das männliche Geschlecht. Die Verteilung ist also sehr ungleichmäßig, indem das männliche Geschlecht fast dreimal öfter erkrankt.

Lokalisation: *Jean*, *Ollerenshaw*, *Kleinberg* und *Jastram* geben an, daß die Cysten stets nur den lateralen Meniscus betreffen. Tatsächlich läßt sich jedoch feststellen, daß in den 45 Fällen 38mal der äußere, 7mal aber auch der innere Meniscus erkrankte. Sehr bemerkenswert ist, daß in 3 Fällen die Menisken beider Knie die gleichen krankhaften Veränderungen zeigten und zwar in symmetrischer Weise (1. und 4. Fall von *Majer* und mein 3. Fall).

Dauer der Krankheit: Ebenso mangelhaft sind wir über die Dauer der Krankheit unterrichtet, die nach bestimmten Angaben zwischen 20 Tagen und 9—10 Jahren schwankt.

Klinische Erscheinungen: Es bestehen bestimmte Störungen, die in den Angaben der Patienten stets wiederkehren. Was die Patienten zum Arzt führt, sind die mehr oder weniger heftigen, bei Beugung oder Streckung des Knies, nach längerem Gehen oder Stehen, beim Knien auftretenden Schmerzen. Zuweilen findet man auch Angaben über intermittierende Schmerzen während der Nacht. Hie und da sind die Bewegungen eingeschränkt, jedoch bestehen selten stärkere Funktionsstörungen (1. Fall von *Phemister*). Ferner beobachten die Kranken eine Geschwulst, die bald lateral, bald medial entsprechend der Gelenkspalte zutage tritt und sehr oft druckempfindlich ist. Hinsichtlich der Größe sind zahlreiche Vergleichsobjekte herangezogen worden, Hühner- und Taubeneier, Bohnen, Pflaumen, Kirschen, Hasel- und Walnüsse. Am häufigsten wird die Geschwulst mit der Walnuß verglichen, nur in den Fällen von *Zadek* und *Jaffe*, *Jastram* und *Heusser* erreichte sie die Größe eines Hühnereies. Sehr charakteristisch für die Geschwulst ist, daß sie bei der stärksten Streckung des Knies am besten sichtbar ist, um bei zunehmender Beugung in der Gelenkhöhle zu verschwinden. Es wird gewöhnlich angegeben, daß kein Gelenkerguß besteht, nur in 2 Fällen findet sich ein solcher (3. Fall *Majer* und mein 4. Fall). In 5 Fällen wurde zur Diagnosestellung das Röntgenbild herangezogen, das, wie zu erwarten, stets normale Verhältnisse zeigte.

In 5 Fällen wurde auch eine Blutuntersuchung auf Lues vorgenommen, die stets negativ ausfiel.

Klinisch ähnliche Symptome wie bei den Meniscuscysten kommen vor:

1. Bei den seltenen Meniscusgeschwülsten, z. B. im Fall von *Tobler*, wo es sich um eine vom medialen Meniscus ausgehende hämosiderinführende xanthomatöse Riesenzellengeschwulst handelte. Er lag im Bereich der medialen Gelenkspalte, war ebenfalls bei Streckstellung zu sehen und rutschte bei der Beugung des Knies bei einem Winkel von 135 Grad in das Gelenk.

2. Bei Gewächsen (Fibromen, Lipomen, Sarkomen, gutartigen Riesenzellengeschwülsten), die ihren Ausgang von der Gelenkkapsel nehmen und mit dem Meniscus verwachsen.

In diesen Fällen geben natürlich erst Operationsbefund und histologische Untersuchung über die Natur der Geschwulst Aufschluß.

3. Treten im Anschluß an ein Trauma Schmerzen und Geschwulstbildung auf, so könnte man auch an einen Meniscusabriß denken, jedoch sind hier die Funktionsstörungen viel stärker als bei den Meniscuscysten.

Behandlung: Sie besteht in der partiellen oder vollständigen Herausnahme des Meniscus mit der Geschwulst. Rezidive traten immer dann auf, wenn der Tumor ohne den Meniscus entfernt wurde (1. Fall von *Ollerenshaw*, zweimaliges Rezidiv im Fall von *Schmidt*, 6. Fall von *Riedel*, 1. Fall von *Pelizaes*, Fall von *Heusser*).

Pathologische Anatomie: Die Meniscuscysten haben ein charakteristisches Aussehen. Sie stellen verschieden große, an der Oberfläche höckerige Gebilde dar, die an der Außenseite des lateralen, seltener des medialen Meniscus liegen. Auf ihrem Querschnitt zeigen sie verschieden große glattwandige Hohlräume (Abb. 4). Die größten, die einen Durchmesser bis zu 2 cm haben können, liegen in der Mitte; nach außen schließen sich die kleinen, bis stecknadelkopfgroßen Hohlräume an. Die größeren Hohlräume sind oft durch bindegewebige Scheidewände voneinander getrennt. In dem derben faserigen weißen Bindegewebe zwischen den Hohlräumen liegen gallertig-schleimige Massen (Abb. 3). Ferner sind die Hohlräume mit einer schleimartigen Flüssigkeit gefüllt, die mit Essigsäure eine deutliche Trübung gibt (mein 2. Fall). Kulturen, die mit dieser Flüssigkeit angestellt wurden, blieben negativ, ebenso verliefen die Tierimpfungen ergebnislos (*Phemister* und *Jean*).

Über die *mikroskopischen* Veränderungen sind ziemlich übereinstimmende Angaben gemacht worden. Nur über die Frage nach der Auskleidung der Cysten ist man sich noch nicht einig. Fast alle Untersucher lehnen eine endotheliale Auskleidung ab, *Kroiß*, *Ollerenshaw*, *Zadek* und *Jaffe* dagegen wollen eine solche gesehen haben. Auch in meinen Fällen zeigen die Cysten in ihrer großen Mehrzahl keine Spur von einem zelligen Belag, der mit dem Endothel der Membrana synovialis eines Gelenkes verglichen werden könnte. Fast überall wurden die Hohlräume nur von Bindegewebe begrenzt, immerhin habe ich in meinem Fall 4 in einem Hohlraum, namentlich über einem zottenförmigen

Vorsprung einen zusammenhängenden Belag von platten Zellen gesehen, die in einer Schicht den Hohlraum begrenzten und durch eine kleine Spalte von dem darunterliegenden Bindegewebe getrennt waren (Abb. 5). Die Ähnlichkeit mit dem Endothelbelag einer Synovialzotte ist hier unverkennbar. Meistens aber sind die Cysten nur hie und da von platten Zellen begrenzt, die sich von den benachbarten Bindegewebszellen nicht unterscheiden lassen und keine zusammenhängende Lage bilden. Manchmal findet man 2—3 Schichten solcher Zellen übereinander, wobei einzelne sich in das Lumen vorwölben und einen hellen vakuolären Zelleib besitzen, der sich mit Hämalalaun bläulich und mit Thionin und Kresylechtviolett rot färbt. Diese Zellen sind also offenbar imstande, Schleim zu bilden, wobei sie wahrscheinlich zugrunde gehen, denn ihr Kern ist meistens sehr klein und pyknotisch. Die auskleidende endothelähnliche Zellschicht wird also öfter von schleimabsondernden Zellen gebildet, die sich durch den Druck des Cysteninhaltes meistens abgeplattet haben.

In die Cysten ragen häufig zottenartige bindegewebige Vorsprünge und Septen, die zum Teil wohl Überreste von eingerissenen Scheidewänden darstellen. Die Form der Cysten wird dadurch zum Teil recht unregelmäßig, bei den größeren wiegt freilich die kugelige oder Eiform vor, während die kleineren sehr oft verästelte Spalten darstellen oder Buchten besitzen. Die Cystenwand besteht aus größtenteils straffem, bald mehr, bald weniger zellreichem Bindegewebe. In ihrer Umgebung oder weiter entfernt davon liegen im Bindegewebe kleinere und größere Herde von Schleimgewebe mit zum Teil sternförmigen, zum Teil rundlichen Zellen mit vakuolärem hellem Protoplasma und ziemlich hellem Kern. Mit Thionin färbt sich dieses Schleimgewebe rot. Ferner sind in ihm oft unregelmäßige Lücken und Spalten, die durch starke Auflockerung und Schleimansammlung zwischen den Zellen entstanden sind. Zwischen solchen kleinen Lücken und den eigentlichen scharf begrenzten Cysten finden sich fließende Übergänge, indem an manchen Stellen Schleimgewebe direkt in der Wand der Cysten liegt und sich gegen das Lumen derselben auffasert.

Im ersten meiner Fälle finden sich ferner hie und da an das Schleimgewebe angrenzend größere Herde oder Züge von protoplasmareichen Zellen mit exzentrisch gelagertem Kern, die zum Teil fast epithelähnlich aussehen, aber nicht einen festen Verband bilden und manchmal auch feine Fortsätze besitzen (Abb. 1 und 2). Wegen der starken Basophilie ihres Protoplasmas und der meist exzentrischen Lage ihres Kernes erinnern sie zum Teil auch an Plasmazellen. Auch *Jastram* scheint solche Zellen gesehen zu haben.

Sehr charakteristisch ist das Aussehen der Gefäße und zwar hauptsächlich der Arterien. Ihre Wand ist fast immer verdickt und oft das Lumen kaum mehr sichtbar. Die Intima ist nicht verbreitert, dagegen

die Media, seltener die Adventitia sehr dick. Die Gefäße sind ziemlich zahlreich, ebenso finden sich ziemlich viele kleine Nervenbündel. Um vereinzelte Gefäße liegen kleinste Lymphzellenansammlungen, hingegen ist nirgends eine Spur von stärkeren entzündlichen Veränderungen zu finden. Allerdings sind in meinem 1. und 2. Fall am Rande einzelner Hohlräume einige unregelmäßige Balken von hyalinem Fibrin vorhanden, jedoch fehlen darin Leukocyten vollkommen, so daß also die Exsudation jedenfalls nicht bedeutend gewesen sein kann. Auch die Wand einzelner Gefäßspalten zeigt eine Einlagerung von Fibrin, wobei aber Exsudatzellen ebenfalls vollständig fehlen. Zuweilen sind im Bindegewebe kleine Inseln von Fettgewebe eingelagert.

In einigen Fällen wurde auch der der Geschwulst anliegende Teil des *Meniscus* untersucht. Dabei zeigte sich meistens schleimige Degeneration (1. und 3. Fall von *Pelizaeus*, 1. und 2. Fall von *Phemister*, 1. und 2. Fall von *Jean*, Fall von *Schmidt*), einmal jedoch Nekrose des Knorpels (*Zadek* und *Jaffe*). Im 2. meiner Fälle war auch an einzelnen Stellen eine leichte Auflockerung des *Meniscus* durch Schleim zu sehen, jedoch war diese Veränderung nur in sehr geringem Umfang vorhanden und stand jedenfalls in keinem Zusammenhang mit der Cystenbildung in der Umgebung des *Meniscus*. Nach *Tobler* soll eine solche schleimige Degeneration schon vom 16. Lebensjahr in sonst normalen *Menisci* vorkommen. In meinem 3. Fall war der *Meniscus* ganz normal.

Entstehung der Meniscuscysten: Die von *Jean* geäußerte Vermutung, daß die Cysten durch Degeneration des *Meniscusknorpels* entstehen, kann wohl ohne weiteres abgelehnt werden, da die Cysten ja außerhalb des *Meniscus* liegen und nur bindegewebig mit ihm verbunden sind. Außerdem kann der *Meniscus*, wie mein 3. Fall zeigt, ganz normal sein und die geringe schleimige Auflockerung, die in anderen Fällen gefunden wurde, genügt jedenfalls nicht zur Cystenbildung, da sie auch ohne eine solche in den *Menisken* häufig angetroffen wird.

Bei der makroskopischen und mikroskopischen Betrachtung der *Meniscuscysten* fällt die *ausgesprochene Ähnlichkeit mit den als Ganglien bezeichneten Gebilden* auf, die schon von *Phemister* betont wird. Denn diese sind ebenfalls schleimhaltige, cystische Gebilde mit verschiedenen großen, glattwandigen Hohlräumen. Sie besitzen keine Endothelauskleidung, ferner weist das Bindegewebe an zahlreichen Stellen schleimige Degeneration auf. Ich gebe daher eine kurze Übersicht über die verschiedenen Theorien der Entstehungsweise der Ganglien.

Die älteste Theorie ist die sog. „Bruchtheorie“. Nach dieser ist zur Entstehung der Ganglien einerseits ein Bruch der Sehnenscheide notwendig, andererseits eine teilweise Ausbuchtung der Sehnenscheiden- oder Gelenksynovialis. Diese Vorstellung führte zu dem Begriff „Ganglion herniosum“, wobei *Hueter* noch eine Unterscheidung zwischen arthrogenem und tendogenem Ganglion machte. Eine solche Ausstülpung ist

überhaupt nie gefunden worden. Unhaltbar wie diese ist auch die Retentionstheorie. Gewisse Hohlräume im Bindegewebe sollen durch abgesonderte Synovia zu Cysten erweitert werden. Solche Hohlräume sollen nach *Gosselin* von Ausbuchtungen der Gelenke, sog. „Cryptes synoviales“, ihren Ausgang nehmen und durch Verschuß ihrer Ausmündungen zu isolierten Cysten werden. *Ledderhose* bezeichnet die Ganglien als Cystome, echte Geschwülste, die durch gallertige kolloide Entartung des Bindegewebes entstehen. Die vasculäre Theorie von *Ritschl* und *Thorn* stützte sich auf die Gefäßveränderungen, d. h. auf die starke Verdickung der Gefäßwände. Diese Theorie ist ebenfalls zu verwerfen, da gerade die Gefäße der normalen Gelenkkapsel sehr häufig dicke Wände haben, wie dies auch *Ishido* in seinen Untersuchungen gezeigt hat und ich bestätigen kann. Ebenso unzutreffend ist die Theorie über den infektiösen Ursprung der Ganglien. *Phemister* und *Jean* legten von Cysteninhalten und Gewebsteilchen Kulturen an, die stets ein negatives Resultat ergaben. Darüber muß man sich nicht wundern, fehlen doch fast in allen Schnitten jegliche Entzündungserscheinungen.

Die neueste Theorie ist die „Arthromtheorie“ von *Floderus*, *Hertel* und *Küttner*. Diese Forscher vertreten die Ansicht, daß Ganglien Geschwülste sind, die aus Keimen von arthrogenem Gewebe, das bei der Entwicklung der Gelenke nicht verbraucht worden ist, stammen. *Küttner* sieht in der Ganglionbildung ein Analogon zu der Synoviabildung bei physiologischen Gelenkspalt- und Hohlraumbildungen, weil ältere Ganglien Ähnlichkeit mit dem Bau einer Gelenkkapsel haben, d. h. ebenfalls eine deutliche Gewebsschichtung erkennen lassen, die innere synoviale und die äußere fibröse Wandschicht.

v. Albertini endlich bezeichnet die Ganglien nicht als echte Geschwülste, sondern als Fehl- oder Überschußbildungen.

Um zu der Arthromtheorie Stellung zu nehmen, müssen wir zuerst die Frage der Gelenkbildung erörtern. Nach *Keibel* und *Mall* differenzieren sich bei einer Diarthrose aus dem dichten Blastemgewebe, das die zwei knorpeligen Skeletteile verbindet, die Gelenkhöhle, die Synovialmembran und die für das betreffende Gelenk charakteristischen Bänder. Aus der intermediären Zone, die zwischen den Knorpelanlagen liegt, entwickeln sich beim Kniegelenk die Menisci. Was die Gelenkhöhle betrifft, so ist sie das Ergebnis einer schleimigen Einschmelzung eines ganzen Zellgebietes des Blastemgewebes (*Branca*).

In unserem Fall 1 sind nun einige Herde von runden oder eiförmigen protoplasmareichen Zellen mit exzentrisch gelagertem Kern vorhanden, die sehr stark an ein Blastem erinnern (Abb. 1 und 2). Diese Zellen sind sehr wahrscheinlich jugendliche Zellen, da ihr Protoplasma noch eine sehr starke Basophilie aufweist. Die Herde werden zum Teil von Schleimgewebe umgeben, zum Teil grenzen sie an unregelmäßige buchtige Höhlen. Es liegt nahe, diese Herde als Blastemgewebe anzusprechen.

Aus demselben würden also nach vorausgegangener schleimiger Degeneration Höhlen entstehen und schließlich die Bilder, wie wir sie in jedem beschriebenen Fall von Meniscuscysten vorfinden. Merkwürdig ist, daß dieses Blastemgewebe sich nur in einem unserer 4 Fälle vorfindet. Dies kann darauf beruhen, daß die Geschwulst des 1. Falles noch sehr klein war und erst seit kurzer Zeit bestand. Bei den drei anderen größeren und länger bestehenden kann die schleimige Degeneration des Blastemgewebes schon so weit vorgeschritten sein, daß keine Zellen mehr übrig sind, die nicht schon der schleimigen Entartung anheim gefallen wären. Es muß angenommen werden, daß bei der schleimigen Entartung dieser Zellherde die Ansammlung von Schleim immer weiter fortschreitet und die Zellen schließlich ganz zugrunde gehen, so daß der Inhalt der so entstandenen Hohlräume nur aus Schleim besteht und die Wand von dem anliegenden Bindegewebe gebildet wird.

Was nun den *Endothelbelag* betrifft, so wird er, wie ich schon erwähnt habe, in den meisten Meniscuscysten vermißt und dasselbe gilt für die übrigen Ganglien. Immerhin ist nicht einzusehen, warum sich nicht auch hier wie bei der normalen Gelenkbildung ein Endothelbelag ausdifferenzieren sollte, so wie ich ihn an einer Stelle in meinem 4. Fall gesehen habe. Wir stoßen hier auf die starke Meinungsverschiedenheit über die Natur des Deckzellbelages an der Membrana synovialis der Gelenke. Die meisten Forscher, unter anderen *Hagen-Torn*, *Franceschini*, *Hammar*, *Szymonowicz* bestreiten eine Endothelschicht. Sie sei nur Bindegewebe, das morphologisch durch Druck und Bewegung verändert und so zu einer Oberfläche geworden sei (*Magnus*). Nach *Magnus* ist dieser Punkt ein Streit ums Wort, dem man am besten aus dem Wege geht, indem man statt Endothel „Intima“ sagt, welcher Begriff nichts vorwegnehme. Diese Bezeichnung hat sich aber nicht einbürgern können. *Hagen-Torn* schreibt über diese Frage:

„Die Zellreihen bilden keine kontinuierliche Schicht, sondern sie sind ganz ohne irgendwelche Ordnung in eine feinkörnige, verfilzt-faserige Schicht der Synovialis eingestreut, hie und da in größeren Mengen zusammengehäuft, auf kurzen Strecken in einer oder zwei Reihen angeordnet, ohne genauer zu bestimmende Gesetzmäßigkeit. Es liegen hier einfache freie Bindegewebsflächen vor, an denen überall die bindegewebige Grundsubstanz frei zutage tritt, deren eingelagerte Zellen selten die Oberfläche erreichen. Wahrscheinlich ist hier die Grundsubstanz, namentlich an den einem größeren Druck ausgesetzten Flächen, festerer Art als sonst im lockeren Bindegewebe und nähert sich mehr der des Knorpels, in welche sie auch kontinuierlich übergeht.“

Schaffer erwähnt in seinem Lehrbuch der Histologie ausdrücklich ein Endothel. In dem *Stöhrschen* Lehrbuch der Histologie wird von Epithel(Endothel-)lagen gesprochen, die in 3—4facher Schicht die Innenfläche der Gelenke bedecken sollen. Mag man nun die Deckzellen der Synovialmembran als selbständiges Endothel gelten lassen oder sie nur als modifizierte Bindegewebszellen auffassen, so ist doch sicher, daß sie

sich aus dem gleichen mesenchymalen Blastem herleiten, aus welchem die übrigen Bestandteile der Gelenkkapsel hervorgehen. Und da für die Ganglien, wie wir gesehen haben, das Ausgangsmaterial jedenfalls dasselbe ist, so läßt sich nicht abstreiten, daß auch in ihnen hie und da endothelähnliche Zellbeläge auftreten können.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß *Ganglien aus Blastengewebe, das bei der Gelenkbildung nicht verbraucht worden ist und paraartikulär liegen geblieben ist, entstehen*. Bei der Entwicklung der Geschwulst ahmt dieses Blastengewebe die Synoviabildung bei physiologischer Gelenkspaltbildung nach. Die Meniscusganglien stellen, in Übereinstimmung mit *v. Albertini*, keine echten Geschwülste dar, sondern sind Fehlbildungen, entstanden durch Weiterentwicklung unverbraucht liegen gebliebener Keime. Schon *Ollerenshaw* ist für eine angeborene Entstehung eingetreten. Für die Auffassung, daß die Meniscusganglien Fehlbildungen auf angeborener Grundlage sind, möchte ich auch noch die Tatsache ins Feld führen, daß sie hie und da symmetrisch an beiden Kniegelenken beobachtet worden sind (1. Fall und 4. Fall von *Mayer*, ferner mein 3. Fall), weshalb *Mayer* eine Konstitutionsanomalie angenommen hat.

Was ist das auslösende Moment dieser Cystenbildung? Auffällig ist, daß in mehreren Krankengeschichten ein Trauma angegeben wird, an das sich nach einigen Tagen oder Wochen Schmerzen und das Auftreten einer Geschwulst anschlossen. Hier scheint es als das Wahrscheinlichste, daß das Trauma den Anstoß zu der Cystenbildung gab, indem ruhendes Blastengewebe zunächst zur Wucherung und dann vielleicht zu weiterer Differenzierung in Schleimgewebe angeregt wurde. Der genauere Mechanismus dieser Wachstumsauslösung ist uns allerdings unbekannt. Man kann hier nach dem *Weigertschen* Prinzip an eine primäre Schädigung (Quetschung) denken. Doch spricht das Fehlen von Hämosiderin in den Geschwülsten nicht gerade für diese Anschauung. *Allison* und *O'Connor* führen die auslösende Wirkung des Traumas auf eine schwere Störung in der Blutversorgung zurück. Wie steht es aber bei den Fällen, wo ein Trauma ausdrücklich bestritten wird? Hier müssen wir annehmen, daß schon ein viel geringerer Reiz, der dem Kranken nicht einmal bewußt wird, genügt, das ruhende Blastem zur Umbildung in Schleimgewebe zu bringen.

Die Fragen, warum häufiger das männliche Geschlecht und warum öfter der seitliche Meniscus erkrankt, stehen noch offen. Die erstere läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß Männer einem Trauma häufiger ausgesetzt sind als Frauen.

Zum Schluß möchte ich noch auf meinen dritten Fall kurz eingehen, der durch das *gleichzeitige Vorkommen einer Meniscuscyste und einer gutartigen xanthomatösen Riesenzellengeschwulst* noch einige Beachtung verdient. Diese liegt an der Oberfläche der Cyste als eine kugelige, leicht lappige, 1 cm im Durchmesser messende gelbliche Geschwulst, die

sowohl Hämosiderin wie auch reichliche Mengen von Cholesterinestern enthält. Die Geschwulst besitzt die größte Ähnlichkeit mit den gutartigen Riesenzellengeschwülsten, wie sie ganz besonders an den Sehnencheiden, in der Haut, in den Knochen und in der Synovialis der Gelenke auftreten. Zum ersten Male hat *Züllig* eine xanthomatöse Riesenzellengeschwulst der Kniegelenkkapsel beschrieben. Eine ausführliche Darstellung dieser Bildungen findet sich in der Arbeit von *Wegelin* „Über falsche und echte Tumoren der Kniegelenkkapsel“. Ein weiterer Fall eines hämosiderinhaltigen Riesenzellensarkoms der Kniegelenkkapsel wird von *Largiadèr* beschrieben. Von *Tobler* ist auch ein Fall von xanthomatösem hämosiderinhaltiger Riesenzellengeschwulst am medialen Meniscus gesehen worden.

Über die gutartigen Riesenzellengeschwülste unterrichtet am besten die Arbeit von *v. Albertini*. Er reiht diese Geschwülste in die Gruppe der dysontogenetischen Neubildungen ein. Es sind dies Geschwülste, die durch das Liegenbleiben unverbrauchter Zellen, die später die Entwicklung nachholen, entstanden sind. Einige Forscher, so unter anderen *Hedinger*, *Koerner*, bezeichnen die Xanthome als Sarkome, *Wustmann* jedoch als Granulome, hervorgerufen durch ein im Übermaß gebildetes Stoffwechselprodukt. Sicher aber hat *v. Albertini* darin recht, daß er die xanthomatösen Erscheinungen als sekundärer Natur ansieht, wobei die Cholesterinesterablagerung durch örtliche Lymph- oder Blutstauung bedingt wird. In unserem Fall steht eine solche Stauung, hervorgerufen durch die Cyste, außer Zweifel. Eine Bedeutung kommt ferner der Hypercholesterinämie zu, indem sie den Vorgang zu begünstigen, jedoch nicht auszulösen vermag. Eine geringe Rolle spielt auch das Trauma, das vielleicht eine Gewebswucherung auszulösen vermag. In unserem Falle wurde in bezug auf die Hypercholesterinämie und das Trauma folgendes festgestellt: 1. Das Blut der Patientin enthält 200 mg-% Cholesterin (normal 160—180 mg-%, Angabe nach *Pincussen* „Mikromethodik“ 1928). 2. Ein Trauma wird auf das Bestimmteste abgelehnt. So erscheint also die Bildung dieser Geschwulst wohl am ehesten als Folge der Stoffwechselstörung, die zur Ablagerung von Cholesterinestern in einen Teil des Meniscusganglions geführt hat, in dem wahrscheinlich die Lymph- und Blutstauung am stärksten waren. Die stärkere Bindegewebswucherung und Riesenzellbildung ist dann wahrscheinlich erst sekundär als Folge auf die Cholesterinesterablagerung aufzufassen, und die reichlichen Mengen von Hämosiderin deuten auf eine stattgehabte Blutung hin. So bin ich also der Meinung, daß diese Riesenzellengeschwulst als reaktive Bildung in dem Hamartom des periartikulären Ganglions entstanden ist, jedoch kaum als selbständige echte Geschwulst gelten kann.

Zusammenfassung.

1. Meniscuscysten am Knie sitzen lateral oder medial von der Gelenkspalte. Der laterale Meniscus wird fünfmal häufiger befallen als der

mediale. Sehr selten erkranken beide Kniegelenke. Die Cysten sind am deutlichsten bei der Streckung des Knies zu tasten, während sie bei der Beugung verschwinden und in das Gelenk hineinrutschen. Das männliche Geschlecht wird häufiger von der Krankheit betroffen.

2. Makroskopisch handelt es sich um Neubildungen von verschiedener Größe, die an der Außenseite des Meniscus liegen. Auf dem Querschnitt zeigen sie zahlreiche kleinere und größere, rundliche oder eiförmige Cysten, verästelte Spalten und Buchten, die alle mit einer schleimigen gallertigen Flüssigkeit gefüllt sind. Die Hohlräume sind oft nur durch dünne bindegewebige Scheidewände voneinander getrennt. Im umliegenden Bindegewebe liegen kleine schleimige durchscheinende Herde.

3. Mikroskopisch bieten die Meniscuscysten dasselbe Bild wie die im Schrifttum beschriebenen Fälle von Ganglien. Die rundlichen oder eiförmigen, bald mehr spaltförmigen Hohlräume liegen in einem mehr oder weniger straffen kollagenen Bindegewebe. Die Cysten werden hier und da von platten, oft in 3—4 Schichten liegenden Zellen ausgekleidet, die manchmal einen zusammenhängenden endothelähnlichen Belag bilden. In die Cysten ragen zuweilen zottenartige bindegewebige Vorsprünge. In der Umgebung der Cysten finden sich größere und kleinere Herde von Schleimgewebe mit Sternzellen oder mehr rundlichen Zellen mit vakuolärem Zelleib, ferner sind in einzelnen Fällen Herde von rundlichen Zellen mit dunkelm basophilem Protoplasma vorhanden, die an das embryonale Blastem der Gelenke erinnern.

4. Meniscuscysten nehmen ihren Ursprung von Blastemgewebe, das paraartikulär gelagert ist, auf einen Reiz zu wuchern beginnt, sich in Schleimgewebe umbildet und später zur Höhlenbildung führt. Wir sehen in diesem Vorgang ein Analogon zur physiologischen Gelenkspalt- und Höhlenbildung. Die Meniscuscysten sind keine echten Geschwülste, sondern Fehl- oder Überschußbildungen (*v. Albertini*).

5. In einem meiner Fälle war die Cystenbildung mit einer gutartigen xanthomatösen Riesenzellengeschwulst vereinigt, die ihrer Natur nach eher als Granulom denn als echtes Gewächs aufzufassen ist. Die Cholesterinesterablagerung ist in diesem Falle durch eine Hypercholesterinämie und durch örtliche Blut- und Lymphstauung zu erklären.

6. Die Behandlung besteht in der teilweisen oder vollständigen Herausnahme des Meniscus mit der ihm anliegenden Geschwulst.

Schrifttum.

Albertini, A. v.: Spezielle Pathologie der Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 9, 1. Teil. Berlin 1929. — Gutartige Riesenzellengeschwülste. Eine vergleichend histologische Untersuchung. Leipzig 1928. — *Allison, N. u. O'Connor*: Cysts of the semilunar cartilages. Surg. gyn. a. obst. 1926, 42. — *Appleton*.

Nutter and Clarence L. Blew: Cyst of the external semilunar cartilage of the knee. Canad. med. Assoc. J. **1927**, 39. — *Branca*: Précis d'histologie. Paris 1921. — *Campbell and Mitchell*: Semilunar cartilage cysts. Amer. J. Surg. **1929**, Nr 3. — *Ebner*: Ein Fall von Ganglion am Kniegelenkmeniscus. Münch. med. Wschr. **1904**, Nr 39. — *Edington, G. H.*: Cystic changes in ext. semilunar cartilage of knee. Glasgow Med. J. **107** (1927). — *Floderus*: Zit. nach Ref. *Küttner u. Hertel*. — *Franceschini, P.*: Ricerche istologiche sulle membrane sinoviali. Monit. zool. ital. **1928**. — *Gosselin*: Zit. nach Ref. *Küttner u. Hertel*. — *Hagen-Torn*: Entwicklung und Bau der Synovialmembranen. Arch. mikrosk. Anat. **21** (1882). — *Hammar*: Über den feineren Bau der Gelenke. Arch. mikrosk. Anat. **43** (1894). — *Hammer*: Ein Fall von Kniegelenkganglion. Bruns' Beitr. klin. Chir. **118**, **1920**. — *Hedinger*: Zur Frage der sog. Myelome der Sehnenscheiden. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Münster 1912. Zbl. Path. **23** (1912). — *Heusser*: Über Ganglien des Meniscus. Schweiz. med. Wschr. **1928**, Nr 6. — *Hueter*: Zur Histologie der Gelenkflächen und Gelenkkapseln. Virchows Arch. **36** (1866). — *Jastram*: Beitrag zur Genese und zum Bau der Ganglien des Kniegelenks. Dtsch. Z. Chir. **157** (1920). — *Jean*: Kystes du cartilage semilunaire externe du genou. Bull. Soc. Chir. **1924**. — *Ishido*: Über den Kniegelenkmeniscus. Virchows Arch. **244** (1923). — *Keibel u. Mall*: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1910. — *Kleinberg, S.*: Cyst of the external semilunar cartilage with report of a case. J. Bone Surg. **9**, Nr 2 (1927). — *Körner*: Über ein cystisches Xanthom der Kniegegend. Virchows Arch. **253** (1924). — *Kroiß*: Die Verletzung der Kniegelenkszwischenknorpel und ihrer Verbindungen. Bruns' Beitr. klin. Chir. **66** (1910). — *Küttner u. Hertel*: Die Lehre von den Ganglien. Erg. Chir. **18** (1925). — *Largiadèr*: Ein primäres Sarkom der Kniegelenkkapsel unter dem Bilde des freien Gelenkkörpers. Arch. klin. Chir. **132** (1924). — *Ledderhose*: Die Ätiologie der karpalen Ganglien. Dtsch. Z. Chir. **37** (1893). — *Magnus*: Über die Resorptionswege aus serösen und synovialen Höhlen. Dtsch. Z. Chir. **182** (1923). — *Majer*: Über 6 Ganglien des lateralen und 3 Ganglien des medialen Meniscus des Kniegelenks. Zbl. Chir. **54**, Nr 22 (1927). — *Mouchet, A. u. L. Tavernier*: Pathologie des ménisques du genou. Gaz. Hôp. **1926**. — *Ollerenshaw*: The development of cysts in connection with the external semilunar cartilage of the knee-joint. Brit. J. Surg. **8** (1921). — *Pelizaeus*: Zwei Fälle von Ganglion des äußeren und ein Fall von Ganglion des inneren Meniscus. Dtsch. Z. Chir. **37** (1926). — *Phemister*: Cysts of the external semilunar cartilage of the knee. J. amer. med. Assoc. **80**, Nr 9 (1923). — *Riedel*: Seltene Ganglien. Dtsch. Z. Chir. **132** (1915). — *Ritschl*: Beitrag zur Pathogenese der Ganglien. Beitr. klin. Chir. **14** (1895). — *Schaffer*: Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. — *Schmidt*: Ein Fall von Ganglion am Kniegelenksmeniscus. Münch. med. Wschr. **1906**, Nr 29. — *Scymonowicz*: Lehrbuch der Histologie und Histogenese. Leipzig 1924. — *Stöhr*: Lehrbuch der Histologie. Jena 1928. — *Thorn*: Über die Entstehung der Ganglien. Arch. klin. Chir. **52** (1896). — *Tobler*: Zur Kenntnis der Meniscustumoren. Bruns' Beitr. klin. Chir. **140**, 1927. — Makroskopische und histologische Befunde am Kniegelenksmeniscus in verschiedenen Lebensaltern. Schweiz. med. Wschr. **1929**, Nr 50. — *Tubiasz*: Klinisches und Histologisches über Meniscusverletzungen. Diss. Jena 1913. — *Wegelin*: Über falsche und echte Tumoren der Kniegelenkkapsel. Schweiz. med. Wschr. **1928**, Nr 29. — *Wustmann*: Beiträge zur Frage der xanthomatösen Riesenzellneubildungen. Dtsch. Z. Chir. **192** (1925). — *Zadek u. Jaffe*: Cysts of semilunar cartilages of knee. Arch. Surg. **15** (1927). — *Züllig*: Tumoren der Kniegelenkkapsel. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1917**, Nr 41.

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Universität in Prag
[Vorstand: Prof. Dr. *Anton Ghon*.])

Zu Berblingers „Antwort auf die Bemerkung von E. J. Kraus im 276. Band diese Archivs Seite 820 ff.“

Von
E. J. Kraus.

(Eingegangen am 6. Oktober 1930.)

Der letzte Absatz in *Berblingers* Erwiderung auf S. 876 veranlaßt mich, in der Frage der Basophilenvermehrung in der menschlichen Hypophyse nochmals das Wort zu ergreifen.

In diesem Absatz schreibt *Berblinger*, daß die Meinungsverschiedenheit zwischen ihm und mir darum geht, ob die auffallende Zunahme der Basophilen bei den „Nierenkrankheiten genannter Art“ (gemeint sind die chronische Glomerulonephritis, die entzündliche Schrumpfniere und die genuine Schrumpfniere) vom Konstitutionstypus abhängig ist oder nicht. Nach *Berblingers* bisherigen Untersuchungen ist sie davon unabhängig.

Aus dieser Bemerkung muß geschlossen werden, daß ich für die Basophilenvermehrung bei allen diesen Nierenerkrankungen schlechtweg den Konstitutionstypus verantwortlich mache, während ich in meiner Arbeit von der chronischen Nephritis und sekundären Schrumpfniere, die bekanntlich an keinen der hier in Frage stehenden Konstitutionstypus des Menschen gebunden ist, *ausdrücklich sage, daß hier die Basophilenvermehrung offenbar unabhängig vom Konstitutionstypus zustande kommt.*

Zur Bekräftigung meiner Worte führe ich die genannte Stelle in meiner Arbeit mit *O. Traube* auf S. 326, Bd. 286 dieses Archivs an, in der es heißt:

„Zusammenfassend stellen wir fest, daß sich besonders große Mengen von BZ erstens bei gesunden, starken, muskulösen und gut genährten Menschen von hypersthenischem Konstitutionstypus nachweisen lassen,

dann bei Erkrankungen, die in der Regel oder wenigstens sehr häufig bei diesem Typus von Menschen vorkommen, wie konstitutionelle Fettsucht, essentieller Hochdruck, Gefäßsklerose, genuine Schrumpfnieren, progressive Paralyse und bis zu einem gewissen Grade Mesaortitis luetica und chronischer Alkoholismus und endlich — *offenbar unabhängig vom Konstitutionstypus — bei Menschen mit chronischer Nephritis bzw. sekundärer Schrumpfnieren*¹.“

Dies zur Richtigstellung und Aufklärung.

¹ Im Original ist der ganze Absatz gesperrt gedruckt.