

(Aus dem Laboratorium für Pathomorphologie [Vorstand: Prof. *K. F. Jelenewsky*]
des Ukrainischen Staatlichen Institutes für Pathologie und Hygiene der Arbeit
[Direktor: Prof. Dr. med. *E. M. Kagan*], Charkow.)

Die Pathologie des Staubes.

I. Mitteilung.

Tuberkuloseinfektion und Gewebsreaktion bei Einführung von Staub in Kollodiumsäckchen.

Von

I. M. Peissachowitsch und E. S. Gottlieb.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Juli 1930.)

Die giftige Wirkung von Staubsorten, die von seiner Löslichkeit in den Flüssigkeiten und Säften des Organismus abhängt, muß für die Charakteristik seiner biologischen Schädlichkeit von Bedeutung sein. Um sie für sich zu bestimmen, ist es notwendig, Versuche anzustellen, die den chemischen Einfluß des Staubes ausschließen lassen. Zu diesem Zwecke führten wir sowohl infizierten als auch gesunden Tieren unter die Haut gepulverte Stoffe in Kollodiumsäckchen ein, parallel damit wurde aber auch Staub ohne Säckchen unter die Haut eingeführt.

Über die Frage nach dem giftigen Einfluß des sich auflösenden Staubes auf die Gewebszellen im Verlauf der Tuberkulose liegen die allerverschiedensten Meinungen vor. Während *Röfle*, *Kahle*, *Holzmann*, *Harms* u. a. beweisen, daß die Kieselsäure ein wesentliches Material der Entwicklung des Organismus darstellt, die Aufrechterhaltung des vitalen Tonus von Säften und Geweben fördert, dem Organismus hilft die Tuberkulose zu bekämpfen, meinen andere Forscher, wie *Jöten* und *Arnoldi*, *Mavrogordato*, *Gye* und *Kettle*, die Kieselsäure sei nicht nur kein Aktivator des Organismus, sondern sie sei ein schädlicher Stoff.

Indem *Gye* und *Purdy* die giftigen Eigenschaften der kolloidalen Kieselsäure durch parenterale Einverleibung an Tieren studierten, fanden sie, daß die wiederholte Einführung dieser Substanz Lebercirrhose, Milzschwellung, interstitielle Nephritis und Schädigungen des Capillarendothels bewirke.

Collis, *Zuckmeyer*, *Roths*, *Scheinin*, *Alessandrini* und *Scola*, die in ihren Forschungen dem Einfluß der Kieselsäure nachgingen, konnten einen günstigen Einfluß von Kieselsäure enthaltendem Staube und namentlich einen solchen gegenüber einem tuberkulösen Organismus nicht bestätigen.

Heffermann, *Patrick* und *Green* erklären die Wirkung des Sol von kolloidalem Silicium durch seine hohe kolloidale Aktivität, was der Ansicht widerspricht, Silicium sei ausschließlich ein Protoplasmagift. Dank seiner großen oberflächlichen

Energie agglutiniert kolloidales Silicium die Blutkörperchen, bringt Eiweißstoffe zur Gerinnung, adsorbiert das Komplement der Seren usw. Die Wirkung von Silicat-kolloid ist nicht spezifisch. Das Hinzufügen von Siliciumsol hindert die Äußerung der baktericiden Wirkung des Blutserums weitgehend (*Cummins*), oder es hält eine starke Vermehrung von Tuberkelbacillen hinten an (*Gye und Kettle*). Dies ist das Ergebnis der starken Adsorptionseigenschaften von kolloidalem Silicium.

Heffermann und Green erklären die schädliche Wirkung des Kieselsäurestaubes auf die Lunge damit, daß dessen Teilchen sich in aktivem kolloidalem Zustande befinden, wenn sie in das Lungenparenchym gelangen. Indem sie durch die Lungenzellen adsorbiert werden, ziehen sie infolge ihrer Hydrophilie Wasser an. Die Zellen quellen auf und somit kommt der sekundäre Einfluß auf die benachbarten Zellen zustande. Ein Teil davon geht ein und versperert die Lymphbahnen. Ein anderer Teil wird infolge der Reizung umgewandelt und es ergibt sich ein örtlicher krankhafter Zustand verschiedenen Grades.

Aus den einander entgegengesetzten Anschauungen bezüglich der Rolle und der Bedeutung von Silicatstauben können wir den einzigen (gegenwärtig vorherrschenden) Schluß ziehen, daß morphologische, strukturelle Eigenschaften der Kieselsäurestaubarten entweder gar keine oder doch nur eine ganz unbedeutende Rolle in der Pathologie der Staubkrankheiten spielen. Kieselsäureverbindungen können entweder für den Körper ein zum Aufbau und die normalen Lebensäußerungen notwendiger Stoff sein, oder als schädlicher Stoff auftreten, der bei Eintritt in den Körper diese oder jene krankhaften Veränderungen bewirkt. Endlich kann Kieselsäure die Lebensvorgänge anregen, ohne unmittelbar auf die Gewebe und Säfte des Organismus einzuwirken. *Senton* hat gezeigt, daß eine in eine Tuberkulosekultur eingeführte Silbermünze das Wachstum derselben aufhält, ohne daß eine chemisch nachweisbare Silberreaktion aufgetreten wäre. Entsprechend können Silicatstaube ohne wahrnehmbare chemische Reaktion in den Lungen das Wachstum von Tuberkulosebacillen in sehr aktiver Weise fördern.

Heffermann und Green liefern eine sehr originelle Erklärung für den Einfluß der Silicatstaube auf die Entstehung eines tuberkulösen Lungenprozesses. Dabei muß bemerkt werden, daß die in die Alveolen gelangenden Staubteilchen nach *Heffermann und Green* im Zustande amorpher Aufschwemmung verweilen. Wie man aber den Zustand der Silicatstaubteilchen im Lungenparenchym auffassen will, jedenfalls wirken sie unmittelbar auf die Tuberkelstäbchen ein in dem Sinne, daß sie sein Wachstum fördern. Durch die Hydrophilie und den darauffolgenden Zerfall des Protoplasma wird ein guter Nährboden geschaffen, in dem Tuberkelbacillen sich gern ansiedeln und vermehren.

Untersuchungsmethodik.

Meerschweinchen wurden in das Unterhautgewebe der seitlichen Bauchabschnitte Kollodiumsäckchen mit verschiedenen Stauben eingenäht. 12—14 Tage nach Heilung der Wunde wurden die Tiere getötet. Ein Teil der Meerschweinchen wurde mit Tuberkulose infiziert (T. H. 1,0, Verdünnung 1:1000) und zwei Wochen nach erfolgter Ansteckung, als die benachbarten Lymphknoten vergrößert waren,

nährte man auch diesen Meerschweinchen Kollodiumsäckchen mit verschiedenen Staubarten ein. Nach weiteren 2 Wochen wurden die Tiere getötet und histologisch untersucht. Zum Vergleich dienten erstens mit Tuberkulose angesteckte Meerschweinchen ohne Säckchen und zweitens nichtinfizierte Meerschweinchen mit Säckchen, die mit physiologischer Kochsalzlösung angefüllt waren und drittens Meerschweinchen, welche mit Tuberkulose infiziert und mit Säckchen voll physiologischer Lösung versehen waren.

Da die Anfertigung von histologischen Schnitten höchst schwierig war, weil man Staub und Silicium zu „schneiden“ hatte, so gingen viele Objekte verloren; deswegen waren wir genötigt, 100 Meerschweinchen zum Versuch zu verwenden. Der in Säckchen eingeführte Staub wurde zuvor zerkleinert, durchgeseibt (Teilchen bis 10 Mikron = 77%) und sterilisiert. In einer Anzahl von Versuchen, da Staub für sich eingenäht wurde, war der Staub nicht so fein gepulvert.

Untersuchungsergebnisse.

In vorliegender Arbeit waren wir bestrebt, den Einfluß der morphologischen Struktur des Staubes auszuschließen. Das Kollodiumsäckchen diente als Membran, die gleichzeitig für das mechanische Trauma ein Hindernis darstellte, gleichzeitig damit war aber den Säften und Flüssigkeiten des Organismus die Möglichkeit geschaffen, durch diese Membran hindurch zu kreisen. Die Löslichkeit von Silicatstaub ist sehr gering, wird aber in einem Milieu mit CO_2 , Alkalien u. dgl. bedeutend gesteigert. Die Löslichkeit hängt auch von der Größe der Staubteilchen ab — je kleiner die Teilchen, desto rascher werden sie aufgelöst. Ein Teil des in den Säckchen enthaltenen Staubes nähert sich seinen Ausmaßen nach den Bruchteilen eines Mikrons. Somit waren alle Bedingungen geschaffen, um die Löslichkeit des Staubes nachzuweisen und die giftige Einwirkung allein zu untersuchen. Nun mußte noch der Einfluß des chirurgischen Eingriffes und des Traumas ausgeschlossen werden. Bei den Vergleichstieren mit eingenähten, mit physiologischer Lösung gefüllten Kollodiumsäckchen, wurde am 2.—3. Tage eine geringe Herdreaktion nachgewiesen, die spurlos verging. Der chirurgische Schnitt heilte per primam und hinterließ bisweilen eine kleine Narbe. Am Schnitt erwies sich das Säckchen zusammengefallen; rings um dasselbe war ein geringfügiges Ödem und eine kleine entzündliche Reaktion vorhanden. Wurde ein Säckchen mit der einen oder anderen Staubart eingenäht, so rechneten wir natürlich mit dem Grade der Reaktion, die beim Einnähen eines Säckchens mit physiologischer Lösung zu beobachten war (s. Tabelle 1, 2 und 3).

Aus den Tabellen erkennen wir, daß die Gewebsreaktion rings um ein Kollodiumsäckchen mit Schamotte dermaßen schwach ausgeprägt ist, daß sie keinen Anlaß bietet, von einer giftigen Wirkung der in diesem Staube gelösten Stoffe zu sprechen. Bei einem mit Tuberkulose infizierten Tiere aber entwickelte sich in der Umgebung des kolloidalen Säckchens ein ausgedehnter Tuberkuloseprozeß mit Bildung von zahlreichen Tuberkeln. Ohne auf die Erklärung der Gründe dieser Erscheinung einzugehen,

Tabelle 1. *Schamotte*.

Nr. des Meer- schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 642.
116	—	13. 4. 28 Scha- motte	—	25. 4. 28	—	Per primam	Trockene Narbe; unbedeutende, ziemlich derbe Bezirke unter der Haut, an Stelle des eingnähten Säckchens. Keine makroskopischen Veränderungen der inneren Organe. Mikroskopische Untersuchung: Das Säckchen liegt dem Unterhautzellgewebe unmittelbar an. Rings um dasselbe schwach ausgeprägte neutrophile Infiltration, die stellenweise bis zu den Muskelschichten reicht. Gefäße etwas überfüllt.

Tabelle 2. *Schamotte (ohne Säckchen)*.

Nr.	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 642.
29	—	22. 12. wurde Staub ohne Säck- chen ein- genäht	—	7. 1. 29	—	Geringe Narben- und Infiltrat- bildung	Geringe Narbenbildung an Stelle des eingnähten Staubes. Innere Organe unverändert. Mikroskopische Untersuchung: Der Schamottestaub liegt in kleinen Anhäufungen frei im Unterhautzellgewebe, teils in der Mitte. Rings um die Staubeilchen und -Schollen ist das Bild einer exsudativen Entzündung stark ausgeprägt; große Mengen von eiweißhaltiger Flüssigkeit, Fibrin, Neutrophile, Erythrocyten, auch Riesenzellen. Um den Herd hat sich junges Bindegewebe gebildet, das den Staubherd abzukapseln versucht.

Tabelle 3. *Schamotte und Tuberkulose*.

Nr.	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 761.
200	15. 1. 29	1. 2. 29	485,0	13	430,0	Per primam ohne Infiltrate	Die benachbarten Lymphknoten der rechten Leistenengegend sind verkäst. Vergrößerung aller Lymphknoten. Milz vergrößert und mit Tuberkeln besät. Viele Tuberkel auch in der Leber. Lungen blaßrosa und mit halb durchsichtigen einzelnen Knötchen besät. Mikroskopische Untersuchung: Starke exsudative Entzündung mit zahlreichen Tuberkeln rings um das gut erhaltene Säckchen. Die Entzündung ist bis zu den Muskelschichten fortgeschritten und hat sie teils ergriffen. Gefäße hyperämisch. In ihrer Umgebung lymphoide Infiltration.

Tabelle 4. *Silicium*.

Nr. des Meer-schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 619.
63	—	21. 3. 29 Sili-cium	—	31. 3. 29	—	Per primam	Der Schnitt heilte per primam. Rings um das Säckchen am Querschnitt eine schmale gelblichgraue Schicht von eiterartigem Aussehen nachweisbar. Keine makroskopischen Veränderungen an den inneren Organen. Mikroskopische Untersuchung. Exsudative Entzündung umgibt das Kollodium-säckchen. Die dem Säckchen unmittelbar anliegende Schicht besteht größtenteils aus Neutrophilen, welche die tieferliegenden Gewebe bis zu den Muskelschichten infiltrieren. Inmitten der das Säckchen umgebenden Zellen sind auch zahlreiche Makrophagen vorhanden.

Tabelle 5. *Silicium und Tuberkulose*.

Obduktionsprotokoll Nr. 772.							
213	15. 1. 29	2. 2. 29	495,0	15. 2. 29	495,0	Per primam. Geringe Infiltrate	Rechts in der Leistengegend tuberkulöser Herd mit käsigen Massen. Benachbarte Lymphknoten hyperplastisch. An der Stelle, wo das Säckchen eingenäht ist, derbes Infiltrat. Mikroskopische Untersuchung. Das Säckchen liegt überall den tiefer gelegenen Geweben an. Rings um das Säckchen ist eine unregelmäßig ausgebildete Zone entzündlicher Infiltration vorhanden, die in einigen Bezirken ziemlich breit ist und sich bis zu den Muskelschichten erstreckt. In anderen Bezirken nimmt diese exsudative Entzündung eine enge Schicht ein. Tuberkel im Infiltrate rings um das Säckchen nicht nachweisbar.

muß bloß festgestellt werden, daß das Bild der Tuberkulose beim Meer-schweinchchen 200 durch seinen schweren Verlauf, die starke Aussaat in allen inneren Organen und käsige Umwandlung der Lymphknoten auffällt. Beim Einnähen von Schamottestaub für sich äußert sich die Gewebsreaktion in Form einer exsudativen Entzündung mit Neigung zur Abkapselung des Herdes in jungem Bindegewebe. Ein derartiges Entzündungsbild bei Einführung von Schamottestaub findet seine Erklärung in der Größe der eingenähten Teilchen und auch in ihrem morphologischen Bau. Dieser Versuch diente uns als Vergleich zu dem

Meerschweinchen mit Tuberkulose und für sich eingeführtem Staube. Dabei ist jedoch festzustellen, daß auch im gegebenen Falle die Reaktion auf die unmittelbare Nähe der groben Staubteilchen beschränkt blieb, ohne tief in die anliegenden Gewebe einzudringen und daß der Herd Neigung zur Abkapselung zeigt, während der Staub frei und innerhalb von Zellen liegen bleibt.

Ein Kollodiumsäckchen mit Silicium (s. Tabellen 4, 5 und 6) rief eine exsudative Gewebsreaktion hervor, die ziemlich tief in die darunterliegenden Gewebe eindrang. Bei infizierten tuberkulösen Tieren bilden sich an der Einnährungsstelle kleine Infiltrate, die bei histologischer Untersuchung von einer Ungleichmäßigkeit der Gewebsreaktion rings um das Säckchen zeugen. Obwohl diese Reaktion von exsudativem Charakter ist, so erscheint sie nicht in allen das Säckchen umgebenden Teilen in gleicher Ausprägung. Beim Vergleich der an infizierten und nichtinfizierten Tieren erzielten Ergebnisse zeigt sich, weder dem Grade noch der Art der Reaktion nach ein Unterschied. Obgleich die Gewebsreaktion rings um die Säckchen exsudativer Natur ist, können wir doch keine Tuberkelfinden. Beim Meerschweinchen 303 war die Gewebsreaktion, ungeachtet der schweren Form der Tuberkulose mit käsiger Nekrose der Lymphknoten, die nämliche, wie bei den anderen Meerschweinchen.

Eine ganz schwache Reaktion rief ein Kollodiumsäckchen mit Sand hervor. Die Reaktion in der Umgebung des Säckchens zeigt im Vergleich zu den Kontrolltieren, daß der Gehalt des Kollodiumsäckchens keine Reizung ausübt. Eine solche träge Reaktion des infizierten Tieres dürfte gewissermaßen von einer Abschwächung der örtlichen Immunität, von einer schwachen Schutzfähigkeit des Organismus zeugen, vergleicht man aber die Reaktion bei infizierten und nichtinfizierten Tieren, so findet man völlige Gleichartigkeit der Reaktion. Auch für sich eingenähter Sand rief in seiner Umgebung nur eine produktive Entzündung mit Wucherung des Bindegewebes hervor (s. Tabellen 7, 8 und 9).

Für sich eingenähter Porzellanstaub rief beträchtliche örtliche Erscheinungen hervor. Wir beobachteten in mittleren Bezirken des Infiltrates, der an Stelle des eingenähten Staubes entstanden war, eine Nekrobiose, in deren Mitte vereinzelte Schollen Porzellanstaub gelagert waren. Dort, wo Teilchen Porzellanstaub vorhanden waren, entstand ein eigenartiger Komplex von Veränderungen, die sich durch einen nekrobiotischen Zentralbezirk, eine Zone entzündlicher Infiltration ringsum und weiter peripherwärts, durch eine bindegewebige Abkapselung des ganzen geschädigten Bezirks kennzeichnete (s. Tabelle 10).

Beim tuberkulösen Meerschweinchen hat die Reaktion rings um die eingenähten Schollen von Porzellanstaub denselben Charakter wie bei dem nichtinfizierten Vergleichstier. Während aber bei nichtinfizierten Tieren die örtliche Reaktion auf Staub Neigung zur Abgrenzung hat, ist bei tuberkulösen Meerschweinchen der geschädigte Bezirk eiterig

Tabelle 6. *Silicium und Tuberkulose.*

Nr. des Meerschweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenaht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 759.
303	15. 1. 29	2. 2. 29	360,0	13. 2. 29	295,0	Geringe Infiltrate, trockene Nähte	Abgemagertes Meerschweinchen. Im rechten Leistengebiet käsige Lymphknoten. Operationsnaht per primam geheilt. Im Unterhautzellgewebe kleine, ziemlich derbe Infiltrate, rechts zahlreicher. Die retroperitonealen und andere Lymphknoten vergrößert. Milz etwa um das Doppelte vergrößert, erscheint körnig und ist mit zahlreichen Tuberkeln besät. Die Leber ebenfalls. Lungen blutarm, flaumig. Die Nieren etwas cyanotisch. Mikroskopische Untersuchung. Das Säckchen von entzündlicher, nicht überall gleich breiten Herden umgeben. In einigen Bezirken ist die Entzündung exsudativ, in anderen von mehr produktiver Art. Stellenweise hat die entzündliche Reaktion die tieferliegenden Gewebe bis zu den Muskelschichten ergriffen. In der Umgebung der Säckchen keine Tuberkel nachzuweisen.

Tabelle 7. *Sand.*

DD	--	23. 3. 29 Sand	—	5. 4. 29	+	Per primam	Obduktionsprotokoll Nr. 626. Trockene Narben. Heilung per primam. Keine makroskopischen Veränderungen der inneren Organe. Mikroskopische Untersuchung. Rings um das Säckchen schwach ausgeprägte entzündliche Reaktion von meist proliferativem Charakter mit einer geringen Anzahl Neutrophile und großen Mononukleären. Die entzündliche Infiltration auf die unmittelbare Umgebung des Säckchens beschränkt, ohne die tiefer liegenden Schichten ergriffen zu haben.

Tabelle 8. *Sand (ohne Säckchen).*

4D	—	23. 1. 28	—	4. 2. 28	—	Per primam. Geringes Infiltrat	Obduktionsprotokoll Nr. 747. Trockene Narben. Keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen der inneren Organe. Mikroskopische Untersuchung: Der Sand liegt im Unterhautgewebe frei, in kleinen Anhäufungen, aber auch intercellular. Die Reaktion rings um diese Staubaanhäufungen bietet das Bild einer produktiven Entzündung mit Bildung von Fibroblasten und Wucherung des Bindegewebes.

Tabelle 9. *Sand und Tuberkulose.*

Nr. des Meer-schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 766.
185	15. 1. 29	1. 2. 29	385,0	15. 2. 29	342,0	Per primam. Geringes Infiltrat	Abmagerung. Trockene Narben. An der Einspritzungsstelle käsiger Herd. Nachbarlymphknoten vergrößert und käsig verändert. Milz vergrößert und mit zahlreichen Tuberkeln besät. In Leber und Lungen vereinzelte Tuberkel. Mikroskopische Untersuchung. Das Säckchen liegt überall den darunter befindlichen Geweben an. Reaktion um das Säckchen schwach ausgeprägt, namentlich auf die unmittelbare Nachbarschaft des Kollodiumsäckchens beschränkt, ohne in das Muskelgewebe einzudringen. Gefäße rings um das Säckchen sind leicht hyperämisch. Keine tuberkulösen Veränderungen

Tabelle 10. *Porzellanstaub (ohne Säckchen).*

—	—	—	—	—	—	—	Obduktionsprotokoll Nr. 689. Keine Veränderungen an den inneren Organen. An dem Orte, wo Staub eingenäht war, ziemlich derbe Knötchen. Mikroskopische Untersuchung: Das an den Schnitten zu palpierende Knötchen stellt ein entzündliches Infiltrat mit zentraler Nekrobiose, wo Schollen Porzellanstaub vorkommen. Rings um dieses entzündliche Infiltrat ist deutlich das Bild einer bindegewebigen proliferativen Entzündung mit Neigung zur Abkapselung des zentralen Infiltrates nachweisbar. An dessen Peripherie kleingleichartige Herde. Im Zentrum Staubschollen, Nekrobiose, entzündliche neutrophile Infiltration, umringt von einer Zone bindegewebiger Wucherung nach Art einer Abkapselung.
---	---	---	---	---	---	---	--

Tabelle 11. *Tuberkulose und Porzellanstaub (ohne Säckchen).*

335	12. 12. 28	22. 12. 28	570,0	7. 1. 29	428,0	Schlechte Narben- bildung. Infiltrate	Obduktionsprotokoll Nr. 741. Meerschweinchen abgemagert. An der Stelle, wo Staub eingenäht wurde, ist eine schlecht heilende Wunde. Lymphknoten vergrößert, teils käsig umgewandelt. In den inneren Organen große tuberkulöse Veränderungen. Mikroskopische Untersuchung. An der Stelle, wo Staub eingenäht wurde, ein eitriges Infiltrat mit Nekrobiose und Schollen Porzellanstaub. In diesem Infiltrat waren keine tuberkulösen Veränderungen nachgewiesen.
-----	---------------	---------------	-------	-------------	-------	--	--

eingeschmolzen und die Operationswunde heilt nur schwer. In einigen Fällen kann auch eine allgemeine tuberkulöse Toxämie eine schlechte Narbenbildung bewirken. Bei dem Meerschweinchen 335 (Tabelle 11) war außer lokalen, durch Porzellanstaub hervorgerufenen Veränderungen auch eine rasch und schwer verlaufende Tuberkulose vorhanden, und alles dies zusammen führte zu einer Abschwächung der Schutzkräfte des Organismus im Bezirk der Staubwirkung.

Die durch Porzellanstaub allein bedingten Schädigungen sind an und für sich schwer, sie bewirken aber keine vorwiegend umschriebene Tuberkulose mit Gewebszerfall am Orte, wo Staub eingenäht war.

Eine ganz andere Reaktion konnten wir beobachten, als wir Porzellanstaub in einem Kollodiumsäckchen einnähten. Obwohl in diesem Falle zum Versuche infizierte Meerschweinchen gebraucht wurden, so wies die Gewebsreaktion rings um das Säckchen dennoch einen entzündlich-produktiven Charakter auf ohne Neigung zur Nekrobiose und ohne Bildung von Tuberkeln um das Säckchen.

Die Gewebsreaktion rings um die Kollodiumsäckchen gibt keinerlei Anlaß, von einem ausgesprochen giftigen Einfluß von löslichen Teilen des Porzellanstaubes und etwaigen chemotoxischen Eigenschaften dieses Staubes in Beziehung auf die Tuberkuloseinfektion zu sprechen (s. Tabellen 11, 12 und 13).

Aus den angeführten Niederschriften sind einige Schlüsse zu ziehen; die erzielten Ergebnisse müssen auch erklärt werden. Die erste Frage, die sich ergibt, bezieht sich auf den Nachweis des Zusammenhanges der erzielten Ergebnisse bei verschiedenen Arten von Silicatstaub.

Für die ganze Gruppe der Silicatstaube ist kennzeichnend, daß die tuberkulösen Veränderungen keine Neigung zu einer Lokalisation rings um die Kollodiumsäckchen aufweisen. Eine Ausnahme hiervon bildet das Meerschweinchen 200 (Tabelle 3), bei dem rings um das Säckchen tuberkulöse Veränderungen nachgewiesen wurden. Es ist anzunehmen, daß die ausgiebige tuberkulöse Schädigung aller inneren Organe, mit käsiger Veränderung des lymphatischen Apparates sich auch in den Bezirk des durch Einnähen des Säckchens verursachten Traumas lokalisieren konnte. Diese Abschwächung der örtlichen Immunität war das Ergebnis der recht rasch fortschreitenden Abschwächung der allgemeinen Immunität, denn die eigentliche, durch Schamotte in Säckchen bedingte Reaktion ist so geringfügig, daß hier keine Rede von einer lokalen Veranlagung zur Tuberkulose sein kann.

In allen übrigen Fällen beobachteten wir rings um die Kollodiumsäckchen keine tuberkulösen Herde. Auch war die Tuberkulose nicht in jenen Infiltraten lokalisiert, welche sich an den Einführungsstellen von Staub für sich ausbildeten.

Hierbei muß man bedenken, daß die Reaktionen auf Staub allein ebenfalls stark abnehmen. Beim Einnähen von Staub lassen sich

Tabelle 12. *Porzellanstaub und Tuberkulose.*

Nr. des Meer- schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingeräht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 767.
399	15. 1. 29	1. 2. 29	470,0	15. 2. 29	468,0	Per primam	Das Meerschweinchen ist abgemagerte Lymphknoten vergrößert. Trocken; Narben. Milz um das vierfache vergrößert und mit Tuberkeln besät. Leber dunkelbraun von zahlreichen einzelnen Tuberkeln besät. In den Lungen Pleuritis adhaesiva. Mikroskopische Untersuchung: Das Säckchen liegt dem benachbarten Gewebe fest an, bildet stellenweise eigenartige Falten. Die entzündliche Infiltration rings um die Säckchen hat meist einen produktiven Charakter und dringt nicht tief ins Gewebe ein, sondern beschränkt sich auf einen engen Gürtel rings um das Säckchen. In den Falten des Säckchens eiweißhaltige Flüssigkeit; Neutrophile und Makrophagen finden sich auch. Keine tuberkulösen Veränderungen rings um das Säckchen.

Tabelle 13. *Porzellanstaub und Tuberkulose.*

Nr.	Infizierung	Wann das Säckchen eingeräht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 771.
51	15. 1. 29	1. 2. 29	468,8	15. 2. 29	380,0	Trockene Narben. Kleine Infiltrate	An der Einspritzungsstelle Herd mit käsigem Zerfall. Nachbarlymphknoten vergrößert und käsig. Milz um das 5—6fache vergrößert und mit Tuberkeln besät. Leber und Lungen enthalten auch vereinzelte Tuberkel. Mikroskopische Untersuchung: In den Falten und Spalten, die sich infolge des nicht festen Anliegens des Säckchens an die tieferen Gewebe gebildet haben, eiweißhaltige ödematöse Flüssigkeit und Zellansammlung: Neurophile, Eosinophile und Makrophagen nachweisbar. Dort, wo das Säckchen eng den Geweben anliegt, ist proliferative Entzündung mit Bildung von bindegewebigen Zellen, geringer Anzahl Neutrophilen und einer geringfügigen Blutüberfüllung vorhanden; keine tuberkulösen Veränderungen rings um das Säckchen.

Veränderungen verschiedenen Grades, von recht beträchtlichen nekro-
biotischen Schädigungen nach Porzellanstaub bis zu einer schwachen
Zellwucherung auf Sand beobachten. Wurde Staub mit groben Teilchen

eingenäht, so beabsichtigten wir dabei die chemische und die physikalische Staubwirkung zu steigern und vielleicht dadurch bei infizierten Tieren eine Herdtuberkulose hervorzurufen. Aber wie wir schon mehrmals bemerkt haben, in keinem Falle gelang es uns, örtliche tuberkulöse Schädigungen aufzufinden.

Gye und *Kettle* führten kolloidale Kieselsäure in das Bindegewebe ein. An Stelle der Infektionen entstand eine Nekrose, und rings um dieselbe bildete sich eine Abgrenzungszone aus faserigem Gewebe aus. Bei Einführung von unlöslichem Siliciumoxyd wurde dieselbe Wirkung erzielt, aber dies erforderte mehr Zeit. Nach einer gewissen Zeitspanne fanden *Gye* und *Kettle* in den Geweben keine Spuren von Silicium mehr, da — wie sie meinten — das ganze Silicium aufgelöst war. Kohle erwies sich wirklich als unlöslicher Stoff, der in den Geweben liegen bleibt ohne eine starke Reaktion hervorzurufen. Als diese Forscher des weiteren ein Kollodiumsäckchen mit unlöslichem Siliciumoxyd einnähten, so bemerkten sie, daß das unlösliche Silicium hydrolysiert wird, die Membran durchdringt und chemisch als lösliches Zellgift wirkt. Nähten diese Forscher zum Vergleich ein anderes Säckchen mit Chlorkalk ein, so konnten sie rings um das Säckchen keine solche entzündliche Reaktion beobachten wie beim Siliciumversuch. Einspritzung von Silicium und Tuberkelbacillen in die eine Seite des Tieres und von Terpentin, Chlorkalk und anderen Stoffen in die andere, zum Vergleich dienende Seite, erlaubten den Forschern festzustellen, daß die Tuberkelbacillen sich dort besonders rasch vermehren, wo ein nekrotischer silikotischer Prozeß entstanden war. Aus diesem Grunde nehmen sie an, daß die Aktivierung des Prozesses und die Vermehrung der Tuberkelbacillen in Anwesenheit von Silicium nachweisbar sind und nicht von den Ausmaßen des Traumas und der nachfolgenden, durch andere Substanzen hervorgerufener Nekrose abhängen.

Im Gegensatz zu diesen Schlußfolgerungen zeugen unsere Versuchsergebnisse an Meerschweinchen nicht von einer bedeutenden Löslichkeit der Silicatstaube oder von einer Neigung der Tuberkuloseinfektion, sich um die Kollodiumsäckchen zu lokalisieren. Offenbar waren nur die tiefgreifenden und schweren Gewebstörungen, welche in einigen Fällen durch Einnähen von Staub allein hervorgerufen waren.

Kohlenstaubarten.

Obwohl Kohlenstaub (Anthrazit, Holzkohle) mechanisch schädigend sind, spitze Form, harte Ränder, eine ungleichmäßige Oberfläche hat, so halten dennoch die meisten Forscher diesen Staub nicht nur für unschädlich, sondern zählen ihn teils zu jenen Staubarten, welche die Tuberkuloseinfektion günstig beeinflussen durch ihre Fähigkeit, die Fibroblasten zu aktivieren und das Wachstum von Narbengewebe zu fördern.

Selter, *Merkel* u. a. ersehen eine äußerst günstige Wirkung von Kohlenstaub auf Tuberkulose, die sie gewissen spezifischen Schutzwirkungen des Kohlenstaubes zuschreiben.

Wedekind weist darauf hin, daß Kohlenstaub den Reticuloendothelialapparat reizt, der nicht allein seine Speicherungsfähigkeit nicht einbüßt, sondern sich noch tätiger an dem Kampfe gegen die Tuberkelbacillen beteiligt, wenn er mit Staubeilchen beladen ist. An und für sich übt Kohle keinen physikalisch-chemischen Einfluß auf die Tuberkelbacillen aus.

Jötten und *Arnoldi* stellen auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen den Steinkohlenstaub an die vierte Stelle seiner Schädlichkeit nach. Das Schrifttum dieser Frage ist umfangreich. Wir führen bloß einige Hinweise einer günstigen Wirkung von Kohlenstaub an. In den letzten Jahren werden jedoch immer öfter Stimmen laut, die einen günstigen Einfluß von Kohlenstaub auf Tuberkulose in Abrede stellen. So hat *Cesa-Bianchi* in Tierversuchen nachgewiesen, daß Kohlenstaub für die Entwicklung einer Tuberkulose den Boden vorbereitet. Nach *Henius* und *Richert* beschleunigt das Einatmen von Kohlenstaub die Entwicklung des Prozesses nach Infizierung mit Tuberkulose.

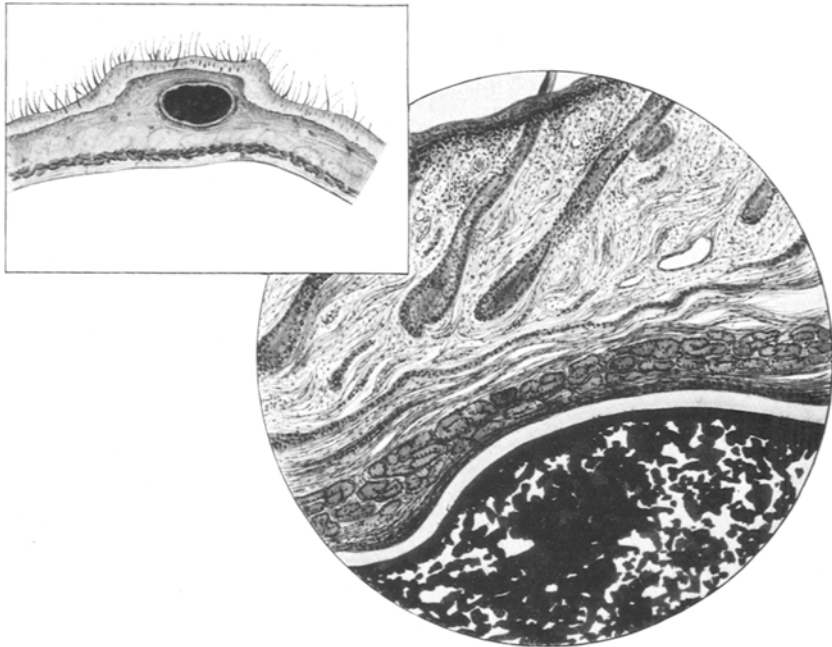


Abb. 1. *Koks*. Schwache entzündliche Reaktion rings um das Säckchen.
Ok. 8, Obj. 10. Zeiss.

Wir untersuchten den Charakter der Gewebsreaktion auf Kohlenstaub nach derselben Methodik, die wir beim Studium der Gewebsreaktionen auf Kieselstaubarten angewandt hatten. In einigen Fällen wurde außer Kollodiumsäckchen die eine oder andere Staubsorte allein eingenäht und diente uns in allen Fällen als anschauliches Vergleichsmaterial.

Die Zellreaktion auf eingenähte Kollodiumsäckchen mit *Koks* war sowohl bei infizierten als auch bei nichtinfizierten Meerschweinchen außerordentlich schwach ausgebildet. Bei den beiden Gruppen von Tieren waren die Reaktionen ihrem Charakter nach von gleichem Typus und unterschieden sich nur wenig, wenn wir aber die Reaktion von Vergleichsmeerschweinchen auf physiologische Kochsalzlösung in Kollo-

Tabelle 14. *Koks.*

Nr. des Meerschweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Gefüttert	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 766.
79	— 28	9. 6. 28	—	25. 6. 28	—	Per primam	An der Stelle wo Koks eingenäht war, geringe Infiltrate. Keine makroskopischen Veränderungen an den inneren Organen. Mikroskopische Untersuchung: Schwache entzündliche Reaktion rings um das Säckchen, das den Geweben ziemlich eng anliegt; hie und da dringt die entzündliche Infiltration auf eine geringe Tiefe und die darunterliegenden Gewebe. Im allgemeinen ist die Entzündung in Form von einigen, wenig zahlreichen Zellen ausgeprägt, die in einer sehr dünnen Schicht den Wandungen des Säckchens anliegen.

Tabelle 15. *Koks.*

D	—	28. 12.	340,0	8. 1.	340,0	Geringe Narben	Obduktionsprotokoll Nr. 748. Kleine Infiltrate an der Stelle, wo Kokstaub eingenäht war. Innere Organe o. B. Mikroskopische Untersuchung: An den Präparaten im Zentrum, im Unterhautzellgewebe eine Anhäufung von Kokstaub rings um diese deutliche produktive Entzündung mit großen Makrophagen. Hier weder nekrobiotische Herde noch Einlagerung neutrophiler Zellen. Längs den Lymphspalten mit Kokstaub beladene Zellen. Die Gefäße blutüberfüllt.
---	---	---------	-------	-------	-------	-------------------	--

Tabelle 16. *Koks und Tuberkulose.*

D2	12. 12.	21. 12.	590,0	8. 1.	540,0	Trockene Narbe, geringe Infiltrate	Obduktionsprotokoll Nr. 742. Meerschweinchen abgemagert. Unterhautfettsschicht fehlt fast ganz. Die der Einspritzungsstelle benachbarten Lymphknoten stark vergrößert und käsig entartet. Ebenso stark die übrigen Lymphknoten, auch die retroperitonealen, vergrößert. Milz ums Mehrfache vergrößert und mit Tuberkeln besät. An der Leber sind auch kleine tuberkulöse Herdchen. Mikroskopische Untersuchung. Das Säckchen liegt dem benachbarten Gewebe eng an. Rings ums Säckchen sind stellenweise kleine Bezirke mit sehr schwacher überwiegend produktiver Entzündung. Tuberkuloseherde fehlen in dem das Säckchen umgebenden Gewebe.
----	---------	---------	-------	-------	-------	---	--

diumsäckchen in Betracht ziehen, so können wir aus der Gegenüberstellung dieser Reaktionen keinen Unterschied erkennen.

Bei Einführung ohne Säckchen liefert Koks eine Reaktion von überwiegend produktivem Charakter, ohne jeglichen exsudativen Erscheinungen oder nekrobiotischen Veränderungen. Somit hatte dieser Staub — gleich, wie er in den Organismus des Versuchstieres eingeführt gewesen war — stets eine sehr schwache reaktive Entzündung hervorgebracht, die an die Reaktion nach parenteraler Einführung von wenig giftigen oder harmlosen Stoffen erinnert (s. Tabellen 14, 15 und 16).

Wird *Anthrazit* in Kollodiumsäckchen normalen und tuberkulösen Tieren eingeführt, so läßt die Gewebsreaktion keinen deutlich ausgeprägten Unterschied erkennen und ist durchweg in allen Fällen von schwach exsudativem Charakter, für sich führt man aber Kohlenstaub allein ein, finden wir, trotz der guten Heilung des Schnittes und des verhältnismäßig geringen Gewichtsverlustes doch eine scharf ausgeprägte exsudative Entzündung mit zahlreichen Tuberkeln, von denen sich ein Teil im Zustand der Nekrose befindet (s. Tabelle 17, 18, 19 und 20).

Die Gewebsreaktion nach Einnähen von Holzkohle in Kollodiumsäckchen weist alle Anzeichen einer exsudativen Entzündung auf und zwar sowohl bei normalen als auch bei infizierten Tieren; tuberkulöse Herdveränderungen sind aber nicht nachzuweisen (s. Tabellen 21 und 22).

Beim Vergleich von Koks-, Anthrazit- und Holzkohlenstaub finden wir Unterschiede in den Reaktionen. Während die Gewebsreaktion auf Koks sehr schwach war und von der Art, wie sie nach Einführung von schwach reizenden Stoffen beobachtet wird, wobei jegliche Toxämie ausbleibt, zeigt die auf Holzkohleneinführung erfolgende Reaktion einen deutlich exsudativen Charakter und ergriff sowohl die umliegenden als auch die weit entfernten Muskelschichten. Der Anthrazitstaub nimmt eine mittlere Stellung ein, falls er in Kollodiumsäckchen eingenäht wird; bei Einführung allein bewirkt er eine exsudative Herdreaktion mit Ansiedlung von Tuberkeln.

Darf man an Hand unserer Befunde von der Löslichkeit der Kohlenstaubarten, von ihrer giftigen Wirkung und der Anlage der das Säckchen umgebenden Gewebe zu einer elektiven Lokalisierung von tuberkulösen Läsionen sprechen? *Lehmann* und die meisten anderen Untersucher leugnen die Löslichkeit von Kohlenstaub. Unsere Ergebnisse in bezug auf Koks und Anthrazit bestätigen diese Ansicht. Die Gewebsreaktion auf Holzkohle trägt aber einen so deutlich exsudativen Charakter, daß hier der Einfluß von löslichen Bestandteilen dieses Staubes angenommen werden muß.

Was die Gewebsreaktion auf Anthrazitstaub für sich anbelangt, so trägt sie alle Merkmale einer Reaktion auf das Trauma, welches durch die großen Staubschollen, die morphologisch aggressiv genug sind,

Tabelle 17. *Anthraxit.*

Nr. des Meer- schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 682.
69	—	9. 6.	—	25. 6.	—	Per primam. Kleine Narbe	An der Stelle, wo eingenäht wurde, kleine Narbe. Keine makroskopischen Veränderungen an den inneren Organen. Mikroskopische Untersuchung. Das Säckchen gut erhalten, enthält Kohle. An einigen Stellen liegt das Säckchen den Geweben eng an. An anderen bildet es Falten. Dort wo das Kollodiumsäckchen gut den Geweben anliegt, ist eine geringe entzündliche Infiltration vorhanden in Form einer engen Schicht, die an einigen Stellen zungenförmig in die Tiefe dringt und die Muskelschichten erreicht. Gefäße blutüberfüllt.

Tabelle 18. *Anthraxit und Tuberkulose.*

Nr.	15. 1.	1. 2.	Gewicht	15. 2.	Gewicht	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 768.
179	29	29	425,0	29	375,0	—	In der Haut, an der Stelle, wo eingenäht wurde, sind derbe Infiltrate zu tasten. Das Meerschweinchen ist abgemagert, die Nachbarlymphknoten vergrößert und käsige. Milz um das Fünffache vergrößert und mit zahlreichen Tuberkelknötchen besät; in den Lungen einzelne Tuberkel. In den übrigen Organen keinerlei makroskopische tuberkulöse Veränderungen nachweisbar. Mikroskopische Untersuchung. Die entzündliche Reaktion rings um das Säckchen ungleichmäßig ausgeprägt, an einigen Stellen ist das darunter liegende Gewebe fast gar nicht reagiert oder es macht sich eine geringfügige produktive Entzündung bemerkbar; an anderen Stellen liegt das Bild einer exsudativen Entzündung vor mit zahlreichen Neutrophilen und anderen Zellen. Dieses Bild einer entzündlichen Infiltration dringt nicht tief in die darunterliegenden Muskeln ein. Rings um das Säckchen keine tuberkulösen Veränderungen.

Tabelle 19. *Anthrazit und Tuberkulose.*

Nr. des Meer- schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 765.
50	15. 1. 29	1. 2. 29	520,0	15. 2. 29	480,0	Per primam. Trockene Narbe	Abmagerung. In der rechten Leisten- gend käsiger Herd. Milz, Leber und und Lungen mit zahlreichen Tuberkeln besät. Mikroskopische Untersuchung: Gut er- haltenes und den tiefer gelegenen Ge- weben eng anhaftendes Kollodiumsäck- chen mit Anthrazit. Rings um das Säckchen ziemlich schwache entzünd- liche Reaktion, die eine schmale Schicht bildet. Dort, wo das Säckchen Falten bildet, ödematöse Auflockerung des Ge- webes mit ziemlich scharf ausgeprägter entzündlicher Infiltration. Gefäße blut- überfüllt. Tuberkel wurden in der Um- gebung des Säckchens nicht nachge- wiesen.

Tabelle 20. *Anthrazit und Tuberkulose (ohne Säckchen).*

Obduktionsprotokoll Nr. 760.							
397	15. 1. 29	2. 2. 29	290,0	15. 2. 29	270,0	Per primam. Geringe Infiltrate	Abmagerung. An der Einspritzungsstelle käsiger Zerfall. Lymphknoten ver- größert. Beträchtliche tuberkulöse Ver- änderungen an den inneren Organen. Mikroskopische Untersuchung: An Stelle wo eingenäht wurde, ist unter der Narbe ein großes Infiltrat, in dessen Zentrum Schollen von Anthrazitstaub liegen, um- geben von zahlreichen Tuberkeln mit Nekrobiose und Riesenzellen. Das ganze Infiltrat ist ein Bezirk mit vielen Tuber- keln in verschiedenen Entwicklungs- stadien; zwischen ihnen liegt frei Kohlen- staub. Stellenweise liegen Schollen intra- cellulär. Rings ums Infiltrat scharf aus- geprägtes Bild einer exsudativen Ent- zündung mit stark blutüberfüllten Ge- fäßen.

Tabelle 21. *Holzkohle.*

Obduktionsprotokoll Nr. 514.							
A	—	19. 3. 28	—	30. 3. 28	—	Per primam	Trockene Narben. Keine makroskopi- schen Alterationen an den inneren Organen. Mikroskopische Untersuchung. Das Bild einer stark exsudativen Entzündung mit vielen Neutrophilen und auch Lymph- zellen. Die Entzündung dringt in das umgebende Bindegewebe ein. Die Ge- fäße sind stark überfüllt; perivasculäre neurophile Infiltration.

Tabelle 23. *Feldspat und Tuberkulose.*

Nr. des Meer- schweinchens	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 762.
397	15. 1. 29	2. 2. 29	41,50	13. 2. 29	380,0	Per primam. Geringe Infiltrate	Abmagerung. An der Einspritzungsstelle käsiger Herd. In Milz, Leber und Lungen zahlreiche Tuberkel. Mikroskopische Untersuchung. Rings um das Säckchen gut ausgeprägtes Bild exsudativer Entzündung, die auch die Muskelschichten ergriffen hat. Ödema- töse Auflockerung der umgebenden Ge- webe und kleine Blutungsherde. Gefäße stark blutüberfüllt. Tuberkel in der Umgebung des Säckchens nicht nach- weisbar.

Tabelle 24. „Gekochter Gips“.

Nr.	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 24.
91	—	12. 4. 28	—	23. 4. 28	—	Geringe Narben	Makroskopisch bieten die inneren Organe keine Alterationen. Mikroskopische Untersuchung. Rings um das Säckchen starkes Ödem und schwach ausgeprägtes Bild exsudativer Entzün- dung mit kleinen Blutergüssen und einer großen Anzahl von Riesenzellen. Die Entzündung ist auf die nächste Um- gebung des Säckchens beschränkt, ohne in die tieferen Gewebe einzudringen.

Tabelle 25. „Gekochter Gips“ und Tuberkulose.

Nr.	Infizierung	Wann das Säckchen eingenäht wurde	Anfangsgewicht	Getötet	Gewicht vor dem Tode	Heilung	Obduktionsprotokoll Nr. 25.
203	15. 1. 29	1. 2. 29	475,0	15. 2. 29	430,0	Per primam	Abmagerung. Käsiges Herd an der Ein- spritzungsstelle. Nachbarlymphknoten vergrößert und käsige. An der Stelle, wo eingenäht war, kleine Infiltrate. Milz und Leber mit Tuberkeln besät. Die übrigen Organe sind makroskopisch frei von Tuberkulose. Mikroskopische Untersuchung. Rings um Säckchen ausgiebiges Ödem mit ver- einzelten Zellen. In den tieferliegenden Gewebe scharf ausgeprägtes Bild ex- sudativer Entzündung mit herdartigen Blutergüssen. Die Entzündung dringt ziemlich tief ein und ergreift die Muskel- schichten. Gefäße stark blutüberfüllt. Tuberkel in der Umgebung des Säckchen nicht nachweisbar.

gesetzt wird. Bei der Betrachtung der Entstehungsursachen der tuberkulösen Läsionen in den Gewebsbezirken rings um Kollodiumsäckchen mit Schamottestaub gingen wir aus den Erwägungen heraus, daß es sich damals um eine ausgiebige allgemeine Tuberkuloseerkrankung im ganzen Organismus handelte, wobei auch die Wunde nicht verschont geblieben war. Im gegebenen Falle ist die Verwundbarkeit des Gewebes durch Anthrazit recht beträchtlich, die örtlichen Schutzkräfte sind abgeschwächt, dazu ist in den inneren Organen auch noch ein großer

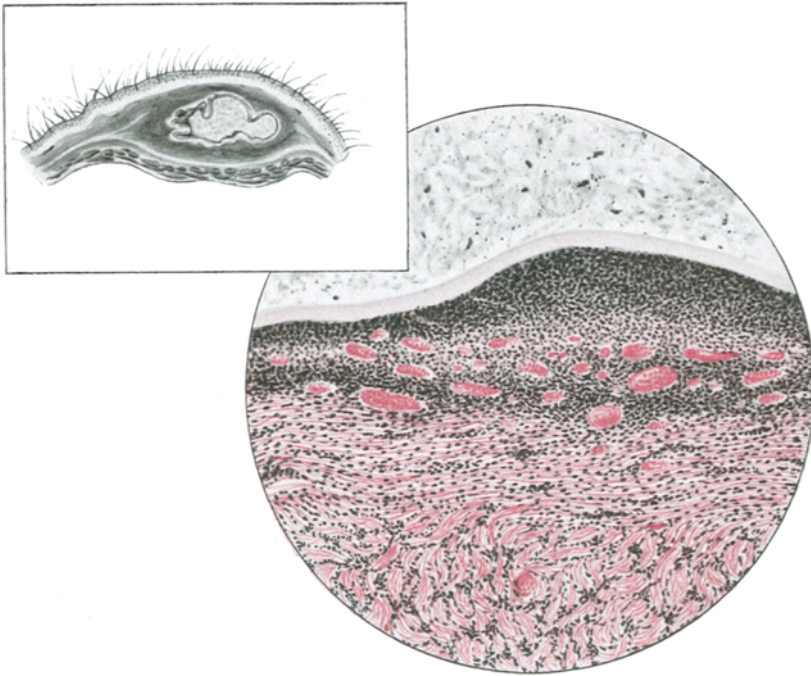


Abb. 2. *Feldspat*. Rings um das Säckchen gut ausgeprägtes Bild einer exsudativen Entzündung die Muskelschichten ergriffen hat. Ok. 9, Obj. 10. Zeiss.

tuberkulöser Prozeß vorhanden, vielleicht stammen daher auch die lokalen tuberkulösen Herde.

Zu weiteren Vergleichen untersuchten wir auch die Gewebsreaktion auf Feldspat und gekochtem Gips in Kollodiumsäckchen und ihre Beziehungen zur Tuberkulose.

Diese Reaktion spricht in mehr oder minder bedeutendem Grade von einem giftigen Einfluß der löslichen Stoffe dieser Staubarten und für gekochten Gips ist das Ödem rings um das Säckchen charakteristisch, das sich infolge der Wasseranziehungskraft des Gipses ausbildet. Tuber-

kulöse Veränderungen fehlten in beiden Fällen in der Umgebung der Säckchen (s. Tabellen 23, 24 und 25).

Übersieht man die erzielten Ergebnisse, so ist sowohl für die verschiedenen Gruppen von Staubarten, als auch für einzelne Sorten Staub ein recht buntes Bild. In einigen Fällen darf man jedoch mit einer gewissen Vorsicht von einer giftigen Einwirkung der löslichen Bestandteile einiger Staubarten auf die umliegenden Gewebe sprechen. In der Umgebung der Säckchen wurden keine tuberkulösen Veränderungen

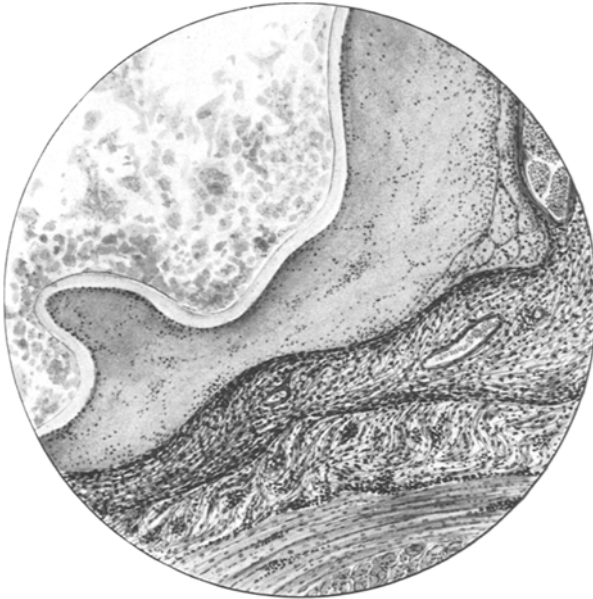


Abb. 3. *Gekochter Gips*. Rings ums Säckchen ausgiebiges Ödem mit vereinzelt Zellelementen. Ok. 8, Obj. 10. Zeiss.

beobachtet, ausgenommen beim Schamottestaub, wobei wir eine Erklärung hierfür in der bösartigen generalisierten Form der Tuberkulose suchen wollen.

Schlussfolgerungen.

1. Die Gewebsreaktion auf Einnähen von Sand, Schamotte und Silicium in Kollodiumsäckchen ist so schwach ausgeprägt, daß man von dem Fehlen eines giftigen Einflusses dieser Staubarten auf die umgebenden Gewebe sprechen kann.

2. Obwohl die Gewebsreaktion rings um den in Säckchen eingeführten Porzellanstaubs stärker ist als die Reaktion auf Sand und Silicium, so darf man doch nicht mit Bestimmtheit giftige Eigenschaften dieses Staubes behaupten.

3. Bei tuberkulösen Tieren mit eingenähtem Silicatstaub in Kollodiumsäckchen war keine elektive Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen in den die Säckchen umgebenden Geweben nachweisbar.

4. Von den verschiedenen Kohlenstaubarten, die in Kollodiumsäckchen in den Organismus eines Tieres eingeführt waren, ist nur beim Holzkohlenstaub eine giftige Wirkung gelöster Teile dieses Staubes anzunehmen. Die durch Anthrazit und Koks bedingte Reaktion ist so geringfügig, daß man diese Staubarten für unlöslich halten muß.

5. Eine Lokalisation tuberkulöser Veränderungen rings um Säckchen mit Kohlenstaub wurde nicht nachgewiesen. Weswegen in der Umgebung frei eingenähten Anthrazitstaubs tuberkulöse Veränderungen auftreten, muß noch weiter untersucht werden.

6. Die Gewebsreaktion auf Feldspat und „gekochten“ Gips weist den Charakter einer exsudativen Entzündung auf.

(Aus dem Laboratorium für Pathomorphologie [Vorstand: Prof. K. F. Jelenewsky]
des Ukrainischen Staatlichen Institutes für Pathologie und Hygiene der Arbeit
[Direktor: Prof. Dr. med. E. M. Kagan], Charkow.)

Die Pathologie des Staubes.

II. Mitteilung.

Pathologie der „Staubherde“.

Von

I. M. Peissachowitsch.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Juli 1930.)

Unsere Untersuchungen über die Beziehungen verschiedener Staubarten zur Tuberkulose bei Meerschweinchen hatten noch nicht voll befriedigende Ergebnisse gehabt. Auch war die Untersuchungsmethodik bei Meerschweinchen mit so viel Schwierigkeiten verknüpft, daß es nötig erschien, die Versuchsordnung einigermaßen abzuändern und größere Tiere zum Versuch zu wählen. Deshalb schritten wir zu der Untersuchung der Beziehungen zwischen „Staubherd“ und tuberkulöser Infektion unter Abänderung der Versuchsordnung.

Untersuchungsmethodik.

Kaninchen wurde in die Bauchhöhle keimfreier, zuvor zerriebener Staub eingeführt. In einigen Fällen wurden 6, 7—8 g Staub eingenommen, in anderen Fällen 3 g, was teils von dem Gewicht des Tieres abhing, teils zu dem Zwecke geschah, um die Duldsamkeit der Tiere gegenüber verschiedenen Mengen Staub zu erforschen. Je 24 Stunden vor der Operation und nach derselben erhielten die Tiere kein Futter. 12—15 Tage nachdem die Wunde bei den operierten Kaninchen vernarbt war, wurden die Tiere mit Tuberkulose T. bov. Vallée in einer Verdünnung von 1: 100 000 (je 1,0 g pro 1 kg Körpergewicht) infiziert. Während des Versuches wurden die Kaninchen jeden zweiten Tag gewogen.

Im allgemeinen vertrugen die Tiere das Einnähen des Staubes gut, wiesen keine sekundären Eiterungen auf und gingen nach der Operation nicht ein. Eine Ausnahme dazu bildeten einige Kaninchen, denen Porzellanstaub eingeführt wurde und die am 6. Tage eingingen.

Die Kaninchen boten als Versuchstiere nachstehende Vorzüge: waren sie mit Tuberkulose intravenös infiziert, so zeigten sie meist eine lokale Lungenerkrankung und nur falls ein hoch virulenter Stamm gebraucht gewesen war, trat gegen Ende der Erkrankung eine Aussaat in die anderen Organe auf. Dies gestattet gleichzeitig eine isolierte Lungentuberkulose und einen „Staubherd“ in der Bauchhöhle zu erzielen. Außerdem konnten wir, indem wir große Staubmengen einnähten, im Bauchfellgebiet, an der vorderen Bauchwand einen lokalen „Staubherd“ erzielen,

da der Staub sich infolge seines Gewichtes auf das seitliche Blatt des Bauchfelles herabsenkte. Nur Staub von geringem spezifischem Gewicht lagerte sich teils zwischen den Gedärmen, was eine Folge der Peristaltik war. In allen unseren Fällen wurde ein zentraler „Staubherd“ beobachtet und nur selten traten dazu noch kleine Herdchen an der Glissonkapsel, dem Netz usw. auf. Bei Einführung großer

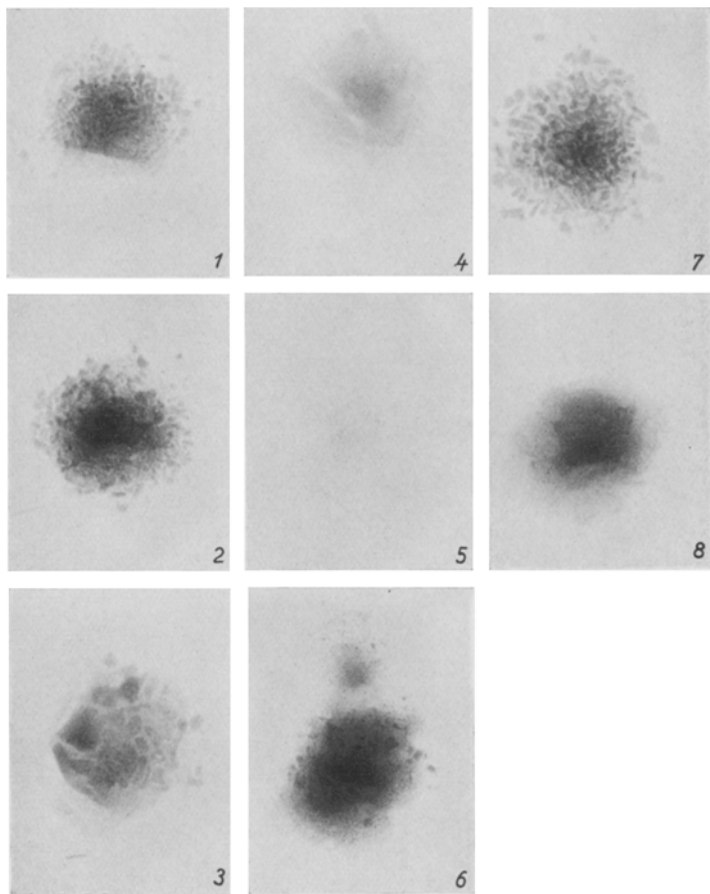


Abb. 1. Röntgenaufnahme von 8 Staubsorten per se in gleichen Mengen.
1 Schamotte, 2 „gekochter“ Gips, 3 Porzellanstaub, 4 Anthracit, 5 Holzkohle, 6 Marmor,
7 Sand, 8 Silicium.

Staubmengen war es möglich, die Löslichkeit des Staubes zu untersuchen, da nach der Einverleibung derselben die Kaninchen 1—3 Monate lebten, dies ist aber eine ziemlich bedeutende Frist, um die Löslichkeit der Staubarten zu erforschen. An den eingegangenen Kaninchen wurde der Charakter und die Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses und auch die Gewebsreaktion in der Umgebung des „Staubherdes“ und der Grad der Löslichkeit des Staubes untersucht.

Zwecks Überprüfung der Lagerung des „Staubherdes“ wurden die Tiere einer Röntgenuntersuchung unterzogen (Dr. Podkaminsky).

Untersuchungsergebnisse.

Das Röntgenogramm der „Staubherde“ in der Bauchhöhle lieferte in einigen Fällen keine positiven Ergebnisse. Dabei zeigten die zur Nachprüfung unternehmenen Leichenöffnungen der Tiere, daß an der Innenseite der vorderen Bauchwand, d. h. an dem Parietalperitoneum „Staubherde“ vorhanden waren. Da es Kohlenstaubarten waren, die ein negatives Ergebnis hatten, so machten wir eine Röntgenaufnahme von 8 Staubsorten in gleichen Mengen (s. Abb. 1). An der Abbildung sind die Staube der Silicatgruppe, „gekochter“ Gips und Marmor deutlich zu sehen, Anthracit gibt einen kaum merkbaren Schatten und Holzkohle überhaupt keinen Schatten. Da die „Staubherde“ in der Bauchhöhle auf die gleiche Art gebildet waren und auch der Menge nach gleich waren, so lieferte uns das Röntgenogramm des weiteren eine Bestätigung der Lokalisation der aus Silicastaub oder „gekochtem“ Gips und Marmor bestehenden „Herden“, nicht aber der Kohlen-, „Staubherde“.

Gruppe der Silicatstaubarten.*Porzellanstaub.*

8 Kaninchen wurde Staub in die Bauchhöhle eingeführt. 24 Stunden nach dem Einnähen fingen die Tiere an, an Gewicht zu verlieren und nach 6 Tagen starben sie nach rasch erfolgter Abmagerung und ausgiebigen flüssigen Stühlen. Es gingen die Kaninchen ein, denen eine ziemlich beträchtliche Menge Porzellanstaub eingeführt war, aber auch solche Tiere, denen 3 g Staub eingeführt worden war.

Tabelle 1. *Porzellanstaub.*

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	177	2230,0	18. 12.	7,0	—	13. 1.	25	1550,0	680,0
2	XI	1870,0	8. 10.	3,0	—	14. 10.	6	1720,0	150,0
3	161	1650,0	24. 11.	7,0	—	30. 11.	6	1250,0	400,0
4	150	2670,0	18. 12.	7,0	—	24. 12.	6	1950,0	720,0
5	53	2500,0	18. 12.	7,0	—	24. 12.	6	2300,0	200,0
6	DT	1870,0	21. 9.	6,0	9. 10.	15. 11.	35	1350,0	520,0
7	381	1980,0	5. 10.	3,0	23. 10.	15. 12.	70	1850,0	130,0
8	33	1850,0	24. 11.	7,0	11. 12.	14. 1.	32	1600,0	250,0

Bei der Obduktion zeigten diese Kaninchen Ödem der vorderen Bauchfellwand, Trübung des Bauchfells, punktförmige Blutergüsse und lockere Verklebungen rings um des in der Organisation begriffenen „Staubherdes“, Ödem des Dick- und Dünndarmes. Der Porzellanstaub war von rahmartiger Beschaffenheit, in den verschiedenen Fällen mehr oder minder dick. Die pathologisch-anatomischen Befunde bestätigten, daß die Todesursache der Kaninchen in 4 Fällen vollkommen gleich war und von den giftigen Eigenschaften des Porzellanstaubes herrührte, wodurch es zu Ödem der Gewebe, zu parenchymatösen Veränderungen und zu Durchfällen gekommen war. Die mikroskopische Untersuchung der Organe dieser Kaninchen zeigte Veränderungen aller inneren Organe, die sich durch Erscheinungen einer Nephritis und einer Nephrose, Alteration der Endothelien der Lebercapillare und leukocytaire Reaktion seitens der Gefäße kennzeichnete.

Die übrigen Kaninchen nahmen ebenfalls in den ersten Tagen an Gewicht rasch ab, erholten sich dann aber und ihr Gewicht kehrte langsam wieder zur Norm zurück.

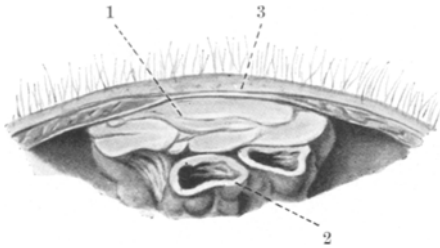


Abb. 2. 1 Porzellanstaub, 2 Dickdarm, 3 Peritonealwandung.

zeigte, so daß eine vollständige Abkapselung des zähen, rahmartigen Porzellanstaubes bemerkbar war (Abb. 2. 3). Blutüberfüllung und leichte Trübung des Bauchfells. Dünn- und der Dickdarm ödematös, enthalten viel wässrige Massen. Lungen nicht verändert. Die Organe der Bauchhöhle weisen Stauungshyperämie auf.

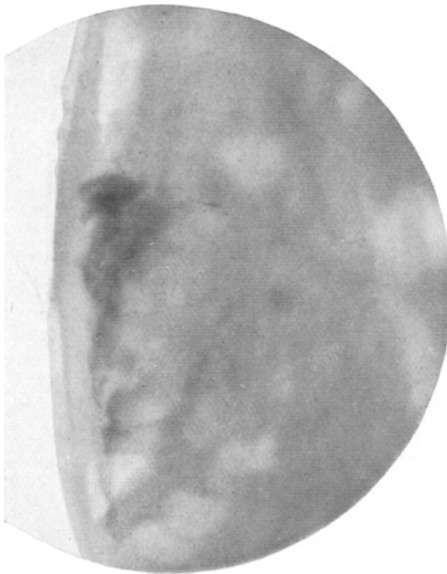


Abb. 3. Röntgenaufnahme. Bauchhöhle „Staubherd“ (Porzellanstaub).

Drei Kaninchen wurden 13 bis 17 Tage nach der Operation, als ihre Wunde vernarbt war, mit Tuberkulose: Stamm Vallée infiziert. Es seien einige Untersuchungsprotokolle angeführt.

Kaninchen Nr. 161 (Niederschrift Nr. 860). Wunde gut, ohne Eiterung geschlossen. Zwischen der vorderen Bauchfellwandung und dem Dickdarm ein Staubnest, das an den Rändern lockere Verwachsungen

Mikroskopische Untersuchung.
Leber. In den Capillaren viel Leukocyten, gequollenes Endothel. Vermehrung der Kerne in den Leberzellen. Blutüberfüllung. *Niere.* Glomeruli vergrößert. In der Bowman-Kapsel eiweißhaltige Flüssigkeit. Gewundene Kanälchen (Tub. contorti) enthalten Zylinder, abgestoßenes Epithel und rote Blutzellen. Kerne der Epithelien der gewundenen Kanälchen schlecht färbbar. Gefäße blutüberfüllt. *Milz:* Vergrößerung der Knötchen. Viel rote Pulpa. *Lungen:* Blutüberfüllung.

„Staubherd“. Große Staubschollen. Nekrotische Herde, in deren Mitte Teilchen von Porzellanstaub, ringsumher eine aus Neutrophilen bestehende Zone, wo die Kerne zum Teil zerfallen sind. Am Rande des „Staubherdes“ Bindegewebswucherung.

Mikroskopisch im „Staubherd“ die kleinen Schollen Porzellanstaub im „Herde“ aufgelöst und nur die größeren Teilchen erhalten geblieben. Rings um diese Teilchen nekrotische Herde, weiterhin eine Abgrenzungszone aus Neutrophilen und an den Rändern des „Herdes“ Bindegewebswucherung. Die erzielten Ergebnisse stimmen vollkommen mit denen

überein, die bei Einführung von Porzellanstaub unter die Haut von Meerschweinchen gefunden sind: die nämlichen nekrotischen Herde, die gleiche Demarkationszone aus Neutrophilen und eine bindegewebige Wucherung rings um den „Staubherd“. Bei den Kaninchen war dieses Bild aber deutlicher und schärfer ausgeprägt.

Von den Kaninchen dieser Reihe waren drei mit Tuberkulose infiziert. Ihre Überlebensdauer war verschieden: sie gingen unter Erscheinungen starker Abmagerung und ausgebreiteter tuberkulöser Lungenkrankung zugrunde.

Kaninchen Nr. 381 (Niederschrift Nr. 873). Wunde gut geheilt. Unterhautfettgewebe fehlt. In der Bauchhöhle liegt an der vorderen Wand ein gut abgekapselter „Staubherd“ (Porzellanstaub), der teils zwischen dem Dickdarm und der Bauchfellwand gelagert ist, teils an der vorderen Bauchwand, von einer dünnen Kapsel bedeckt, liegt. Beim Längsschnitt durch den Herd zeigt es sich, daß der Porzellanstaub in einer dicken Schicht zwischen dem Dickdarm und der vorderen Bauchwand in derben Verwachsungen gelagert ist, wobei er das Aussehen einer Paste hat. Rings um den Herd sind keine tuberkulösen Veränderungen.

Lungen von zahlreichen kleinen Tuberkuloseherden besät. Narbige Einziehung der Pleura und, wie es scheint, Schrumpfung des Lungengewebes. Leber vergrößert und derb. Milz geschrumpft. In den Nieren Tuberkel.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Im Parenchym und rings um die Gefäße sind kleine Lymphzellenherde. *Nieren*. Tuberkel mit Nekrose im Zentrum und zahlreichen Riesenzellen. *Milz*: Epitheloide Tuberkel rings um die vergrößerten Lymphknötchen. Viel rote Pulpa. *Lungen*. Tuberkel mit Nekrobiose und Nekrose im Zentrum; viele epitheloide Knötchen. Entwicklung von Bindegewebe am Rande der Tuberkel. Endovasculitis. Bronchitis. Starke Gefäßfüllung.

„*Staubherd*“: Ausgedehnte tuberkulöse Veränderung an der Stelle des „Staubherdes“ mit ausgiebiger Nekrose. In den mittleren Teilen der Tuberkel viele Porzellanstaubteilchen, meist große. In den Makrophagen kommen ab und zu kleine Staubkrümel vor. Viele Riesenzellen. Die Tuberkulose erstreckt sich von der Serosa des Dickdarmes bis zur Muscularis der Bauchwand. Bei Färbung nach *Ziehl-Neelsen*-Tuberkelbacillen nachweisbar.

Kaninchen Nr. DT (Niederschrift Nr. 846). Wunde per primam geheilt. Starke Abmagerung. In der Bauchhöhle an der vorderen Bauchfellwand ein gut abgekapselter (Porzellanstaub), mit dem Dickdarm und zum Teil mit dem Dünndarm fest verlöteter „Staubherd“. Sein Inhalt von zäher, derber Konsistenz und rahmartigem Charakter. Rings um den Hauptherd kleine, ebenfalls gut abgekapselte Herdchen. An der übrigen Oberfläche des Bauchfelles und auch im Netz vereinzelte Schollen Porzellanstaub. Rings um die „Staubherde“ makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen. Lungen umfangreich, sinken schlecht zusammen, von zahlreichen Tuberkeln besät. Leber vergrößert, cyanotisch. Milz klein. In den Nieren einzelne Tuberkel.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Vereinzelte epitheloide Tuberkel, manchmal mit Riesenzellen. Kleinzellige Infiltration rings um die Gefäße. *Milz*. Knötchen vergrößert. Wenig rote Pulpa. *Nieren*. Schrumpfung der Knäuelchen und Kernpyknose. Abflachung des Epithels der Kanälchen, Kernpyknose und Ablösung der Zellen. Geronnene Eiweißmasse in den Kanälchen. Zylinder. Hyperämie. *Lungen*. Solitäre Tuberkel. Bläschen ausgiebig mit Epitheloidzellen ausgefüllt. Bronchiolitis und Bronchitis. Ödem. Blutüberfüllung.

„*Staubherd*“: Große Staubschollen im Granulationsgewebe. Starker käsiger Zerfall mit Staubteilchen im Zentrum, rings um dasselbe eine Entzündungszone. Im Zerfallsherd Tuberkelbacillen.

Wie gesagt hatte bei den nach einigen Tagen eingegangenen Kaninchen der Porzellanstaub in den „Herden“ einen pastenartigen Charakter angenommen, die feinen Staubschollen waren beinahe verschwunden und mikroskopisch schwer nachweisbar. Der nämliche Zustand des Porzellanstaubes war auch bei infizierten Tieren nachweisbar, bei denen sich der „Staubherd“ recht lange, anderthalb bis drei Monate lang befunden hatte; in solchen Fällen war die Staubmenge stark vermindert, der Staub schien geschmolzen, seine Reste waren durch wucherndes Bindegewebe abgekapselt. Das Gewebe rings um „Porzellanstaubherde“ enthielt zahlreiche Tuberkel mit Verkäsung, die rings um große Staubschollen lokalisiert waren. Da allein eingenähter Porzellanstaub an und für sich die Bildung von nekrotischen Knötchen bewirkt, so färbten wir zur Unterscheidung diese Bezirke auf Tuberkelbacillen und fanden sie jedesmal in den Knötchen. Eine bindegewebige Wucherung in der Bauchhöhle von Meerschweinchen erzielten *Mavrogordato* und *H. Romanis* bei Einführung von Silicat- und Kohlenstaub. Diese fibrösen Wucherungen in der Umgebung von „Porzellanstaubherden“ wurden auch in unseren Fällen erzielt. Zur Klärung der Rolle der Kieselsäure sind die Veränderungen bemerkenswert, die sich bei Kaninchen von der Einführung des Staubes bis zum Tode der Tiere verfolgen lassen. Diese Veränderungen sind gekennzeichnet durch die stark wasseranziehenden Eigenschaften des Porzellanstaubes; er zieht die Flüssigkeiten und Säfte des Körpers an und wandelt sich in eine pastöse Masse um. Wenn das Tier in den ersten Tagen nicht eingeht, sondern eine langsame Erholung beginnt, so ändert sich das anatomische Wesen der Veränderungen. Die allgemeinen entzündlichen Erscheinungen, die in den ersten Tagen aufgetreten waren, verschwinden und es zeigt sich ein Bild, das als nekrotische Herde „Pseudotuberkel“ (*Mavrogordato*) gedeutet werden kann; diese organisieren sich rings um grobe Staubteilchen, die sich in der verflossenen Zeitspanne nicht organisiert haben konnten. Bei einem nichtinfizierten Tiere kann nachfolgende Narbenbildung eines „Staubherdes“ erfolgen, bei den infizierten Tieren aber bilden diese „Porzellanstaubherde“ den Ort, wo Tuberkelbacillen einen günstigen Boden finden können. *Gye* und *Kettle* fanden bei Einspritzung von Kieselsäure- oder Kolloidsiliciumstaub, die neben Tuberkelbacillen eingeführt waren, daß die Nekrosen und Abscesse größer und umfangreicher ausfielen als bei der Einspritzung von Staub ohne Kieselsäure; auch die Zahl der Bacillen in den nekrotischen Herden wurde größer.

Nicholson charakterisiert die Gewebsreaktion auf Silicium enthaltenden Staub, als eine pseudotuberkulöse Reaktion, die allmählich im Lungengewebe eine perivaskuläre und peribronchiale Induration hervorruft, wodurch die Lymphbahnen undurchgängig werden; dies stört seinerseits den regelmäßigen Gewebstoffwechsel in den Lungen.

Die Herdbildungen, die in unseren Fällen durch Einnähen von Porzellanstaub in die Bauchhöhle hervorgerufen waren, können zweifellos

als pseudotuberkulöse gekennzeichnet werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung erinnern sie sehr an isolierte Tuberkel mit zentraler Nekrose und einer Zone entzündlicher Infiltration rings um den zentralen Bezirk. Der Aufbau solcher Herde zeigt jedoch bei eingehender Untersuchung von Abweichungen von echten Tuberkeln Schädigung.

In weiteren Beobachtungen von Einnähen anderer, einen bedeutenden Prozentsatz von Kieselsäure enthaltenden Staubarten, fanden wir nicht dieselben Veränderungen wie bei Einführung von Porzellanstaub.

Wie wäre aber ein solcher Unterschied in der Wirkung desselben chemischen Stoffes zu deuten? Nach *Collis* ist die Schädlichkeit der Kieselsäure durch Acidose bedingt, die durch die ins Protoplasma eingedrungenen Teilchen hervorgerufen wird welche die kolloidale Struktur des Protoplasmas verändern. *Heffermann* und *Green* führen die Schädlichkeit des Kieselstaubes auf die Aktivität der amorphen Aufschwemmung und der Wasseranziehungskraft zurück, der zufolge im Zelleib die Staubteilchen sekundäre Veränderungen eintreten.

Nur bei Einführung von Porzellanstaub aus der Gruppe der Silicatstaubarten trat Wasseranziehung ein und es bildeten sich, wie gesagt, später „Pseudotuberkel“ und daneben typische Tuberkel. Andere Arten von Silicatstaub bewirkten bei Einführung in die Bauchhöhle solche Veränderungen, die gewöhnlich bei Einführung eines indifferenten Körpers in den Organismus eintreten und sie bewirkte weder eine starke Bindegewebswucherung, noch eine Lokalisation der tuberkulösen Infektion an der Stelle des „Herdes“.

Wir haben folgende Staubarten untersucht: Sand, Silicium und Schamotte.

Sand.

Tiere, denen je 6 g Sand in die Bauchhöhle eingeführt wurde, vertrugen diese Operation gut. 4—5 Tage nach der Operation erholten sich die Kaninchen rasch, nachdem sie einen geringen Gewichtsverlust aufgewiesen hatten. Die tuberkulöse Infektion nahm bei ihnen einen ziemlich langdauernden Verlauf.

Tabelle 2. *Sand.*

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	62	1650,0	21. 9.	6,0	2. 10.	14. 12.	71	1900,0	+ 250,0
2	192	2320,0	25. 9.	6,0	9. 10.	16. 12.	66	2200,0	— 120,0

Kaninchen Nr. 192 (Niederschrift Nr. 870). Operationswunde per primam geheilt. Subcutanes Fettgewebe fehlt. In der Bauchhöhle der „Staubherd“ zwischen der vorderen Bauchwand und einem Abschnitt des Dickdarnes gelagert und von

ziemlich derben Strängen abgekapselt (Abb. 4). Der Staubherd bildet eine trockene derbe Schicht (Membran), die sich zwischen dem seitlichen Bauchfell und einem sehr feinen Blatt neugebildeten Gewebes über dem „Staubherd“ angewachsenem Gewebe befindet. Rings um den zentralen „Staubherd“ und in der Umgebung kleiner „Staubherde“ konnten makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen nachgewiesen werden. Lungen ausgiebig tuberkulös. Muskatileber. Milz klein. Nieren cyanotisch und mit Tuberkeln besät.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Einzelne epitheloide Tuberkel. *Milz*: Tuberkel fehlen. *Nieren*. Gruppenweise epitheloide Knötchen. Hyperämie. *Lungen*: Ausgedehnte Bezirke mit tuberkulösen Veränderungen, ausgiebigem kaseösem Zerfall, teils auch mit Salzablagerungen. Endovasculitiden. Eiterige Bronchitis. Bezirke mit Atelektase und Emphysem. Erweiterung der Lymphspalten über der Pleura. Hyperämie.

„*Staubherd*“. Große und kleine Staubschollen. Viele Riesenzellen rings um die Staubteilchen. Zartes Granulationsgewebe kapselt den „Staubherd“ ab. Keine Tuberkel rings um den „Herd“.

Kaninchen Nr. 62 (Niederschrift Nr. 867). Die Wunde ist per primam geheilt. Starke Abmagerung. In der Bauchhöhle ist ein gut abgekapselter „Staubherd“ mit der vorderen Bauchwand verwachsen.

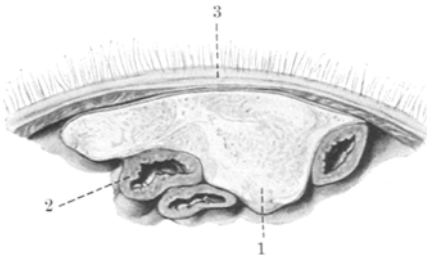


Abb. 4. 1 Sand, 2 Dickdarm,
3 Bauchfellwandung.

Die in den angeführten Protokollen angegebenen Daten zeigen, daß die Menge des einverleibten Staubes sogar während einer bedeutenden Zeitspanne (82 Tage) nicht abgenommen hatte. Der „Staubherd“ enthielt viel trockenen

Sand ohne Löslichkeitsmerkmale und einen ödematösen Zustand der diesen Herd umgebenden Gewebe. Die Erscheinungen der Abkapselung dieser „Herde“ waren auch gut ausgeprägt, sowie eine starke Riesenzellenbildung, wie sie gewöhnlich bei Einführung in gleichgültige Fremdkörper in den Organismus zustandekommt. Obzwar ausgedehnte tuberkulöse Lungenveränderungen mit teilweiser Aussaat von Tuberkeln in den anderen Organen beobachtet wurde, bemerkten wir keine Tuberkel in der Umgebung der aus Sand bestehenden „Staubherde“.

Silicium.

Die gleichen Ergebnisse wie bei Einführung von Sand erzielten wir, wenn wir Silicium in die Bauchhöhle einführen. Es erübrigt sich daher, die einzelnen Versuchsniederschriften (Kaninchen 29 und 214, Lebensdauer 73 und 31 Tage) ausführlich wiederzugeben, wenn auch kleine Unterschiede, die aber keine grundsätzliche Bedeutung besitzen, vorhanden waren.

Schamotte.

Aus der Reihe von Kaninchen, denen Schamotte eingeführt worden war, gingen drei einige Zeit nach Infizierung mit Tuberkulose zugrunde,

nachdem sie das Stadium der Narbenbildung überstanden hatten. Daher konnten wir die Beziehung der tuberkulösen Infektion zu dem „Schamotteherd“ nur an einem Kaninchen verfolgen (Abb. 5).

Tabelle 3. *Schamotte*.

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	T ₂	2000,0	8. 10.	3,0	23. 10.	29. 10.	6	1750,0	250,0
2	303	1950,0	8. 10.	3,0	23. 10.	7. 9.	13	1820,0	130,0
3	47	1950,0	24. 9.	7,0	11. 12.	25. 11.	14	2000,0	+ 50,0
4	37	2200,0	24. 9.	7,0	11. 12.	13. 1.	31	2600,0	+ 400,0

Die Einführung von Schamottestaub rief bei allen Kaninchen nur eine rasch vorübergehende geringfügige Gewichtsabnahme hervor. Nach 5 Tagen hatten sie sich erholt und ihre Gewichtskurve blieb gleich.

In allen Fällen gingen die Kaninchen an interkurrenten Erkrankungen ein, das Bild der Organisation des „Staubherdes“ war aber dabei gut ausgeprägt. Ziemlich derber, trockener, bisweilen pastenartiger Staub lag in etwas herabgesetzter Menge vor; in den Schamotteherden bestand den „Herd“ abkapselnde Bindegewebswucherung. Frische entzündliche Veränderungen waren rings um die „Herde“ nicht nachweisbar. Kaninchen Nr. 37 wurde einen Monat nach der Infizierung und mehr als einen Monat (47 Tage) nach der Staubeinführung getötet.



Abb. 5. Röntgenaufnahme. Bauchhöhle „Staubherd“ (Schamottestaub).

Kaninchen Nr. 37 (Niederschrift Nr. 896). Wunde per primam geheilt. Guter Ernährungszustand. In der Bauchhöhle abgekapselter, von Bauchwand und Dickdarm begrenzter und von derben Verwachsungen umgebener Staubherd. Inhalt des „Herd“ rahmartig. Vereinzelte Staubschollen im Netz und an der übrigen Bauchfellfläche. Lungen lufthaltig, rosenrot, enthielten Tuberkel, von einer deutlichen Zone kollateraler Entzündung umringte Tuberkel. Leber, Nieren und Milz tuberkelfrei.

Gye und Purdy erzielten durch Einführung von 1—2 mg frischer Kieselsäure in die Bauchhöhle von Mäusen, bzw. 30 mg bei einem Meer-

schweinchen und 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht bei Kaninchen einen raschen Untergang der Tiere. Die Zufuhr von 5 mg in die Bauchhöhle rief bei Kaninchen im Laufe eines Monats Veränderungen der inneren Organe hervor, nämlich: Lebercirrhose, interstitielle Nephritis, Endothelalteration u. a. m. Auf Grund dieser Ergebnisse nehmen diese Forscher giftige Eigenschaften der Kieselsäure an, die durch ihre Löslichkeit bewirkt sei. Unsere Befunde zeigen, daß man nur in bezug auf Porzellanstaub von einer Löslichkeit des Staubes durch die Gewebssäfte sprechen kann. Krystalline Staubarten, die einen hohen Prozentsatz von Kieselsäure enthielten, wie Sand und Silicium, wurden im „Staubherde“ nicht in irgendwie bemerkbarer Menge aufgelöst; somit findet die Behauptung *Eulenbergs*, daß Kieselsäure ihre schädliche Wirkung entfalte, gleichviel in welchem Zustande sie auch in den Körper eingeführt wäre — keine Bestätigung.

In unserer vorangegangenen Arbeit waren wir zu dem Schlusse gekommen, daß die Gewebsreaktion bei Einnähen von Sand, Schamotte und Silicium in Kollodiumsäckchen so schwach ausgeprägt ist, daß man von dem Ausbleiben einer Giftwirkung sprechen dürfte und daß die Reaktion bloß in dem Gewebe ausgebildet ist, das ein Säckchen mit Porzellanstaub umgibt. Dennoch nahmen wir Abstand davon, uns in bestimmter Weise über die giftigen Eigenschaften des Porzellanstaubes zu äußern. Die Gewebsreaktion konnte durch die Kollodiummembran beeinflusst sein, deren Eigenschaften wir nicht eingehend untersucht hatten; davon war in der Einleitung zu dieser Arbeit bereits die Rede. Die ergänzenden Ergebnisse dieser Versuche gestatten mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der Porzellanstaub ein löslicher Stoff ist, der in den inneren Organen aktive Veränderungen hervorruft und auch lokale nekrotische Läsionen bewirkt, die als „Pseudotuberkel“ bezeichnet werden. Versuche mit Sand, Silicium und Schamotte bestätigen unsere früheren Befunde, die beweisen, daß die Löslichkeit krystalliner Staubarten gering ist. Auch beobachteten wir in diesen Versuchen keine Organisierung tuberkulöser Veränderungen rings um Herde aus Porzellanstaub.

Marmor und „gekochter“ Gips.

Staubarten, die Kalk enthielten, wurden nach Ansicht älterer Untersucher (*Reczel, Ovèresko* u. a.) zu den harmlosen gezählt und einige der Forscher schrieben sogar von der Heilwirkung von Kalkstaub auf die Lungentuberkulose (*Hart, Hacker, Catellvi* u. a.).

Nach *Hart* hängt die günstige Wirkung von der morphologischen Struktur der Teilchen, aber auch von deren chemischen Eigenschaften ab. Dieselbe Ansicht vertrat *Lehmann*, der behauptete, daß gelöster Kalk die Tuberkulose selten mache, *Nicholson* meinte, daß die geringfügigen Veränderungen, die durch die Einatmung von Kalkstaub bedingt werden, von der Löslichkeit dieses Staubes in den Säften des Organismus abhängen.

In der jüngsten Zeit wird die Frage nach der Wechselbeziehung von Calciumstaub und Tuberkulose von neuem geprüft. *C. Bianchi* behauptet, daß der Marmorstaub Bronchitis und Bronchopneumonie hervorrufe und somit die natürliche Widerstandsfähigkeit der Lungen herabsetze. *Bianchi* fand, daß außer der mechanischen Wirkung auf Schleimhaut der Atmungswege und die Alveolarwandungen auch eine Störung der chemischen Eigenschaften des Lungenparenchyms erfolge und daß dieses den Tuberkelbacillen ihre Ansiedelung erleichtere.

Wir untersuchten „gekochten“ Gips und Marmor, um ihre Löslichkeit bei mehr oder minder langem Aufenthalte in der Bauchhöhle zu erforschen und auch die Wechselbeziehungen zwischen diesen „Staubherden“ und der tuberkulösen Infektion nachzuweisen.

Zum Studium des „gekochten“ Gips wurden 4 Kaninchen diese Art Staub in verschiedenen Mengen in die Bauchhöhle eingeführt.

Tabelle 4. „Gekochter“ Gips.

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Meße					
1	92	1600,0	25. 11.	6,0	9. 10.	13. 11.	33	1350,0	250,0
2	335	1980,0	5. 10.	3,0	23. 10.	17. 11.	13	1650,0	330,0
3	78	1250,0	18. 10.	3,0	23. 10.	21. 11.	28	950,0	300,0
4	107	2870,0	18. 12.	7,0	—	13. 1.	25	2700,0	170,0

Ein Kaninchen diente zum Vergleich, die übrigen wurden infiziert. Wie aus der beiliegenden Tabelle ersichtlich, war die Überlebensdauer dieser Kaninchen keine große. Nach verhältnismäßig kurzer Zeit gingen sie ein, nachdem sie viel an Gewicht verloren hatten. Nach der Operation ging das Gewicht der Tiere zurück, in einigen Fällen recht beträchtlich und erreichte später nicht mehr die Anfangswerte.

Als Beleg der Veränderungen, die von uns bei Kaninchen mit „Staubherden“ nachgewiesen wurden, seien einige Versuchsberichte angeführt.

Kaninchen Nr. 92 (Niederschrift Nr. 845). Wundheilung per primam. In der Bauchhöhle der gut abgekapselte „Staubherd“ zwischen der vorderen Bauchwand und dem Dickdarm gelagert. An der übrigen Bauchfellfläche hie und da kleine Herde. Etwas Staub im Netz. Beim Aufschneiden des „Herd“ wurde ein kleines Hämatom und einzelne Staubteilchen nachgewiesen, die von einer äußerst derben Kapsel umgeben waren. Keine tuberkulösen Veränderungen des Bauchfelles. Lungen groß, sanken schlecht zurück, ihre Oberfläche bunt mit zahlreichen Tuberkeln besät. Am Schnitt konnte aus den Bronchien eine dickflüssige rahmartige Masse ausgepreßt werden. Leber braunrot, ohne sichtbare tuberkulöse Läsionen. Milz klein, leicht cyanotisch, waren gequollen, unter der Kapsel schimmerten Tuberkel hervor.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Vereinzelte epitheloide Tuberkel mit Riesenzellen im Zentrum. Blutüberfüllung. *Milz*: Hie und da Gruppen epitheloider Zellen. Viel dunkelbraunes Pigment. Blutüberfüllung. *Niere*: Vergrößerter Umfang der Knäulechen und Kernpyknose. Vereinzelte Epitheloidtuberkel. Starke Hyperämie. *Lungen*: Ausgedehnte Bezirke von Tuberkeln mit Nekrobiose und

Nekrose im Zentrum. Viele Riesenzellen. Endovasculitiden. Kleinzellige Infiltration rings um die Gefäße. Eiterige Bronchitis und Bronchiolitis.

„Staubherd“. Große Staubschollen von zahlreichen vielkernigen Riesenzellen umgeben. Viele zum Teil verkäste Epitheloidtuberkel. Neigung der Tuberkel, sich in der Nähe der Staubschollen zu organisieren, so daß der Staub den Mittelpunkt des Herdes bildet. Viele vakuolisierte Zellen und auch Makrophagen. Tuberkelbacillen +.

Kaninchen Nr. 78 (Niederschrift Nr. 856). Bauchfellverwachsungen. An der vorderen Bauchwand ein gut abgekapselter, zum Teil mit dem Dickdarm verlöteter „Staubherd“. Auf den Durchschnitt fehlt ein eigentlicher Staubbezirk; man sieht nur derbe narbige Stränge und ab und zu große Staubschollen. Am Gekröse und im Netz geringe Menge Staubteilchen. Im Gebiet des Beckens ausgiebiger Bluterguß. Lungen lufthaltig, blutarm und mit einzelnen grau-weißen Tuberkeln besät. *Leber, Milz und Nieren* makroskopisch frei von Tuberkulose.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Einzelne Tuberkel mit Riesenzellen. Kleinzellige Infiltration rings um die Gefäße. *Milz*: In den Lymphknötchen sind Knötchen aus epitheloiden Zellen vorhanden. *Lungen*: Tuberkel in jedem Gesichtsfeld, oft mit Nekrose im Zentrum. Endovasculitiden. Gefäßhyperämie.

„Staubherd“. In dem lockeren faserigen Bindegewebe sind große, zum Teil abgekapselte Staubschollen. Viele Riesenzellen rings um die Staubteilchen. Vereinzelte epitheloide Tuberkel mit Riesenzellen rings um die Staubschollen lokalisiert.

Somit war Staub aus den Herden von „gekochtem“ Gips entweder ganz verschwunden — wie bei dem Kaninchen Nr. 78 — oder nur eine ganz unbedeutende Menge davon übriggeblieben. Ein bis anderthalb Monate hatten vollkommen dazu genügt, damit eine bedeutende Menge gelöst und aufgesaugt werden konnte. Es muß bemerkt werden, daß die narbigen Veränderungen rings um die Gewebe dabei recht beträchtlich waren, und daß die mikroskopische Untersuchung in allen Fällen das Vorhandensein von tuberkulösen Veränderungen zeigte. Da wir auch bei Einführung von Marmorstaub tuberkulöse Veränderungen in der Umgebung des „Staubherdes“ vorfanden, so wollen wir diesen Befund etwas weiter unten analysieren, nachdem wir die durch Marmorstaub hervorgerufenen Reaktionen untersucht haben.

Marmorstaub wurde zwei Kaninchen eingenäht.

Tabelle 5. *Marmorstaub*.

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1.	77	1920,0	20. 9.	6,0	9. 10.	29. 10.	20	1250,0	670,0
2.	69	1600,0	25. 9.	6,0	9. 10.	19. 11.	40	1240,0	360,0

Die Gewichtskurve dieser Tiere zeigte eine gewisse Senkung, stieg dann wiederum, um des weiteren abermals bedeutend herabzugehen. Die Kaninchen gingen unter starker Abmagerung und weitgehenden tuberkulösen Veränderungen ein.

Befunde im wesentlichen wie bei Kaninchen 92.

„Staubherd“. Im ödematösen faserigen Bindegewebe große Staubschollen. Viele Riesenzellen mit beträchtlicher Anzahl kleiner Kerne. Hydropischer Zustand der den „Staubherd“ umgebenden Zellen. Tuberkulöse Veränderungen aber nicht nachweisbar.

Befund grundsätzlich derselbe wie bei Kaninchen 92 mit kleinen nebensächlichen Abweichungen.

„Staubherd“. Zwischen der Darmserosa und der äußeren Bauchwand im zarten Granulationsgewebe große Staubschollen, teils vereinzelt, teils haufenweise. Rings um die Schollen kleine, in der Mitte verkäste Tuberkel. Einige der Schollen von Riesenzellen ohne deutliche entzündliche Infiltration umgeben.

Rings um den „Staubherd“ derbe narbige Verwachsungen, in der Mitte wenig rahmartiger Staub. Der größte Teil des Staubes ganz aufgelöst und als Zeugen des früher dagewesenen Staubes sind nur seine großen Teile zurückgeblieben und bei diesen bestätigt die rahmartige Beschaffenheit des „Herdes“, daß der Staub die Säfte des Organismus anzieht, sich in ihnen auflöst und dann aus dem „Staubherd“ verschwindet.

Auch hier waren also, wie in den Fällen mit „gekochtem“ Gips, tuberkulöse Veränderungen rings um den „Staubherd“ vorhanden.

Wie können diese Tatsachen erklärt und gedeutet werden? In der vorhergegangenen Arbeit hatten wir festgestellt, daß die Gewebsreaktion ein in Kollodiumsäckchen eingenähter „gekochter Gips“ exsudativ entzündlicher Natur war. In diesen Versuchen konnten wir exsudative Entzündung nicht finden, weil die Kaninchen mehr als einen Monat die Staubeinführung überlebten und alle akuten entzündlichen Erscheinungen verschwunden waren; um die „Herde“ aus „gekochtem Gips“- und Marmorstaub waren jedoch tuberkulöse Veränderungen vorhanden. Dies kann nicht gut auf die allgemeine Tuberkelaussaat im Körper zurückgeführt werden, da diese Befunde auch bei Kaninchen vorhanden waren, bei denen die miliare Aussaat keine starke war und auch ausgiebige Lungenveränderungen fehlten. Wir meinen, die deutliche beträchtliche Löslichkeit dieser Staubarten verantwortlich machen zu müssen. Große „Staubherde“ werden in einer verhältnismäßig kurzen Frist aufgelöst und diese ruft einen Zustrom von Säften und Flüssigkeiten zu den Kalkherden hervor und fördert damit die raschere Ansiedelung der Tuberkelbacillen. Es liegt hier anders als bei den Porzellanstaubversuchen. Bei diesen war zwar auch eine deutliche Löslichkeit des Staubes vorhanden, es überwogen aber die Nekroseherde und in diese, der örtlichen Schutzstoffe beraubten Bezirke strömten die Tuberkelbacillen ein.

Gruppe von Kohlenstaub.

10 Kaninchen wurde intraperitoneal Anthrazitstaub eingeführt, dessen Menge zwischen 3—7 g schwankte.

Ebenso wie in den früheren Reihen wurden die Kaninchen sofort nach Heilung der Wunde mit Tuberkulose infiziert. Einige Kaninchen wurden zu verschiedenen Zeiten getötet, um die Dynamik der Gewebs-

reaktion und den Charakter der Herdläsionen nachzuweisen, ein anderer Teil der Tiere ging an der tuberkulösen Infektion zugrunde, 2 Kaninchen erlagen interkurrenten Erkrankungen. In allen Fällen zeigte eine Röntgenaufnahme der Bauchhöhle keine scharfen Schatten, obwohl sowohl in der Bauchhöhle als auch in der vorderen Bauchwand zwischen den Dickdarmschlingen ab und zu ziemlich massive „Anthrazitherde“ nachgewiesen wurden.

Tabelle 6. *Anthrazit.*

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	19	1990,0	17. 9.	6,0	2. 10.	20. 10.	17	2020,0	+ 30,0
2	7D	1800,0	21. 9.	6,0	2. 10.	15. 12.	72	2200,0	+400,0
3	399	2150,0	25. 9.	6,0	9. 10.	10. 11.	31	1430,0	720,0
4	GD	1950,0	5. 10.	3,0	23. 10.	2. 11.	9	1850,0	100,0
	510	1370,0	8. 10.	3,0	23. 10.	5. 11.	12	1200,0	170,0
6	115	2000,0	24. 11.	7,0	11. 12.	20. 1. getötet	38	2300,0	+300,0
7	79	2450,0	24. 11.	7,0	11. 12.	11. 1.	30	2300,0	150,0
8	94	2000,0	24. 11.	7,0	11. 12.	20. 1. getötet	38	2200,0	+200,0
9	16	2500,0	24. 11.	7,0	11. 12.	3. 1.	21	2100,0	400,0
10	145	2000,0	24. 11.	7,0	11. 12.	14. 1.	32	2300,0	+300,0

Die Operation des Einnähens von keimfreiem Anthrazitstaub rief bei den Kaninchen keinerlei merkbare Gewichtsschwankungen hervor.

Nach einer 1—2tägigen geringen Gewichtsabnahme, die ihrerseits vom Hungern herühren konnte, kehrte das Gewicht der Tiere wieder zur Norm zurück und blieb bis zum Tode normal, stieg in einigen Fällen sogar noch höher an, obwohl das Fett aus dem Unterhautzellgewebe verschwand. Diese Tatsache ist bei tuberkulösen Tieren oft bemerkbar, da die Gewichtszunahme auf Kosten des vergrößerten Lungengewichtes erfolgt.

Das Bild des tuberkulösen Prozesses unterscheidet sich bei den Kaninchen durch verschiedene Stärkegrade zu verschiedenen Lebenszeiten: es kamen Fälle mit einem Lungenknötchen vor und solche mit ausgedehnter Verkäsung der Lunge und Aussaat in den inneren Organen. Trotzdem war in keinem unserer Fälle eine lokale Schädigung der den „Staubherd“ umgebenden Gewebe durch Tuberkulose nachgewiesen.

Kaninchen Nr. G9 (Protokoll Nr. 836). Zufällig gestorben. Operationsnarbe kaum merklich. In der Bauchhöhle einige bindegewebige Stränge an den Oberflächen des parietalen und visceralen Blattes. Punktförmige Blutergüsse an der Serosa des unteren Abschnittes des Dickdarms, an der vorderen Bauchwand ein gut abgekapselter und fest am Dickdarm angewachsener „Staubherd“. Auf den Durchschnitt durch den „Herd“ zeigte sich, daß das Anthrazit seitlich von einer bindegewebigen Kapsel umgeben war; der Staub zusammengepreßt, trocken und

sehr dicht gelagert, so daß er sich nur mühsam mit einer Messerspitze herausheben ließ. Rings um den zentralen „Staubherd“ waren kleine, ebenfalls gut abgekapselte Anthrazitherde; kleine Anthrazitschollen auch im Netz. Rings um die staubhaltigen Bezirke sind keinerlei tuberkulöse Veränderungen. Lungen rosenrot, flaumig, sinken gut zurück und enthalten einzelne halbdurchsichtige Tuberkel. Leber von ziegelbrauner Farbe. Nieren und Milz sind cyanotisch.

Mikroskopisch. In keinem Organ Tuberkel, nur in den *Lungen*. Zahlreiche Tuberkel von lymphoidem Typus, meist subpleural gelegen. Endovaseulitiden. Blutüberfüllung mit zahlreichen neutrophilen Leukocyten.

„*Staubherd*“. Rings um den zentralen, aus Anthrazit bestehenden „Staubherd“ und auch in der Umgebung einzelner großer Schollen feines Granulationsgewebe mit zahlreichen, mit Staub beladenen Makrophagen. Tuberkulöse Veränderungen rings um den „Herd“ fehlen.

Kaninchen 19 (Protokoll 828). In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Kohlenstaub an der vorderen Bauchwand angesammelt, gut abgekapselt; hier ein Teil der Dickdärme untereinander verlötet, die hintere Wandung des abgekapselten Herdes bildend. Der Staub ziemlich trocken und recht dicht gelagert. Vereinzelte kleine Herde von Kohlenstaub sind an der Glissonkapsel, am Netz und am Gekröse. Makroskopisch in der Umgebung der Staubnester keine Tuberkel nachweisbar. In den Lungen bronchopneumonische Herde in den oberen Lungenfeldern und vereinzelte grau-gelbe Tuberkel.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Wenig zahlreiche Tuberkel mit Riesenzellen im Zentrum. Kleinzellige Infiltration rings um die Gefäße. *Milz*: Epitheloidzellentuberkel. Viel rote Pulpa. Vergrößerung der Knötchen. *Niere*: Keine Tuberkel. *Lungen*: In der Mitte verkäste Tuberkel. Eiterige Bronchitis und Bronchiolitis. Endovaseulitiden. Ödem.

„*Staubherd*“, inmitten von zartem blutgefäßreichem Granulationsgewebe, verschieden große Kohlenstaubschollen. Stellenweise Wucherung des Bindegewebes. Viele mit feinsten Kohlentelchen beladene Makrophagen. Keine tuberkulösen Veränderungen.

Die angeführten Niederschriften stellen das charakteristische Bild der Anthrazidherde dar: bisweilen ist der Staub in ziemlich breiten Lagen vorhanden, wobei an der vorderen Bauchwand kleinere Herde vorhanden waren; in anderen Fällen lagerte Anthrazit in dem durch den Dickdarm und die vordere Bauchwand gelagerten Räume. Endlich gab es auch solche Fälle, wo aus Anthrazit ein „Staubherd“ zwischen den Darmabschnitten untereinander verwachsene, ein Bett für den Staub bildenden Darmabschnitte lag. Außerdem befanden sich feine und feinste Staubschollen (im Gegenteil zu einigen Arten von Silicastaub) über dem ganzen Visceral- und Parietalblatt, im Netz und der Glissonkapsel verstreut usw. Dies dürfte von dem geringen spezifischen Gewicht des Staubes zeugen, wodurch bei der Peristaltik des Darmes der Staub „verschleudert“ wird; auch zeigt dieser Umstand, daß der Staub in dem vergangenen Zeitabschnitt trotz der großen Berührungsfläche mit den Geweben und Säften des Organismus nicht vollkommen aufgelöst war. Dies wurde nicht allein in Fällen mit Anthrazit-, sondern auch in solchen mit Koksstaub beobachtet. Wir können somit in bezug auf die Löslichkeit von Anthrazit- und Kokestaub die von *Lehman* u. a. gemachten Beobachtungen bestätigen, nach welchen diese Staubarten nicht löslich

sein sollen, auch wenn sich eine beträchtliche Menge davon lange Zeit im tierischen Körper befindet.

Eine Lokalisation von tuberkulösen Veränderungen rings um Anthrazit-herde beobachteten wir in keinem unserer 10 Fälle. Auch die Gewebsreaktion verlief ohne scharf ausgeprägte Bindegewebswucherung und ohne Bildung von großen Verwachsungen. Rings um den Staub war sehr zartes Granulationsgewebe angewachsen, das über den Staub gezogen zu sein schien und denselben mit einer feinen Membran bedeckte. In allen Fällen waren im Granulationsgewebe auch stark mit Staub beladene Makrophagen vorhanden. Diese Tatsache ist besonders zu beachten, da sie weitgehend unsere Befunde bezüglich der bedingten Phagocytose einiger Staubarten bestätigt. In unserer vorangegangenen Arbeit wollten wir beweisen, daß die phagocytären Eigenschaften von Staubarten von den Adsorptionseigenschaften derselben abhängig sind. Deshalb werden Staubarten mit hoher Adsorptionsfähigkeit leichter aufgenommen und umgekehrt lassen sich Silicatstaube, deren Adsorptionseigenschaft geringer ist, schlechter phagocytieren. Das Vorhandensein zahlreicher Makrophagen in diesen Versuchen bestätigt die adsorptiven Eigenschaften von Kohlenstaub.

Bezüglich der Silicatstaubarten kann die geringe Menge von Makrophagen von einer Herabsetzung der Adsorptionskraft zeugen, dies kann sich jedoch nicht auf Silicatstaub beziehen, der unlöslich ist wie Silicium, Sand u. dgl. Es muß angenommen werden, daß das Auftreten bzw. das Ausbleiben von Makrophagen bei Anwendung von löslichem Staubporzellanstaub auch von anderen Ursachen berühren muß.

Beim Einnähen von Anthrazitstaub in die Bauchhöhle von Kaninchen zeigt sich somit das Bild einer schwachen atoxischen Wirkung mit nachfolgender Bildung von Granulationsgewebe und lebhafter Makrophagenreaktion. Eine Lokalisierung von tuberkulösen Veränderungen an Anthrazit-„Staubherden“ ließ sich aber nicht beobachten.

Koks.

Ungeachtet der bedeutenden tuberkulösen Lungenveränderungen, die bei Kaninchen, denen Koks eingeführt war, gefunden wurden, ließen sich bei ziemlich langem Überleben der Tiere doch in keinem Falle tuberkulöse Veränderungen in der Umgebung der „Staubherde“ nachweisen.

Tabelle 7. Koks.

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes Gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	D 2	2120,0	16. 9.	6,0	9. 10.	20. 11.	39	1700,0	420,0
2	57	1860,0	20. 9.	6,0	2. 10.	14. 12.	71	1500,0	360,0

In den ersten Tagen verloren die Kaninchen etwas an Gewicht, erholten sich dann rasch wieder und der weitere Verlauf der Infektion war ein normaler.

Die Gewebsreaktion rings um solche Herde äußerte sich in der Bildung zarten Granulationsgewebes und zahlreicher, mit feinen Staubteilchen beladenen Makrophagen.

Kaninchen 57 (Niederschrift 869). Befunde im wesentlichen wie bei den Anthrazittieren, ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen in fast allen Organen (Leber, Milz, Niere, Lunge) (Abb. 6, 7).

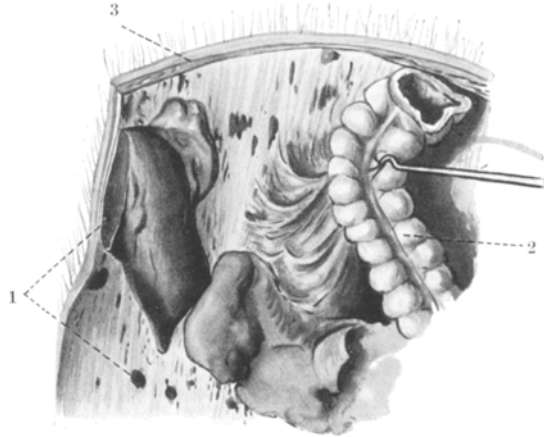


Abb. 6. 1 Koks, 2 Dickdarm, 3 Peritonealwandung.

Holzkohle.

Da in unserer früheren Arbeit rings um ein Säckchen mit Holzkohle eine exsudative Entzündung entstanden war, was mit den Vorstellungen von den giftigen Eigenschaften dieses Staubes als einer unlöslichen Staubart nicht übereinstimmte, so stellten wir zur Beleuchtung dieser Tatsache unsere Versuche an mehreren Tieren an.

Die Gewebsreaktion in der Umgebung der „Herde“ unterscheidet sich ihrem Wesen nach nur wenig von der bei den anderen „Kohlenherden“. Die gleiche Entwicklung zarten Granulationsgewebes und dieselben mit Staub beladenen Makrophagen. In keinem Falle lagen aber lokale tuberkulöse Veränderungen, oder eine ausgiebige Wucherung von Narbengewebe vor.

Die Gesamtreaktion des Organismus, die wir nach den Gewichtsschwankungen bestimmten, wies uns auch nicht auf Giftwirkung der eingenährten Holzkohle hin.

Befunde in der Hauptsache wie bei den Kokstieren. Tuberkel nur in Leber und Lunge.

„Staubherd“. Zartes Granulationsgewebe umfaßt den „Staubherd“; rings herum sind viele, mit feinen Staubteilchen beladene Makrophagen. Tuberkel fehlen.

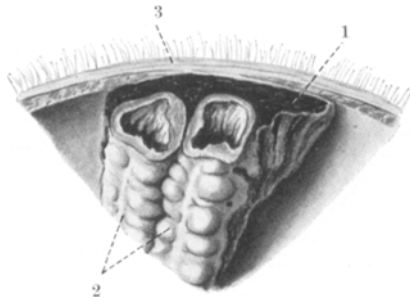


Abb. 7. 1 Koks, 2 Dickdarm, 3 Peritonealwandung.

Tabelle 8. *Holzkohle.*

Nr. der Reihe nach	Nr. der Kaninchen	Anfangsgewicht	Operation: Einführung in die Bauchhöhle		Infizierung	Tod	Lebensdauer Tage	Letztes gewicht	Gewichtsverlust
			Datum	Menge					
1	357	1295,0	17. 9.	6,0	2. 10.	16. 10.	13	1130,0	165,0
2	X 67	1950,0	25. 9.	6,0	9. 10.	18. 11.	38	1400,0	550,0
3	81	1370,0	8. 10.	3,0	23. 10.	14. 12.	52	1200,0	170,0
4	13	1600,0	23. 11.	3,0	11. 12.	13. 1.	31 getötet	1900,0	+300,0

Kaninchen 81 (Niederschrift 868). Ebenso makroskopische Tuberkel in Leber, Niere, Milz und Lunge. Starke Abmagerung.

Mikroskopische Untersuchung. *Leber*: Vereinzelte Tuberkelknoten von lymphoidem Bau.

„Staubherd“. Im Granulationsgewebe Staubschollen. Viele Riesenzellen und mit feinsten Kohlenteilen beladene Makrophagen. Keine tuberkulösen Veränderungen.

Zusammenfassung.

In die Bauchhöhle von Kaninchen eingeführter Porzellanstaub ist einige Zeit nach Einführung in eine dicke rahmartige Masse verwandelt, die infolge ihrer Wasseranziehungskraft einer weiteren Auflösung unterliegt. Infolge der Giftigkeit des gelösten Staubes gebildete Nekroseherde bilden den Ort, wohin sich später die Tuberkelbacillen ansiedeln.

Den Wechselbeziehungen der „Porzellanstaubherde“ der Bauchhöhle zur tuberkulösen Infektion nach steht der Marmorstaub und der Staub von „gekochtem“ Gips am nächsten. Der Wirkungsmechanismus der letztgenannten Staubarten weicht jedoch von der Wirkung des Porzellanstaubes ab. Während Porzellanstaub eine Gewebsnekrose hervorruft, bringen Marmorstaub und Staub von „gekochtem“ Gips keine Nekrose hervor, sie ziehen aber, wie wir meinen, infolge ihrer Wasseranziehungskraft die Körpersäfte an und deshalb bilden die „Herde“ dieser Staubarten den Ort, wo Tuberkelbacillen angehalten werden. Marmorstaub und Staub von „gekochtem“ Gips sind für die Gewebe nicht schädlich und verschwinden ziemlich rasch aus den „Staubherden“.

Silicium, Sand u. dgl. erwiesen sich in unserem Versuche nicht als löslich und es kam auch zu keiner Ausbildung tuberkulöser Herde in der Umgebung der „Staubherde“.

Für die Vertreter der Kohlenstaube ist die schwache Lokalreaktion, das Fehlen von Löslichkeit und die starke Makrophagenreaktion kennzeichnend. Diese Staubarten zeigen sich im Versuch als wenig schädliche, unlösliche Staube, die keine Neigung haben, eine stürmische Reaktion des Organismus hervorzurufen und die keine tuberkulöse Herde in ihrer Umgebung hervorrufen.

Schlußfolgerungen.

1. Porzellanstaub ist ein verhältnismäßig leicht wasserlöslicher Stoff. Wird er in den tierischen Körper eingeführt, so ruft er darin Nekrosen hervor und übt eine giftige Wirkung aus.

2. Die elektive Lokalisierung von tuberkulösen Veränderungen in „Porzellanstaubherden“ kann man auf diese nekrotisierende Wirkung auf die Gewebe zurückführen.

3. Die giftigen lösbaren Bestandteile des Porzellanstaubes rufen eine Wucherung von Narbengewebe hervor.

4. Krystallinische Vertreter der Silicatstaube (Silicium, Sand) werden nicht im Körper gelöst und rufen eine solche Reaktion hervor, wie sie bei Einverleibung in gleichgültige Stoffe von gleichem morphologischem Bau zustande kommt.

5. Schamottenstaub steht seiner Wasserlöslichkeit nach in der Mitte zwischen gut wasserlöslichem Porzellanstaub und den nicht löslichen übrigen Silicatstaubarten.

6. Unlösbare und wenig lösbare Staube der Silicatgruppe fördern unter Versuchsbedingungen nicht die Lokalisierung von tuberkulösen Veränderungen in der Bauchhöhle rings um die entsprechenden „Staubherde“.

7. Kohlenstaub wird im Tierkörper nicht gelöst. Die Reaktion der Gewebe auf Einführung dieser Staubarten geht mit deutlicher Tätigkeit von Makrophagen einher.

8. Die Wirkungsart von Holzkohlenstaub darf nicht als genügend erforscht gelten; es sind weitere Untersuchungen darüber erforderlich.

9. Marmorstaub und Staub von „gekochtem“ Gips werden im Kaninchenkörper teilweise aufgelöst. Die Bildung von tuberkulösen Veränderungen rings um die „Herde“ dieser Staubarten hängt, wie wir vermuten, davon ab, daß die Säfte des infizierten Organismus infolge der Wasseranziehungskraft dieser Staubarten, dem Ort zuströmen, an dem sich die „Herde“ befinden.

Schrifttum.

Gye and Kettle: Lancet 1922. — *Heffermann, Patrick and Green*: J. ind. Hyg. 10 (1928). — *Henius u. Richert*: Z. Tbk. 46, H. 2 (1926). — *Hennes*: Beitr. Klin. Tbk. 71 (1928). — *Holtzmann u. Harms*: Tbk.bibl. 10. — *Ickert, F.*: Staublunge und Staublungentuberkulose, 1928. — *Jötten u. Arnoldi*: Gewerbestaub und Lungentuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — *Kahle*: Münch. med. Wschr. 1914, Nr 14. — *Kühn*: Med. Klin. 1922, Nr 1. — *Mavrogordato, M.*: The Aetiology of silicosis. IV. Réunion innatinala (Lyon) Rapports. — *Rona*: Beitr. Klin. Tbk. 57, H. 3. — *Röfle*: Beitr. Klin. Tbk. 47. — *Wedekind*: Klin. Wschr. 1928, Nr 19. IV. Réunion de la commis. internat. pour l'étude des maladies professionnelles. 1929, Rapport.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin
[unter Leitung: Geh.-Rat Prof. Dr. O. Lubarsch].)

Experimenteller morphologischer und chemischer Beitrag zum Eisenstoffwechsel¹.

Von

Dr. L. Schwarz,

em. Assistent am Institut, z. Zt. Assistent am Gerichtl. Med. Institut der Universität Berlin.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Februar 1930.)

Inhalt.

A. Einleitung.

- a) Eisenverhältnisse beim „normalen“ Tier.
- b) Vorkommen von peripherer und zentraler Sternzellensiderose.

B. I. Ansichten früherer Untersuchungen und ihre Berichtigung.

- a) Schule *Asher, Lepehne*.
 - 1. Widerspruch von *Lauda*.
- b) Eigene Versuche mit *Ferrum oxydatum sacharatum* (Tabelle 1).
- c) Die Folgen der Entmilzung nach *M. B. Schmidt*.
 - 1. Keine Bestätigung im eigenen Versuch.
 - 2. *Lauda, V. Schilling, M. Mayer*.
 - 3. Zusammenhang zwischen Blutzerstörung und Grad der zentralen Sternzellensiderose.

II. Die Befunde der Sternzellensiderose.

- a) Vorwiegend zentral bei Bartonellanämie.
- b) Abhängig in ihrer Stärke vom Grad der Blutzerstörung, nicht von der Ernährung.
- c) Fremdkörpereinspritzung stets periphere Speicherung.
 - 1. Einfluß der Ernährung fraglich.
 - 2. Zur Beurteilung der Blutzerstörung ungeeignet wegen der andersartigen Lagerung im Läppchen.

III. Weitere eigene Versuche.

- a) Einflüsse auf die Grade der Speicherung.
 - 1. Ernährung.
 - 2. Infektionen.
 - a) Tafel II (Ratten aus fremder Zucht).
- b) Vergleich der Ablagerungsstätte vom Nahrungs- und Zerfallseisen.
 - 1. Tafel III (Eisenfütterung an Ratten).
- c) Niederschriften aus den Fütterungsversuchen.
- d) Niederschriften aus den Bartonellaversuchen.

¹ Für die großzügige Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft wird an dieser Stelle bestens gedankt.

- IV. Vorgänge bei der Eisenfütterung.
 - a) Nahrungsseisen zuerst in den Leberzellen der Läppchenperipherie.
 - b) Vorgänge in der einzelnen Zelle.
- V. Vorgänge der Eisenspeicherung bei der tiereigenen Bluterstörung am Modellversuch der Bartonellaanämie.
 - a) Erneuter Hinweis auf die Unterschiede von Peripherie und Zentrum.
 - b) Älteres Schrifttum.
 - c) Erklärungsversuche.
 - 1. Druckschwankungen spielen keine Rolle. Anatomische Besonderheiten im Sinne *Pfuhs*.
- B. Die Deutung der Befunde des körnig gespeicherten Eisens in der Leberzelle.
 - I. a) *M. B. Schmidts* Ansicht und eigene Anschauung.
 - b) Übernahme des Eisens aus der Sternzelle in die Leberzelle.
 - 1. Frühere Ansichten, wie *Quinke*, *Eppinger*.
 - 2. Bedeutung der Uferbilder.
 - 3. Unterscheidung zwischen gesunder und kranker Leberzelle.
 - 4. Eigene Befunde zur Prüfung der Eisenübernahme aus der Sternzelle in die Leberzelle.
 - 5. Perniziöse Anämie der Pferde.
 - 6. Befunde von *Röfle*.
 - c) Zahlenmäßige Widerlegung *M. B. Schmidts* Ansicht.
 - II. Versuch zur Erklärung früherer Beobachtungen (*Gottlieb*) auf Grund eigener Anschauung.
- C. I. Rückbildung der Eisenspeicherung bzw. Abtransport des Eisens.
 - a) Aus der Leberzelle.
 - α) Auf dem Wege der peripheren Sternzelle.
 - b) Aus der zentralen Sternzelle.
 - c) Ablagerung im Bindegewebe (Lymphräume?) der größeren Gefäße der Leber und in der ganzen Milz.

Die außerordentlich einfache Art der histochemischen Untersuchung des Eisengehaltes innerer Organe hat diese Frage wie keine andere der Bearbeitung zugänglich gemacht, obwohl sie lange nicht den breiten Raum wie die chemisch-analytische in der Stoffwechseluntersuchung der Eisenfrage einnimmt. Diese leichte Zugänglichkeit der Untersuchungsmethode hat leider mehr zur Verbreiterung als zur Vertiefung unserer Kenntnisse geführt. Das unzureichende der morphologischen Erforschung des Eisenstoffwechsels ist vielleicht am meisten daran schuld, daß die Leistungsfähigkeit der Morphologie von am Stoffwechsel interessierten Physiologen und Pathologen gering geschätzt wurde. Die Geschichte der Histochemie des Eisennachweises zeigt sehr bemerkenswert, wie selbst eine ausgezeichnete Methodik eine Frage nur wenig zu fördern vermag, wenn keine grundsätzlichen Gesichtspunkte vorhanden sind, welche der Forschung Richtlinien geben sollten. Obwohl wir bereits seit über 40 Jahren (*Perls* usw.) gute Methoden und seit 25 Jahren dieselben in ihrer heutigen verfeinerten Form besitzen (*Hueck*), ist im Interesse dieser Frage die Feststellung von Wert, daß sie in dieser Zeit im wesentlichen nicht vorwärts gekommen ist und unsere Kenntnisse

nicht wesentlich darüber hinaus gekommen sind, was bereits *Virchow*, *Quinke*, *Kobert*, *Kunkel* und ihren Zeitgenossen bekannt war.

Besonders hemmend scheint mir die für die damalige Zeit gerechtfertigte Lehre *Neumanns*, daß die Menge der vorhandenen Eisenablagerung dem Grad des Blutunterganges entspricht. Wir haben Grund zu bezweifeln, daß dieser Satz zu Recht besteht, denn unsere früheren Beobachtungen haben einwandfrei ergeben, daß die Art der Ernährung so weitgehenden Einfluß auf die Eisenspeicherung verschiedener Herkunft ausübt, daß wir in ihr für die Art und mengenmäßige Verteilung des Eisens einen der hauptsächlichen Faktoren erblicken. Darüber besteht kein Zweifel, daß dort, wo erheblicher Blutuntergang stattfand, seine Spur durch die Eisenablagerung zu erkennen ist. Doch gerade die Großartigkeit dieser Spuren ist von so vielen Umständen abhängig, daß die Verschiebung der Werte nach oben und unten unter ihrem Einfluß eine mengenmäßige Abschätzung der vorangegangenen Blutung, Blutzerfall nicht gestattet. Dies vorausszuschicken hielt ich für nötig, weil die Beachtung dieses Umstandes vor Fehlschlüssen schützt, wo aus der Menge des Eisens Rückschlüsse auf die Vorgänge des Eisenstoffwechsels oder gar darüber hinaus des Blutabbaues gezogen werden sollen.

Ein weiteres Hindernis der Fortschritte lag in einer mangelhaften Technik bzw. einem Mangel an Technik überhaupt. Man kann wohl ohne ungerecht zu werden behaupten, daß so gut wie alle morphologischen Studien des Stoffwechsels sofern sie nicht auf gelegentliche oder systematische Untersuchung des Leichenmaterials sich beschränkten, wahllos entgegennahmen, was die Masse der zum Versuch herangezogenen Tiere geboten hat, ohne der Frage genügend Beachtung zu schenken, was normal, was pathologischerweise vorhanden, was durch die experimentellen Maßnahmen erzeugt wurde. — Die Forderung von *Lubarsch*, durch kurz vorher erfolgte Probeentnahmen der betreffenden Organe einen Ausgangsbefund festzulegen, kann nicht genug beachtet werden. Die sog. „Vergleichstiere“ entbehren weitgehendst einer Berechtigung als Testobjekte. Sie können bestenfalls als Stichproben gewertet werden, ohne Anspruch auf naturwissenschaftliche Arbeitsmethoden zu erheben. Es muß schon ein dem Untersucher überaus gut bekanntes Tiermaterial vorhanden sein, wenn man von dieser Forderung Abstand nehmen wollte. Ich habe trotz bester Kenntnis meiner eigenen Zucht auf die Probeentnahme nur dann verzichtet, wenn es sich im Laufe der Versuche um eine negative Feststellung wie z. B. Freibleiben von Leberzellen, von Eisenablagerungen nach verschiedenen Eingriffen gehandelt hat. *Loeschke* hatte in Wiesbaden den Einwand gemacht, daß die Probeentnahme der Milz oder Leber, wie sie in unserem Institut geübt wird, eine Schädigung der Tiere und Beeinträchtigung des Versuches bedeutet. Zweifellos ist durch diese Handhabe der Versuch

erschwert und verlangt mehr Arbeit und Abwarten. Eine unmittelbare Schädigung, wie überhaupt Folgeerscheinungen bzw. Störung der erzielten Versuchsanordnung habe ich so gut wie vollkommen vermißt. Ich habe im Laufe mehrerer Versuche bei etwa 30 Mäusen Probeentnahmen der Leber und Milz gemacht und nach Tagen und Wochen feststellen können, daß irgendwelche nennenswerten Veränderungen nicht vorlagen, sofern der Eingriff einigermaßen gelungen war. Dieser ist aber schon nach kurzer Übung mit Leichtigkeit zu beherrschen. Selbst lokale Verwachsungen der Wundflächen sind vielfach zu vermissen. Zur Technik sei bemerkt, daß ich die Organstücke mit einer kleinen glühenden Schere entnommen habe. Hierdurch sind Blutungen regelmäßig zu vermeiden. Wenn durch besondere Umstände einmal stärkere Blutung der Leberwunde eintrat, so ließ ich die Tiere verbluten, um die störende Wirkung der Blutaufsaugung aus der Bauchhöhle dem Versuch fernzuhalten.

In einer vorangehenden Mitteilung wurde die Art der Verarbeitung des verfütterten Eisens in seiner Abhängigkeit von verschiedenen Ernährungseinflüssen erörtert. Diese Erkenntnisse sind vornehmlich an der weißen Maus gewonnen und die Einzelheiten der morphologischen Befunde sind nur kurz gestreift worden. In einer weiteren Studie habe ich versucht, alters- und geschlechtsbedingte Unterschiede bei der Eisenspeicherung herauszuarbeiten, wobei allerdings nur das aus der Nahrung stammende Eisen berücksichtigt wurde. Gleichzeitig wurden die Verhältnisse unter denselben Bedingungen wie bei der Maus noch bei der Ratte studiert, da dieses Tier wegen gewisser Eigentümlichkeiten eine besondere Betrachtung verlangt, obwohl, was vorauszuschieken sei, eine grundsätzliche Übereinstimmung mit der Maus in bezug auf die speicherischen Leistungen besteht. Die an diesen beiden Tierarten gewonnenen Erkenntnisse gestatten, die morphologischen Einzelheiten näher zu betrachten und aus den Querschnittsbildern auch auf die fließenden Vorgänge im Rahmen des Eisenstoffwechsels (Abfuhr und Umsatz) einzugehen.

Auch hier ist die Betrachtungsweise erschwert durch die mangelhafte Bestimmung dessen, was man bei der Ratte als „normalen Zustand“ zum Ausgangspunkt der Betrachtung festsetzen könnte. Die folgenden drei Tafeln werden eindringlich die weitgehenden Unterschiede der Milz und Leber bezüglich ihres Eisengehaltes bei den aus verschiedenen Beständen stammenden Tieren kundtun. Trotz guten Gedeihens findet man bei der Ratte noch häufiger als bei der Maus hohe Eisenwerte namentlich in der Milzpulpa und in den Knötchen. Trotzdem machte ich die Erfahrung, daß bei ausgiebiger und nach Art hochwertiger Nahrungszufuhr, wie sie in der Vollei-Milch-Semmelmischung gegeben ist, die ganze Milz sowie auch die Leberzellen der Ratte im allgemeinen frei bleiben von histochemisch nachweisbarer Eisenablagerung und in diesem Punkt eine Übereinstimmung mit der Maus besteht. Bei der

Maus ist dieses grundsätzliche Verhalten in mehreren Versuchen unter verschiedenen Bedingungen festgestellt. Am häufigsten ist noch die Eisenablagerung in den Reticulumzellen der Lymphknötchen, aber diese braucht durchaus nicht mit der Pulpasiderose parallel zu gehen. In der Leber findet man bei einem sehr großen Teil der Ratten manchmal nur geringfügige, aber häufig auch stärkere Siderose einzelner Sternzellen in den peripheren Läppchenabschnitten, wie sie bei der Haushenne vorkommen. Wie wir noch sehen werden, ist es schon eine etwas seltene Erscheinung, daß ohne nachweisbare äußere Einflüsse eine stärkere Sternzellensiderose vorliegt, aber auch diese kommt vor, und zwar innerhalb derselben Gruppe, meistens gleichzeitig bei mehreren Tieren, selten die Läppchenperipherie überschreitend. Dies bildet einen unbedingten Gegensatz zu der Maus, wo ich an mehreren hundert Tieren gleiches niemals gesehen habe. Es sei hervorgehoben, daß bei diesen Tieren auch die Milz regelmäßig ungewöhnlich reichlich Eisen enthält.

Der eigentliche und vielleicht einzige Unterschied zwischen Maus und Ratte besteht also im Verhalten der Sternzellen. Die Frage ist nur die, wieweit die Verschiedenheit durch die Sternzellen selbst bedingt ist. Um diese Beziehungen festlegen zu können, müssen einige Beobachtungen vorausgeschickt werden, die weiter unten ausführlich besprochen werden. Es handelt sich um grundsätzliche Unterschiede nach der Lage der Sternzellensiderose innerhalb der Leberläppchen. Die bei der „normalen“ Ratte nicht allzu selten anzutreffende Sternzellensiderose erstreckt sich so gut wie ausschließlich auf die Sternzellen der Läppchenränder im Gegensatz zu der fast ausschließlich zentralen Sternzellensiderose nach Milzentfernung bei der Ratte. Davon später. Die periphere Sternzellensiderose ist eine Besonderheit allein der Ratte, gegenüber der Maus. Andere Tiere zeigen ebenfalls schon „normalerweise“ noch viel stärkere Eisenspeicherung in den Sternzellen. So habe ich bei sehr zahlreichen Probeentnahmen nicht ganz junge Hunde fast niemals ohne Sternzellensiderose gesehen. Ähnlich verhielt sich die Taube, weniger stark das Huhn. Eine vergleichende Untersuchung dieser Verhältnisse ist bereits angelegt worden und soll später fortgesetzt werden. Damit soll aber nicht gesagt werden, daß den Sternzellen der Läppchenränder irgendwelche funktionellen Besonderheiten zugeschrieben werden. Auch ist in diesem Zusammenhang die Form des Eisenangebots völlig unklar, was für die Beurteilung der eben aufgeworfenen Frage von Bedeutung wäre. Ich glaube mit Recht die Verhältnisse bei der Maus, als die normalen oder physiologischen zu betrachten. Die anderen Tiere können sich dagegen unter der Darreichung der fast immer einseitigen und eintönigen Kost sich den fremden Einflüssen nicht entziehen, die zu der peripheren Sternzellensiderose führt. Als Hinweis für die Erklärung dieser Unterschiede kann die Tatsache dienen,

daß diese Tiere (Gruppe der Tabelle 2) von dem Tierhändler besorgt wurden. Diese Tiere werden aus begreiflichen Gründen weniger ausreichend (ohne Milch) ernährt. Die vielfach sich widersprechenden Ergebnisse dieser Fragen des Eisenstoffwechsels sprechen dafür, daß diese und andere, weiter unten zu erörternde Umstände beachtet werden müssen, wenn man erfolgreich an ihre Lösung herantreten will. Die kritische Besprechung dieser Gebiete überschreitet den Rahmen dieser Mitteilung, jedoch kann ich die Besprechung einiger Angaben nicht unterlassen, deren Stichhaltigkeit zum Teil angezweifelt wurde, zum Teil wie ich glaube, selbst werde widerlegen können.

Um in die verwickelte Frage des Eisenstoffwechsels auf Grund eigener Erfahrungen einen Einblick zu gewinnen, war es erforderlich, daß die zwei nebeneinander laufenden Vorgänge des Eisenstoffwechsels, nämlich die Verarbeitung des Zerfalleisens und die Verarbeitung des Nahrungseisens voneinander getrennt, aber miteinander verglichen, für die Beobachtung herangezogen werden sollen. Als weiterer Gesichtspunkt diente die in unseren früheren Untersuchungen gefundene Beobachtung über den Einfluß der Ernährung auf die speicherische Leistung für das Eisen. Wie bereits vorausgeschickt, diente uns zum Studium des Zerfalleisens als Modellversuch die Hämolyse nach der Bartonellanämie der Ratte, welche Befunde vielfach durch chemisch-toxische Blutzerstörung (Toluylendiamin, Phenyl-Hydrazin, Aqua dest.) erweitert wurden und in anderem Zusammenhang noch genauer berücksichtigt werden. Das Schicksal des Nahrungseisens wurde entsprechend unserer früheren Mitteilung durch Verfütterung von Eisenverbindungen verschiedener Art wie Fer. red., Fer. ox. sach., Hämoglobin verfolgt. Unbeachtet blieb zunächst die von *Starkenstein* zur Erörterung gestellte verschiedene Verteilung des Eisens je nach ihrer chemischen Valenz.

Gerade in den letzten Jahren haben verschiedene Befunde in das Schrifttum Eingang gefunden, welche geeignet zu sein scheinen, unsere Vorstellungen über den Eisenstoffwechsel und über die funktionellen Beziehungen der damit beschäftigten Organe entscheidend zu beeinflussen. Ohne Berücksichtigung des älteren Schrifttums sei nur auf die zahlreichen Arbeiten der *Asherschen* Schule hingewiesen, welche den Beweis erbracht zu haben glaubten, daß die Regelung des Eisenstoffwechsels in erster Linie der Milz unterstellt ist. Diese Untersuchungen scheinen eine schöne Stütze zu finden in den Befunden *Lepehnes*, in denen er nach Entmilzung und gleichzeitiger Eisenfütterung bei der Ratte schon nach kurzer Zeit eine hochgradige Eisenablagerung in den Sternzellen, dagegen die Leberzellen frei gefunden hat. Hierdurch fand auch die Lehre eine weitgehende Stütze, daß die Sternzellen im Falle der Entfernung der Milz „vikariierend“ eintreten könnten als besonders verwandte Zellverbände. Weitere Ergänzungen fand diese Ansicht

durch die Arbeiten *M. B. Schmidts*, die wieder mit großer Überzeugungskraft die vornehmliche Rolle der Milz bei der Speicherung des Zerfalleisens betonten und ganz entsprechend der *Lepohneschen* Anschauung eine Hämosiderose der Sternzellen nach Entfernung der Milz und lymphomartige Wucherungen des Sternzellenapparates der Leber bei der Maus aufwiesen. Damit wäre der Kreis in der Weise geschlossen worden, daß die Milz die hauptsächliche Regelung des Eisenstoffwechsels inne hat, sobald sie entfernt wird, diese Funktion von den verwandten Zellverbänden, in erster Linie von den Sternzellen der Leber übernommen wird. Hiermit sollte gleichzeitig auch die innige, systemartige Zusammengehörigkeit dieser Zellgruppen bewiesen werden.

Obwohl die ganze Lehre des Retikuloendothels bzw. der funktionellen Zusammengehörigkeit dieser Zellverbände vom Beginn ihrer engeren Begriffsbestimmung an, eine wahre Flut von Blockade- und Speicherarbeiten mit körperfremden Farbstoffen hervorgerufen hat, wurde die Eisenfrage, die letzten Endes auch eine Speicherfrage ist und unseren Aufgaben sicherlich nähersteht als die Speicherpathologie der künstlichen Farbstoffe, nicht wesentlich gefördert.

Bereits *Austin* und *Pearce* haben sich gegen die Ansichten der *Asherschen Schule* ausgesprochen. Doch wurde obige Ansicht erst von *Lauda* erfolgreich angegriffen als er zeigen konnte, daß die Eisenvermehrung in der Leber nach Entmilzung bei der Ratte nicht auf einer Funktionsübernahme seitens der Sternzellen beruht, sondern lediglich den Ausdruck eines vermehrten Blutunterganges infolge der Bartonellanämie bildet. Damit ist die anscheinend durch chemische Untersuchungen wohlbegründete Lehre über die herrschende Rolle der Milz im Eisenstoffwechsel im Sinne von *Austin* und *Pearce* widerlegt, nach der die vermehrte Ausscheidung nach Milzentfernung lediglich auf die infolge der sekundären Anämie stattgehabten Blutzerstörung zurückgeführt werden sollte. Mit dieser einen Feststellung ist die ganze Lehre über die herrschende Rolle der Milz im Eisenstoffwechsel ins Wanken geraten und die Aufgabe des ersten Abschnitts dieser Mitteilung soll sein, auf weitere teils ähnliche, teils anders geartete Fehlerquellen der früheren Ergebnisse hinzuweisen.

Gerade für denjenigen, der die Arbeiten von *M. B. Schmidt* ihrem Sinne nach für das Verständnis der Geschehnisse im Rahmen des Eisenstoffwechsels zu verwerten wünscht, also in dem Sinne, daß das Nahrungseisen durch die Leberzelle und das Zerfalleisen durch die Milz gespeichert wird, müßte der Widerspruch der *Lepohneschen* Befunde auffallen, nach welchen das verfütterte Eisen (*Ferrum oxydatum sacharatum*) nach Entfernung der Milz in den *Kupfferschen* Sternzellen zur Ablagerung kommen soll. Nach der zu Recht bestehenden Ansicht *M. B. Schmidts*, wie auch nach Angaben des älteren Schrifttums dient die periphere Leberzelle zur Ablagerung des verfütterten Eisens. Da ich mich über

dieses Verhalten im Laufe meiner Fütterungsversuche mit verschiedenen Eisenverbindungen zu überzeugen reichlich Gelegenheit hatte und auch bei der weißen Maus nach Verfütterung von Ferrum oxydatum sacharatum eine regelmäßige, teils körnige Eisenspeicherung in den Leberzellen der Läppchenränder verfolgen konnte, fiel mir in den Befunden von *Lepehne* auf, daß er trotz wochenlanger Fütterung mit Ferrum oxydatum sacharatum in seinen Niederschriften die Leberzellen ausnahmslos als eisenfrei bezeichnet. Dies war um so auffälliger, als bei der Maus mit Leichtigkeit eine Speicherung in der Leberzelle durch Fütterung dieses Präparats zu erzielen ist. Dieser Widerspruch zwischen dem Verhalten der Ratte und Maus bedurfte einer dringenden Nachprüfung. Zu diesem Zwecke ist der Versuch der Tabelle 1 in folgender Weise angestellt worden. Ich verfütterte einer großen Reihe von Ratten (40 Stück), von denen hier nur eine Versuchsreihe wiedergegeben wird, Ferrum oxydatum sacharatum 3% (pro die und Tier 0,4 g) und es ergab sich hierbei die recht bemerkenswerte Tatsache, daß das Ferrum oxydatum sacharatum in diesen Mengen verfüttert, weder in der Leberzelle noch in den Sternzellen zu sichtbarer Speicherung gelangte.

Obiges bemerkenswerte, aber bis jetzt nicht geklärte abweichende Verhalten der Ratte gegenüber der Maus erklärt uns neben den grundsätzlichen Einwänden von *Austin* und *Pearce* und *Lauda* eine zweite grundsätzliche Fehlerquelle in den Arbeiten *Lepehnes*, denen er zwangsläufig zum Opfer fallen mußte. Aus *Lepehnes* Befunde ergab sich mit Folgerichtigkeit seine Schlußfolgerung, da er ein Eisenpräparat verfütterte, das nicht einmal spurenweise in der Leberzelle wieder aufzufinden war. Dagegen schienen die positiven Sternzellenbefunde der gleichzeitig entmilzten Tiere genügend Aufschluß über das Verbleiben des Nahrungs Eisens zu geben. Das von ihm verfütterte Eisenpräparat ist aber für die Beurteilung seiner Ablagerungsstätte ungeeignet, da es weder in diffus gelöster, noch in körniger Form gespeichert wird. Hätte *Lepehne* z. B. statt Ferrum oxydatum sacharatum ferrum reductum gefüttert, so wäre ihm dieser Befund anders entgegengetreten. Diese Beobachtung wird auch im älteren Schrifttum bereits vermerkt. *Samoiloff* hält in seinen ebenfalls an Ratten durchgeführten Fütterungsversuchen mit Ferrum oxydatum sacharatum solubile 10% (*Hornemann*) sein Präparat „vom praktischen Standpunkt für unresorbierbar“, weil es selbst bei Darreichung übermäßig großer Mengen nur in verschwindend kleinen Mengen aufgenommen wird. Wir müssen also zu der Schlußfolgerung gelangen, daß die *Lepehneschen* Befunde weder für die Frage der Organleistungen im Eisenstoffwechsel, noch für die verwandtschaftlichen Beziehungen verschiedener Zellverbände verwertbar sind.

Sind die *Lepehneschen* Ansichten als Irrtümer erkannt worden, so mußte mit Recht die Frage aufgeworfen werden, welche Bedeutung den

Tabelle 1.

Futtor	Num- mer	Tag der Probe- ent- nahmen	Leber		Milz		Blutbild			Bemerkung
			Leber- zelle	Stern- zelle	Pulpa	Knötchen	am 10. 5.	am 19. 5.	am 22. 5.	
Semmel- Wasser seit dem 5. 5. 28 Ferrum oxyd. sacharatum seit dem 10. 5.	682	11. 5. 4. 6.	— —	— —?	— +	++ besonders an der Knötchen- grenze	E = 7,9 H = 80	E = 6,6 H = 78	E = 8,0 H = 80	
	683	11. 5. 4. 6.	— +	— —	+++ +++	+	E = 6,6 H = 85	E = 6,0 H = 80	E = 7,2 H = 62	
	684	11. 5. 4. 6.	— —	— —	+++ +++	++	E = 7,2 H = 94	E = 6,0 H = 65	E = 6,6 H = 72	
	685 !	11. 5. 14. 5.	— —	— —	++ ++	— ++	E = 8,0 H = 90	tot am 14. 5.		
Vollei- Milch-Semmel seit dem 5. 5. 28 Ferrum oxyd. sacharatum seit dem 10. 5.	686	11. 5. 4. 6.	— —	— —	± +	++	E = 6,4 H = 80	E = 5,0 H = 5	E = 5,3 H = 66	
	687	11. 5. 4. 6.	— —	— —	— —	++	E = 6,0 H = 75	E = 5,0 H = 70	E = 7,0 H = 74	
	688	11. 5. 24. 5.	— —	+++ ++	± +	— +	E = 5,6 H = 80 Trypanosoma Lewisii	E = 4,0 H = 55 Trypanosoma Lewisii	E = 5,6 H = 68	Trypanosomen im Blut- ausstrich bereits vor der Probeentnahme am 10. 5. daher die ab- weichenden Befunde in der Leber
	689	11. 5. 4. 6.	++ —	— +++	— +	— +	E = 6,4 H = 85	E = 4,8 H = 70 Trypanosoma Lewisii	E = 5,5 H = 68	Ebenfalls Auftreten der Trypanosomen aber erst im Blutaussstrich nach der Probeent- nahme am 19. 5.

¹ Bezüglich der Wertung der angeführten +, — Zeichen sei auf die Ausführungen in der früheren Arbeit, Virchows Arch. 269, hingewiesen.

von *M. B. Schmidt* bei der weißen Maus erhobenen Befunden bezüglich der Eisenspeicherung der Sternzellen nach Milzentfernung beizumessen ist. Es wurden 12 Mäusen aus eigener Zucht die Milz entfernt. Nach je 8 Tagen sind je 2 Tieren ein Stück Leber exstirpiert worden, also die letzten beiden Tiere nach 48 Tagen. Sämtliche Tiere überlebten die zweite Laparotomie und 7 Wochen nach der ersten Entmilzung sind sämtliche 12 Tiere getötet worden. Ich habe bei sämtlichen 12 Tieren die von *M. B. Schmidt* gesehene Sternzellensiderose vermißt. Es war geplant, diese Versuche noch nach anderen Richtungen zu vertiefen, als bereits verschiedene Angaben des Schrifttums erschienen, die geeignet zu sein scheinen, weitere Erhebungen in dieser Richtung überflüssig zu machen und das widersprechende Verhalten der beiden Beobachtungen erklären. Erst kürzlich berichtete *Lauda* über das abweichende Verhalten verschiedener Versuchsreihen nach Milzentfernung bei der Maus. Einige seiner Versuchsreihen zeigten nicht die geringsten Krankheitsveränderungen, andere dagegen ganz ausgesprochene und teils recht erhebliche Krankheitserscheinungen. Kurz nachher erschien die Mitteilung von *V. Schilling*¹, wo er auch ähnlich den von *M. Mayer* bei der Ratte erhobenen Bartonellabefunden auch bei der Maus in seinem Material äußerst häufig, aber durchaus nicht immer, Stäbchen in und an den Erythrocyten gefunden hat. Diese treten unmittelbar nach der Milzentfernung auf und werden von ihm als „Eperythrozoon coccoides“ bezeichnet. Neben diesen kommen bei der Maus noch die *Bartonella mur.* ebenfalls häufig vor. Diese Befunde sind geeignet,

Zu Tabelle 1.

Trotz 24tägiger Fütterung mit Ferrum oxyd. sach. keine Veränderung des Eisengehaltes in der Leberzelle. Im Falle 683 kam die spurenweise diffuse Eisenreaktion in der peripheren Leberzelle zustande. Die in dem Falle 688 und 689 zuerst vorhandene Menge (+/+ +) diffus gespeicherten Eisens schwand in der Zwischenzeit bis zur nächsten Probeentnahme unter dem Einfluß der Vollei-Milch-Kost. Abgesehen von den unbedeutenden Befunden der Fälle 682 und 683 blieben auch die Sternzellen im Laufe der Fütterungsversuche frei von Eisen. Die starke Sternzellensiderose in den Fällen 688 und 689 ist lediglich auf die teils schon vor (688), teils erst nach (689) der ersten Probeentnahme auftretenden Trypanosomainfektion mit *Tryp. lewisii* zurückzuführen. In der Milz kommt die Hungerkostwirkung als gesteigerte Speicherung zum Ausdruck. Die Eisenfütterung bleibt auf den Eisengehalt ohne Einfluß, weder die Pulpa noch die Follikel zeigen eine nennenswerte Vermehrung des Eisengehalts. Auch die Blutbildung bleibt vollkommen unbeeinflusst, läßt lediglich die auch von *Lauda* erwähnte Tatsache erkennen, daß bei wiederholten Zählungen die neu erhaltenen Werte sinken. — Wir sehen also, daß zur Entscheidung der uns vorliegenden Fragen eine ganze Reihe begleitende Umstände (Ernährung, latente Infektionen usw.) berücksichtigt werden müssen, bevor man zu Schlußfolgerungen schreiten will. Auf weitere aus diesen Versuchen entnehmbare Einzelheiten wird im Zusammenhang mit anderen Versuchen eingegangen.

¹ *Schilling, V.*: Klin. Wschr. 1928, Nr 2.

wiederum die positiven Eisenbefunde der Sternzellen nach der Milzentfernung lediglich mit der Erythrocytenzerstörung durch den fraglichen Erreger zu erklären und ihre Bewertung höchstens als unregelmäßiges Vorkommnis zu rechtfertigen. Für das Verständnis scheint mir von Bedeutung zu sein die letzte Mitteilung von *Martin Mayer*, wo er die Läuse der Ratte (*Haematopinus spinulosus*)¹ als die Überträger der Bartonellaerreger bezeichnet. Die übermäßig sorgfältige Aufzucht unserer Mäuse läßt durchaus die Möglichkeit zu, daß mangels des bezeichneten Überträgers der beschriebenen Infektionskeime auch eine Blutzerstörung, sowie eine Sternzellensiderose bei den 12 Tieren unseres Versuches ausgeblieben ist, wie das bei den Catania-Tieren von *Lauda* der Fall war und wie ich schon jetzt kurz erwähnen möchte, bei Salvarsan behandelten Ratten ebenso der Fall ist.

Ich befinde mich also in grundsätzlicher Übereinstimmung mit *Lauda* in der Ablehnung der Vorstellung der herrschenden Funktion der Milz im Eisenstoffwechsel, jedoch möchte ich seine daran geknüpften Ausführungen² zunächst insofern beanstanden, als er schlechthin vom „Eisenstoffwechsel“ spricht und wie mir scheint, nur die Speicherung des durch Blutuntergang frei gewordenen Eisens meint. Dafür stimmen seine Ansichten allerdings, aber unter dem Begriff „Eisenstoffwechsel“ müssen wir zwei voneinander zunächst unabhängige Vorgänge, nämlich des intravaskulären Erythrocytenzerfalls und des durch Nahrung zugeführten Eisens trennen, worauf ich noch später genauer eingehen werde.

Für die Frage des Zusammenhanges gerade der Erythrocytenzerstörung und der Menge der Eisenvermehrung in der Leber nach Entmilzung ist zwar von untergeordneter Bedeutung, ob diese Vorgänge nicht nachweislich gleichlaufend sich verhalten und es dürfte lediglich auf die Mangelhaftigkeit der angewandten Methodik sowohl der Blutkörperchenzählung beim Nager wie auch der Eisenanalyse zurückzuführen sein, daß man hierin, wie das *Lauda* selbst hervorhebt, keine weitgehende Gesetzmäßigkeit festlegen könnte. Darum begnügte sich nämlich *Lauda* mit der Feststellung, daß die durch Milzentfernung erzeugten Bartonellaanämien in der Leber gleichfalls zu einer Sternzellensiderose führen. Ich bemühte mich, nach der anderen Seite diese Frage zu verfolgen, wozu günstige Gelegenheit die von *M. Mayer* festgestellte Tatsache bot, daß Salvarsan vorbehandelte Ratten gegen den Ausbruch der Bartonellainfektion auch nach Entmilzung geschützt sind. Ich spritzte bei 8 Ratten unter die Haut je 2 mg in physiologischer Kochsalzlösung gelöstes Neosalvarsan am 5. 12. 28. Sämtliche 8 Tiere wurden am 11. 12. 28. entmilzt. Auf die Wiedergabe von Niederschriften wird verzichtet, da, nachdem die Bartonellainfektion ausblieb, es nicht einmal andeutungsweise zu einer Sternzellensiderose kam, worauf die

¹ *Mayer, Martin*: Klin Wschr. 1928, Nr 50.

² *Lauda*: Z. exper. Med. 58, 327 (1927).

von *Asher* analytisch nachgewiesene Eisenvermehrung allein zurückzuführen ist. Deswegen sei auch nur kurz erwähnt, daß Grad und Dauer des Erythrocytenunterganges und Grad der Sternzellensiderose durchaus zuverlässig die Zusammenhänge zwischen beiden Vorgängen erkennen läßt. Im Rahmen einer größeren Untersuchung über Fragen der Immunität bei der Bartonellainfektion der Ratte konnte ich an etwa 200 Tieren gute Übereinstimmung zwischen der Eisenablagerung und dem Erythrocytenuntergang feststellen: Die ausnahmsweise schon

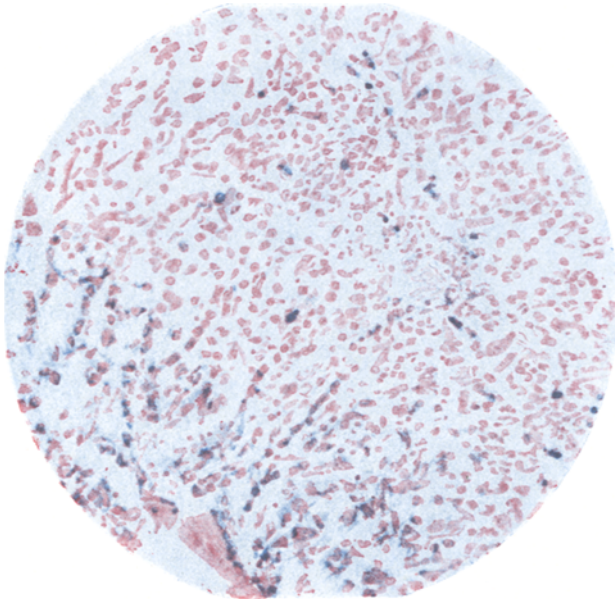


Abb. 1. Vollei-Milchmasttier. Hämoglobinfütterung 8 Tage vor der Entmilzung bis zur Tötung. Nach der Entmilzung mittelstarke Bartonelleninfektion. Das Tier wurde 11 Tage nach der Entmilzung getötet. Mäßig starke zentrale Sternzellensiderose bei gleichzeitig bestehender Eisenspeicherung in den Leberzellen der peripheren Läppchenhälfte (im Bilde links). Beide Gebiete voneinander fast vollkommen getrennt.

am dritten bis vierten Tag nach der Entmilzung frühzeitig (bei noch verhältnismäßig hohen Erythrocytenwerten, 4—6 Millionen) eingegangenen Tiere ließen nur ganz schwache Sternzellensiderose erkennen. Bei den länger verlaufenden mittelstarken Infektionen, zwar ohne überstürzten, aber bei wiederholten Rückfällen anhaltender Blutzerstörung, kommt es zu einer viel stärkeren Sternzellensiderose (Abb. 1). Wie vorausschicken sei, ändern sich diese Befunde auch bei gleichzeitiger *Ferrum reductum*-Fütterung nicht. Es zeigte sich, daß die Stärke der Sternzellensiderose von der Eisenspeicherung der Leberzellen völlig unabhängig ist und daß diese bei Eisenfütterung ausschließlich durch den Grad des Erythrocytenunterganges bestimmt wird.

Es sei nochmals der Unterschied zwischen der schon beim nicht-vorbehandelten Tier vorhandenen Sternzellensiderose in den Läppchenrändern und zwischen der vorwiegend zentralen Sternzellensiderose nach der Blutzerstörung durch Bartonellainfektion nach Entmilzung hervorgehoben. Indem ich später auf diese meines Erachtens grundsätzliche Gegenüberstellung nochmals zurückkommen werde, möchte ich in folgendem über die Abhängigkeit der Eisenablagerung in den zentral

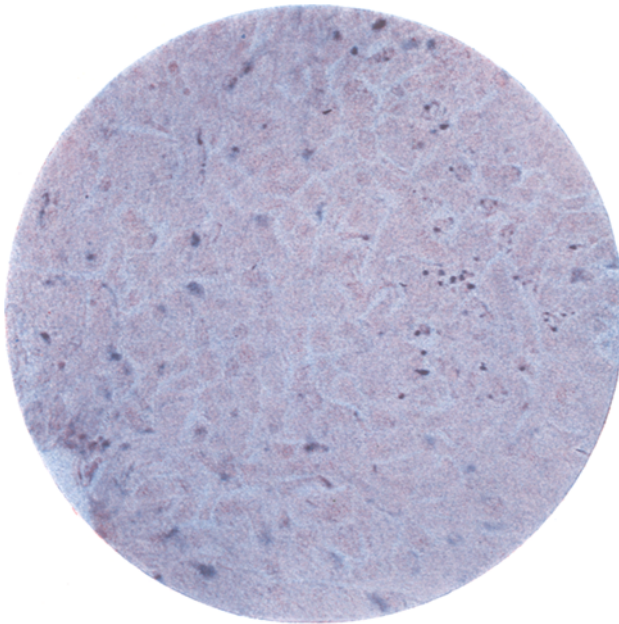


Abb. 2. Ratte Nr. 780. Gefötet 12 Tage nach der Entmilzung. Hochgradige Bartonellainfektion; entsprechend starke zentrale Sternzellensiderose (in der rechten Hälfte des Bildes). 24 Stunden vor der Tötung intrakardiale Kollargoleinspritzung. Die Aufnahme der Silberkörnchen erfolgt ausschließlich in den Sternzellen der peripheren Läppchenhälfte (links auf dem Bilde). Die beiden Gebiete des Läppchens sind voneinander fast vollkommen getrennt.

gelegenen Sternzellen von ernährungsbedingten Einflüssen sprechen, entsprechend dem Verhalten des verfütterten Eisens in der Leberzelle. Auch hier benutzte ich die A- und B-Fütterung gewöhnlich erst einige Tage vor der Entmilzung und kurz zusammenfassend möchte ich sagen, daß der Grad der Sternzellensiderose im großen und ganzen wie bereits angeführt lediglich dem Grad des Blutkörperchenunterganges entspricht und unabhängig von der Ernährung bleibt. Dem entspricht auch der Befund, daß die Vollei-Milchmasttiere, soweit sie nicht gleichzeitig mit den Semmel-Wasser-Tieren getötet werden, in den Sternzellen nach der Entmilzung verschiedentlich sogar reichlicher Eisen speichern als die

Semmel-Wasser-Tiere. Bedingt ist dies, wie oben gezeigt, lediglich durch die längere Lebensdauer der Tiere der Vollei-Milch-Gruppe und genau so zeitlich bedingt wie die vorher angeführten negativen Befunde bei den in den ersten 3 Tagen nach der Milzentfernung eingegangenen Tieren (Niederschrift Nr. 685). Im Gegensatz also zu unseren früheren Feststellungen über die ernährungsbedingte Beeinflußbarkeit der Leberzellen und speichernden Zellarten der Milz entziehen sich die zentralen Sternzellen diesen Einflüssen. Hierin verhalten sie sich genau so wie die Hafer- bzw. Dursttiere unserer früher veröffentlichten Versuche, in denen trotz hochgradiger akuter Pulpasklerose der Milz nach Röntgenbestrahlung oder Streptokokkeninfektion eine Sternzellensiderose ebenfalls vermißt wurde.

Versuche mit intracardialer Kollargoleinspritzung bei verschieden gefütterten Rattengruppen ließen mengenmäßige Unterschiede gespeicherten Silbers allerdings auch in den peripheren Sternzellen nicht mit Sicherheit feststellen. Vielleicht liegt das auch an den zeitlichen Umständen, denn *Jungmann* konnte gemeinsam mit *Wallbach* vor kurzem über angebliche diesbezügliche Unterschiede bei der Maus nach Tusche-speicherung in den ersten zwanzig Minuten berichten. Doch handelt es sich bei ihnen nur um die Speicherung in den peripheren Sternzellen, weswegen ihre daraus gezogenen Schlüsse bezüglich der krankhaften Aufnahme von Erythrocyten bei der perniziösen Anämie hinfällig sind. Denn, wie ich bereits betont habe, die Aufnahme der untergehenden Erythrocyten erfolgt im Gegensatz zu den künstlich in die Blutbahn gebrachten Speicherstoffen und Körper vorwiegend in den zentralen Sternzellen, die, wie es scheint, durch ernährungsbedingte Maßnahmen bis jetzt nachweislich nicht beeinflußbar sind. Die eingangs angeführten Befunde am „normalen“ Tier sprechen dafür, daß eher die *periphere* Sternzelle ernährungsbedingten Einflüssen zugänglich ist, womit die *Jungmannschen* Befunde verständlicher wären. Eine wesentliche Beeinflussung des Sternzellenapparates durch Ernährung ist auch kaum zu erwarten, da diese nicht unmittelbar an der Verarbeitung jener Stoffe, welche die Speicherunterschiede hervorufen, beteiligt sind, höchstens die Verdauungsprodukte der Leber übernehmen. Diese erhielt die abgebauten Stoffe unmittelbar aus dem Darm, dagegen die Sternzellen entweder von der Leberzelle oder aus dem Blute. Bekanntlich kann die Zusammensetzung des Blutplasmas nur in ganz bescheidenen Rahmen eine Verschiebung erleiden. Schon hier drängt sich die Frage der Bedeutung des Stoffaustausches zwischen Leberzelle und Sternzelle in den Vordergrund, was uns weiter unten noch eingehender beschäftigen wird.

Zur Besprechung der Einzelheiten seien hier einige Niederschriften von Versuchen wiedergegeben.

Ratte Nr. 610: Gefüttert mit Vollei-Milch-Semmel.

a) Probeausschnitt der Leber am 27. 2. 28. Keine Spur von Eisen weder in der Leberzelle, noch in den Sternzellen. *Milz* bis auf einzelne Eisenkörnchen in der Pulpa frei von Eisen.

b) Nach Stägiger Hämoglobinfütterung getötet: mäßige Ablagerung diffus gelösten Eisens in den Leberzellen des peripheren Läppchendrittels. Keine Spur körniger Speicherung, keine Spur Eisen in den Sternzellen. *Milz* keine Vermehrung des Eisens gegenüber der Probeentnahme.

Ratte Nr. 613:

a) Probeausschnitt der Milz und Leber am 27. 2. Keine Spur von Eisen. Getötet nach 16tägiger Hämoglobinfütterung am 15. 3. 28.

b) Leber: Ausgedehnte, bis über die periphere Läppchenhälfte hinausgehende Ablagerung diffus gelösten Eisens. Innerhalb etwa des peripheren Läppchendrittels mäßig reichlich körniges Eisen, zum Teil in streifenförmiger, axialer Anordnung um den Leberzellkern. Sternzellen frei von Eisen. *Milz:* Mäßig reichlich Eisengehalt der Pulpa, wie auch in Lymphknötchen.

Ratte Nr. 743: Semmel-Wasser-Kost seit dem 1. 9. 27.

a) Probeausschnitt am 18. 9. 27: *Leber:* Leberzellen frei, ganz vereinzelt geringfügiges, körniges Eisen in den spindelförmigen Zellen der Läppchenränder bzw. des periportalten Bindegewebes. *Milz:* Geringfügige, feinkörnige Eisenablagerung in der Pulpa und vereinzelt in spindelförmigen Zellen der Knötchen.

b) Getötet am 5. 9. 27 nach 4tägiger Ferrum reductum-Beifütterung. Befund bereits wie bei Ratte Nr. 613 nach 3wöchiger Hämoglobinfütterung. *Leber:* Bereits beginnende körnige Speicherung der peripher gelegenen Leberzellen. Diffuse Blaufärbung der Läppchenränder.

Ratte Nr. 751: Behandelt wie das vorangehende Tier.

a) Probeausschnitt am 18. 9. 27. Befund Leber und Milz wie Nr. 743.

b) Getötet nach 12tägiger Fütterung von Ferrum reductum. Äußerst hochgradige, zentralwärts stark abnehmende doch sämtliche, auch zentrale Leberzellen ergreifenden körnige Eisenablagerung in den Leberzellen, infolge ihrer streifenförmigen, axialen Anordnung zierliche Netzzeichnung bildend, lediglich in den periphersten Zellschichten durch körnige, klumpige Beschaffenheit sich auszeichnend. Sternzellen vollkommen frei von Eisen. (Virchows Arch. 269, Abb. 4.)

Niederschriften von Bartonellaratten.

Ratte Nr. 685: Semmel-Wasserfütterung seit dem 3. 5. 28. Entmilzung am 11. 5. Tot aufgefunden am 14. 5.

Mikroskopischer Befund:

Leber: Leberzellen völlig frei von Eisen. Keine deutliche Eisenreaktion in den Sternzellen. Vereinzelt in den mittleren Läppchenabschnitten geschwollene Sternzellen, vielleicht einige aufgenommene Erythrocyten enthaltend. Ganz vereinzelt einige Erythrocyten von leicht bläulichem Schimmer, jedoch bei stärkeren Vergrößerungen sehr undeutlich werdend.

Ratte Nr. 699: Vollei-Milchmast seit 3. 5. 28.

Entmilzung am 11. 5. 28. Tot aufgefunden am 15. 5. 28.

Blutbild vor dem Tode: Erythrocyten = 1,800 000; Hämoglobin = 25, sehr reichlich Bartonellen.

Mikroskopischer Befund: *Leber:* Leberzelle vollkommen frei von Eisen. Einzelne stark geschwollene Sternzellen um die Vena centralis, reichlich diffuses und auch körniges Eisen enthaltend, ziemlich diffus den Rändern zu abnehmende ausgesprochene Erythrophagie in den Sternzellen. Stellenweise bereits beginnende bläuliche Anfärbung und auch hier und da einzelne deutliche Eisenkörnchen enthaltend.

Ratte Nr. 702: Semmel-Wasser-Fütterung seit dem 3. 5. 28. Entmilzung am 11. 5. 28. Tot aufgefunden am 18. 5. morgens.

Blutbild am 5. Tag: Erythrocyten = 1,2 Millionen, Hämoglobin = 20, sehr reichlich Bartonellen.

Mikroskopischer Befund. *Leber:* Leberzellen vollkommen frei von Eisen. Hochgradige zentrale Sternzellensiderose, randwärts abnehmend, in den peripheren Sternzellen lediglich reichlich aufgenommene Erythrocyten zu erkennen. Auch die unmittelbar an die Vena centralis heranreichenden Sternzellenfortsätze scheinen frei zu sein von Eisen.

Ratte Nr. 705: Vollei-Milchmast seit dem 3. 5. 28. Entmilzung am 11. 5. 28. Tot aufgefunden am 23. 8. 28.

12 Tage nach der Entmilzung. *Leber:* Noch weit stärkere Ablagerung teils grobkörnigen Eisens in den Sternzellen der zentralen Läppchenhälfte als im vorangehenden Falle. Erythropagie kaum noch zu erkennen, Leberzelle vollkommen frei von Eisen.

Blutbilder zuletzt am 22. 5. Erythrocyten 3. 8. Millionen Hämoglobin 38, sehr reichlich Bartonellen.

Ratte Nr. 753: Vollei-Milchmast seit 23. 8.

Getötet 7 Wochen nach der Entmilzung. Hochgradige, teils grobkörnige Eisenablagerung in den Sternzellen der zentralen Läppchenhälfte, nur selten darüber hinaus einzelne Streifen in der peripheren Hälfte ergreifend. Leberzellen vollkommen frei auch von Spuren von gelöstem oder körnigem Eisen.

Ratte Nr. 755: Vollei-Milchmast seit dem 23. 5. 28.

Getötet 7 Wochen nach der Entmilzung. *Leber:* Überaus hochgradige Ablagerung von grobkörnigem, teils sogar klumpigen, scholligen Eisen in den zentral gelegenen Sternzellen und diffus blaue Anfärbung des ganzen zentralen Läppchenabschnittes. Bei Zuhilfenahme stärkerer Vergrößerungen ist trotz Anwendung farbigen Filters eine nennenswerte Ablagerung auch diffus gelösten Eisens in den Leberzellen nicht feststellbar, ebenso ist auch körniges Eisen nicht anzutreffen.

Was das Schicksal des Fütterungseisens anbelangt, so verhält sich die Ratte durchaus entsprechend den in der ersten Mitteilung dargelegten Verhältnissen der weißen Maus, weswegen ich mich ganz kurz fassen kann. Bei der Ratte tritt das verfütterte Eisen ebenfalls ausschließlich in der Leberzelle auf, genau wie bei der Maus, erst gelöst, dann körnig, am stärksten an der Peripherie des Läppchens zentralwärts an Stärke abnehmend. Dies stimmt auch mit den älteren Angaben *Samojloffs* und *Tartakowskys* an anderen Versuchstieren und die neueren Ergebnisse *M. B. Schmidts* überein. Für die Vergegenwärtigung der hierbei sich ergebenden Bilder genügt diese kurze Feststellung unter Hinweis auf die Abbildungen und Ausführungen in meiner vorangegangenen Mitteilung¹. Dieses Verhalten kommt bereits in den Mitteilungen frühester Beobachter zum Ausdruck, wenn auch dort begreiflicherweise von der Läppchenperipherie gesprochen wird ohne genauere Erwähnung der speichernden Zellarten.

In diesen Zellen haben wir in allen Versuchen das Auftreten von körnigen Eisen beobachtet ohne gleichzeitiger Vermehrung des Milzeisens. Sie ist ausschließlich als Folge der Eisenfütterung zu betrachten und ist keineswegs irgendwie mit der Bluterstörung in Verbindung

¹ Virchows Arch. 269, 645, Abb. 1 u. 2.

Tabelle 2. *Ratten (aus fremder Zucht).*

Futter	Num- mer	Tag der Probe- ent- nahme	Leber		Milz		
			Leber- zelle	Stern- zelle	Pulpa	Follikel	
Pferde- hämoglobin Vollei-Milch- Semmel seit dem 3. 9. 27	448	3,9	—	—	+	+	tot aufgefunden
		10,9	—	±	+	+	
	449	3,9	+	+			
		16,9	+	peripher +	+	+	
	450	3,9	—?	+			
		16,9	—?	herd- förmig +		+	
	451	3,9	—	+	+	+	Lebernekrosen mit starker ausgedehnter Verfettung. Zahlreiche Milz- herde ebenfalls mit Fettablagerung; akute Infektion!
		16,9	—?	±	sehr stark peri- follikul	+	
	452	3,9	+	+			⌘ = klumpig- scholliges Eisen am Läppchenrand
		16,9		+			
Pferde- hämoglobin Semmel- Wasser seit dem 3. 9. 27	453	3,9	+	+		±	
		16,9		+		±	
	454	3,9	—?	±			
		16,9	—?	±			
	455	3,9	—			+	
		16,9	+			+	

Zu Tabelle 2.

An dieser Stelle füge ich die tafelmäßigen Ergebnisse eines Versuches, gewonnen an einem Tiermaterial, wie es bei Untersuchungen dieser Art nicht verwertet werden durfte, bei. Es ergab sich, im Gegensatz zu den späteren Versuchen der Tabelle 1 und 2, daß das Tiermaterial als Vergleichsmaterial, da es vollkommen uneinheitlich ist, unbrauchbar sei. Wahrscheinlich unter dem Einfluß einer unzureichenden Kost zeigten fast alle Tiere bereits in der Leberzelle Spuren von Eisen, meist nur in diffus gespeicherter Form. Ebenso zeigten die Sternzellen aller Tiere mehr oder weniger, im Falle 453 sogar sehr reichlichen, Eisengehalt. Dagegen strotzen die Milze teilweise (455, 449) vor Eisen, wobei recht interessant ist die deutlich verfolgbare Entspeicherung der A.-Gruppe und Zunahme des Eisens der schlecht ernährten B.-Gruppe. Dies spricht deutlich dafür, daß dieser Vorgang von der gleichzeitig erfolgten Hämoglobinfütterung unabhängig sei, obwohl dies in der Leberzelle unverkennbar zum Ausdruck kommt (452, 453).

zu bringen. Im folgenden sei eine Versuchsreihe wiedergegeben vor allem zur Illustration der Verhältnisse, wie sie nur allzu oft geeignet sind, unklare Versuchsergebnisse zu liefern.

Dem Versuche der Tabelle 2 dienten nicht mehr ganz junge Tiere einer fremden Zucht, was auf die Sideroseverhältnisse die besprochenen Folgen hatte. Allerdings zeigen die Leberzellen bei der Probeentnahme mit Ausnahme des Falles 449 und 453 mikroskopisch kaum wahrnehmbare Eisenvermehrung, also keine Vermehrung über die normale Menge des Funktionseisens hinaus, hingegen von 8 Tieren zeigen 7 eine ausgesprochene, teils erhebliche Siderose der peripheren Sternzellen, worauf ich bereits in meiner Einleitung hingewiesen habe. Die Milzen zeigen ausnahmslos eine sehr erhebliche Eisenablagerung sowohl in der Pulpa als auch in den Knötchen. Dieses Verhalten spricht laut unseren Erfahrungen für eine langdauernde eiweißarme Ernährung. Es sei bereits hier die Wichtigkeit der Befunde angedeutet, daß trotz äußerst reichlicher Eisenmengen in der Pulpa mit vermutlich vorangehendem erheblichen Blutuntergang wir nur vereinzelt geringfügig diffuses Eisen in der Leber finden, das aber niemals bis zur körnigen Speicherung gesteigert wird. Jedenfalls geht auch aus diesen Befunden hervor, daß der Eisengehalt der Leberzelle von den Eisenschwankungen der Milz weitgehend unbeeinflusst bleibt. Erst als den Tieren Eisen, in diesem Falle Hämoglobin, verfüttert wird, tritt das Eisen auch in körniger Form in der Leberzelle auf. Nachdem die Tiere etwa 13 Tage das Hämoglobin mit der üblichen A- und B-Kost vermischt erhalten haben, zeigte sich auch hier der große Unterschied in den Speichergraden des Eisens in den Leberzellen. Die Sternzellen sind dagegen in keinem einzigen Falle von der Eisenvermehrung getroffen im Einklang mit den Ergebnissen der Tabellen 1 u. 3. Eine Ausnahme bildet nur das Tier 452 der Tabelle 2, das aber schon vor der Eisenfütterung sehr hohen Eisenwert in der Milz aufweist, der noch nach der Laparotomie weiter ansteigt und eine vom ganzen Vorgang unabhängige Vermehrung des Zerfalleisens wahrscheinlich macht. Dieses Verhalten begegnete uns auch in anderen Versuchen.

Vergleicht man die Milzbefunde der beiden Fütterungsgruppen miteinander, so bietet diese Betrachtung eine ausgezeichnete Gelegenheit zur Verfolgung der Wirkung entsprechender Kost auf die Vorgänge bei der Entspeicherung des Eisens aus der Milz. Bei der B-Fütterung nimmt das Eisen in der Pulpa im allgemeinen zu in Bestätigung der früheren Feststellungen (eiweißarme Semmel-Wasserkost). Bei der A-Fütterung dagegen findet nicht nur keine Vermehrung im Laufe der Beobachtung statt, sondern z. B. bei Tier 449 eine ganz sichere und bei 450 eine angedeutete Abnahme des Pulpaeisens unter dem Einfluß der eiweißreichen Kost entsprechend der früher festgestellten Wirkung auf die Entspeicherung.

Tabelle 3. *Ratten.*

Futter	Num- mer	Tag der Probe- ent- nahmen	Leber		Milz		
			Leber- zelle	Stern- zelle	Pulpa	Follikel	
A. Wasser- Semmel seit dem 24. 2. Seit dem 28. 2. Fer. red.- Beifütterung	606	27,2	—	—	—	±	tot aufgefunden
		8,3		—	±	+	
		10,3		—	±	+	
	607	27,2	—	—	±	±	tot aufgefunden
		4,3		Leuko- cyten			
	608	27,2	—	—	—	—?	getötet
		8,3		—	+	±	
		12,3		—	+	+	
	609	27,2	—	—	—	—?	Am selben Tag durch Gefäßdeckel erwürgt
		8,3		—	+	+	
B. Voll-Milch seit dem 24. 2. Seit dem 28. 2. Fer. red.- Beifütterung	610	27,2	—	—	—	—	tot aufgefunden
		6,3	+ /	—	—	—	
	611	27,2	—	—	—	—	getötet
		8,3	+ /	—	—	—	
		15,3	+ /	—	—	—	
	612	27,2	—	—			getötet
		8,3		—			
		15,3		—			
	613	27,2	—	—	+		
		8,3	+ /	—	±	+	
		15,3		—		+	
	614	27,2	—	—	+	—	tot aufgefunden
		8,3	+	—		—	

Zu Tabelle 3.

Ersichtlich ist zunächst aus der Tabelle 3, wie bereits aus der Tabelle 1, daß das verfütterte Eisen, sofern überhaupt speicherungsfähig, in der Leberzelle wiederzufinden ist. Auf die fütterungsbedingte Verschiedenheit der Gruppe A und B sei nur kurz hingewiesen. Die Sternzellen bleiben dagegen bis zu diesen Graden der Eisenfütterung frei, obwohl, wie z. B. Nr. 607 eine recht hochgradige, fast auf das ganze Leberläppchen sich erstreckende Leberzellsiderose bereits nach 4tägiger Fütterung vorlag. Die Milz bleibt bei der zuerst mäßigen Eisenzufuhr von der Speicherung des Nahrungs Eisens verschont.

Eine bemerkenswerte Vermehrung des Milzeisens finden wir bei diesen Graden der Eisenzufuhr noch nicht. Spurenweise Vermehrung, sowohl des Pulpa- wie auch des Follikel Eisens liegt nur bei Semmel-Wasser-Tieren vor, von denen nur 608 die 2. Laparotomie gut überstanden hat. Die Tiere 612—614 zeigten schon bei der Probelaaparotomie einen erheblichen Eisengehalt der Milz, der trotz der reichlichen Eisenfütterung bei 612 gar nicht, 613 kaum und bei 614 unbedeutend zugenommen hat. Die hier nicht wiedergegebenen, gleichzeitig erhobenen Blut-zählungen ließen keinen erhöhten Blutumbau erkennen.

Jedenfalls sprechen die äußerst verschwindend geringen Mengen des Milzeisens gegen die Annahme, daß das körnige Eisen in der Leberzelle vom Zerfalleisen herrühren muß. Auch nach der Anschauung von *M. B. Schmidt* mußte dieses in erster Linie in der Milz zur Ablagerung gelangen, worauf ich noch zurückkommen werde.

Die ersten Vorgänge innerhalb der einzelnen Leberzellen lassen sich verhältnismäßig einfach verfolgen. Meist zeigen zunächst alle benachbarten Zellen ungefähr dieselbe Stärke der *diffusen* Eisenreaktion. Ist ein gewisser Grad erreicht, so beginnt in der Mitte der Zellen länglich ihre Achse bildend, deren Richtung bei mehreren hintereinander gelegenen Zellen dieselbe ist, eine Verdichtung der bläulichen Schicht mit gleichzeitiger Lockerung derselben, wodurch eine angedeutete, verwaschene Körnerung zum Vorschein kommt. An dieses wahrscheinlich nur ganz kurze Stadium (bei einem Gehalt von 0,1—0,2% auf Trockensubstanz) schließt sich unmittelbar die körnige Speicherung an. Die zunächst feinkörnige Speicherung beschränkt sich ebenfalls auf das Zellinnere in Form der axialen Anordnung, wie das zuletzt *M. B. Schmidt* gesehen hat, aber sehr bald in der ganzen Zelle gleichmäßig verteilt wird. Mit der gleichzeitigen Vermehrung findet auch eine Vergrößerung der feinen Körner zu größeren Körnern und Schollen statt, an die sich eine neuerliche Umschichtung der Eisenmassen anschließt. Die Stelle, wo vorher die Verdichtung der Eisenschicht begann, wird gesäubert und die Eisenkörner rücken mehr nach dem Zellrand und führen zu eigenartigen Bildern, die bereits *Quincke* und *Hueck* auffielen, und zuletzt auch von *Oudendal*¹ angeführt worden sind. Das Eisen rückt meistens nur nach einem bestimmten Rand der Zelle, und zwar, mehrere benachbarte Zellen rücken an benachbarten Zellflächen, wodurch zierliche, spalierförmige Körnelung breiterer Straßen entstehen, die lebhaft an die Gallengangszeichnungen erinnern (Abb. 3). Aus diesem Grunde haben bereits frühere Forscher Beziehungen zur Gallenabsonderung herzustellen versucht, und zuletzt auch *Hueck* die Möglichkeit der Abfuhr eines Teils des Eisens durch die Gallengänge zur Erörterung gestellt hat. Im weiteren Verlauf geht diese Zeichnung auch mehr oder weniger verloren, und die Zellen werden vollgestopft mit Eisenschollen. Infolgedessen kommt es zu mehr oder weniger deutlicher Kernveränderung wie Schrumpfung, Kernblähung, die dann auch unter anderen zum Zerfall der Zelle führt und auf diese Weise selbst größere Abschnitte der Leber zerstört werden können². In diesen Zellen konnte ich ebenso, wie *Lauda* u. *M. B. Schmidt* eine positive Eisenreaktion der Kerne beobachten. Auf das weitere Schicksal dieses Eisens komme ich später zurück.

¹ *Oudendal*: *Krkh.forschg* 5.

² *Virchows Arch.* 269, 649, Abb. 3 u. 4.

Sämtliche eben geschilderten Bilder sind bei eisengefütterten Tieren meistens innerhalb desselben Läppchens zu verfolgen, und zwar in der Reihenfolge der obigen Schilderung vom Zentrum der Läppchenperipherie zu. Ist der Zerfall peripherer Leberzellen reichlich, so schließt sich daran gleichzeitig eine Aufnahme der freigewordenen Eisenschollen an die umgebenden Sternzellen. Schon nach kurzer Zeit ist eine wechselnde starke Vermehrung der Sternzellen feststellbar, die bereits in den zur Zeit erst kurz dauernden Versuchen durch lebhafte Wucherung

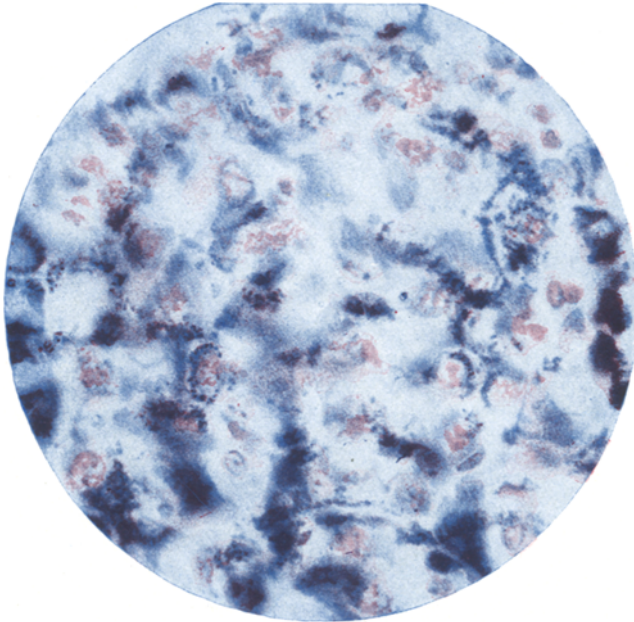


Abb. 3. Spalierförmige Anordnung des Eisens durch Bevorzugung benachbarter Zellflächen.

an die sog. Pigmentcirrhose erinnernde Bilder liefern, jedoch im wesentlichen unter Erhaltung der Läppchenzeichnung. Ich muß die Frage offen lassen, ob eine wirkliche Vermehrung der Sternzellen vorliegt oder ob sie lediglich durch ihre Vergrößerung optisch stärker in den Vordergrund treten. Bei weniger großer Aufstapelung wandert das Eisen natürlich ohne Schädigung der Zellen ab. Man sieht verhältnismäßig seltener die anschließende Sternzellensiderose, häufiger eine Eisenablagerung in den Endothelien der interlobulären Venen. Diese Bilder der Eisenabwanderung sollen nachher im Zusammenhang besprochen werden (Abb. 4 u. 7).

Die Verfolgung des Schicksals des Fütterungseisens in der Leberzelle war durch die bevorzugte Beteiligung der Läppchenränder wesentlich

erleichtert. Anders liegen die Verhältnisse der jetzt zu besprechenden Eisenablagerungen der Sternzellen. Aus den oben angeführten Versuchen geht bereits hervor, daß die Rolle der Sternzellen bei der Eisenspeicherung im Zentrum und in den Rändern der Läppchen eine verschiedene sein muß. Die experimentell durch intravenöse Einspritzung von Eisenlösungen hervorgerufene Sternzellensiderose wird bei dieser Betrachtung zunächst ausgeschaltet.

Die „normale“ periphere Sternzellensiderose habe ich regelmäßig

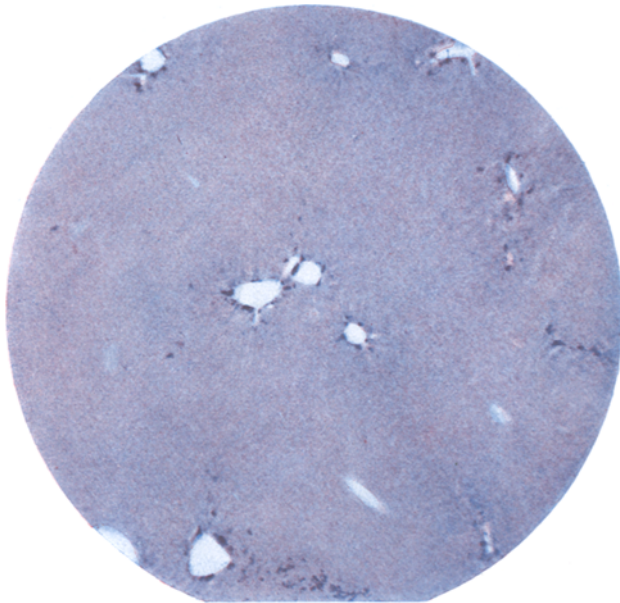


Abb. 4. Allmähliche Abwanderung des verfütterten Eisens aus der Leberzelle unter gleichzeitigem Auftreten in Klumpen, Schollen und groben Körnern in perivaskulären Zellen.

angetroffen, wenn die Tiere längere Zeit einseitig oder unterernährt worden sind, besonders, wenn sie womöglich noch eine Infektion wie Räude, Conjunctivitis usw. hatten. Sie entspricht den auch aus der menschlichen Pathologie wohlbekannten „Hämosiderinablagerungen“. So werden z. B. von *Lubarsch* auch in anderen Gegenden, wo Zellen des Makrophagensystems in großer Ausdehnung vorhanden sind, so im Grenzstrangbindegewebe der Säuglingsniere, in der Hypophyse, gefunden und im wesentlichen auf eine Störung des Eiweißstoffwechsels zurückgeführt. Diese Form der Sternzellensiderose ist dann auch fast regelmäßig von mehr oder weniger starken, gewöhnlich körnig-scholligen Eisenablagerungen im interlobulären Bindegewebe begleitet. Eine später noch genauer zu besprechende zweite Herkunftsmöglichkeit

ergibt sich bei jeder Eisenfütterung mit größeren Eisenmassen, wenn ein stürmischer Abtransport des Eisens aus den peripheren Leberzellen stattfindet, ganz gleich ob mit oder ohne Schädigung bzw. Zerfall dieser Leberzellen. Diese Bilder werden weiter unten genauer geschildert.

Unabhängig von dieser peripheren Sternzellensiderose kommt es bei verschiedenen Arten von intravaskulärem Erythrocytenzerfall, wie bereits angeführt, namentlich aber bei der Bartonellainfektion nach Entmilzung typischerweise zu einer so scharfen Abgrenzung der zentralen

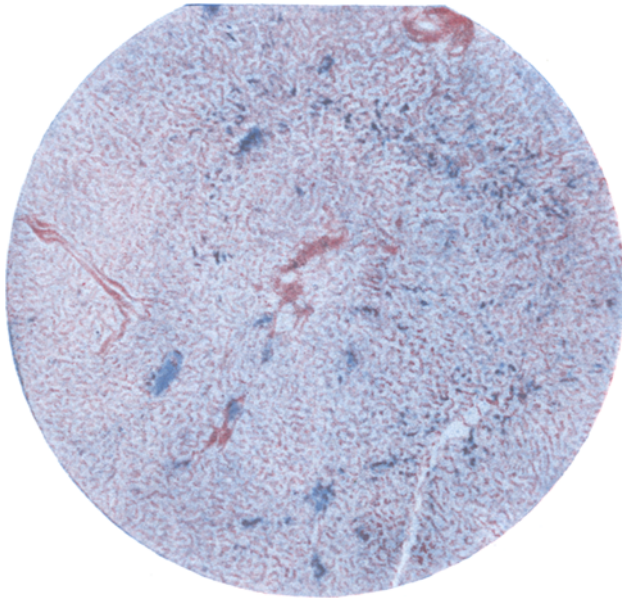


Abb. 5. Hochgradige, vorwiegend auf die zentrale Läppchenhälfte beschränkte Sternzellensiderose. Mäßige Rundzellenansammlung im peripheren Bindegewebe (rote Streifen im Bilde). Stellenweise klumpiges Eisen. Vollei-Milchmasttier. Kräftige Bartonellainfektion. 18 Tage nach der Entmilzung tot aufgefunden.

Läppchenhälfte (Abbildung), daß man durch diese eindrucksvollen Bilder an die Zeichnung einer ausgeprägten Stauungsleber erinnert wird.

Im Beginn dieser Krankheit, etwa am 4. Tag — Ratte Nr. 699 — sieht man ja eine recht ausgedehnte und weniger streng abgegrenzte Erythrophagocytose. Man sieht vielfach die stark angeschwollenen, mit roten Blutkörperchen beladenen Endothelien, wie sie die ganze Haargefäßlichtung ausfüllen. Bereits zu dieser Zeit sieht man eine deutliche, aber nicht auf alle aufgenommenen Blutkörperchen sich erstreckende Hämosiderinbildung. Besonders hervorgehoben sei, daß bereits in diesem allerersten Stadium, wo die Erythrophagie noch weniger streng auf die zentrale Hälfte lokalisiert ist, bereits die Unterscheidung

der zwei Läppchenabschnitte dadurch zum Ausdruck kommt, daß man in fast allen zur Beobachtung gelangten Fällen eine von der Peripherie zentralwärts einwandfrei stärker werdende Eisenreaktion sehen kann. Diese Feststellung ist wichtig für die später erfolgende Deutung dieser Bilder. Bereits am 5.—6. Tage, besonders ausgeprägt in späteren Stadien, kommt es zu den oben geschilderten ausgeprägten Bildern (Abb. 1 u. 2). Diese strenge funktionelle Unterscheidung der verschiedenen Läppchenabschnitte ist für das Verständnis verschiedener Befunde von Bedeutung,

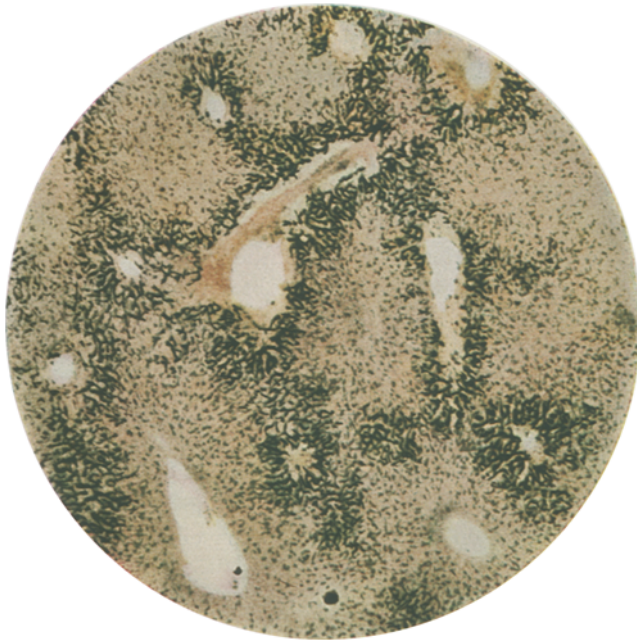


Abb. 6. Maus. Mehrere Tage (3) hintereinander 0,5 ccm einer 2% Eisenzuckerlösung intravenös eingespritzt. Die Hauptmenge des Eisens liegt in der peripheren Läppchenhälfte. Trotz der enormen Eisenmengen in den Sternzellen nur in vereinzelten peripheren Leberzellen feinkörniges Eisen anzutreffen.

doch will ich nur diejenigen früheren Arbeiten berücksichtigen, welche die Fragen der Blutverarbeitung berühren. In einer älteren Arbeit hat sich *Rössle* mit den Eisenablagerungen in der Leber ausführlich beschäftigt und namentlich auch die Sternzellen eingehend berücksichtigt. Eine Unterscheidung der verschiedenen Läppchenabschnitte wurde von *Rössle* nicht vorgenommen, obwohl, wie er an einer Stelle bemerkt, auch ihm aufgefallen ist, daß intravenös eingespritztes Kollargol nur in den Läppchenrändern gespeichert wird. Die beigefügte Abb. 2 zeigt, wie streng die beiden Läppchenabschnitte nach intrakardialer Kollargol-

einspritzung bei bestehender zentraler Sternzellensiderose nach Bartonellaanämie getrennt sind.

Es kommt bei *Rössle* zwangsläufig zu einem Zusammenwerfen des Eisens der Nahrung und des Blutes wie überhaupt das Nahrungseisen nicht besonders erwähnt wird. Ausgangspunkt für seine Betrachtungen bildet die Aufnahme des Blutzerfallseisens in die Sternzellen, was für ihn „die erste Etappe der Eroberung der Leber durch das Eisen“ bedeutet. Wir erblicken mit *Rössle* gleichfalls „die erste Etappe zur Eroberung der Leber durch das Eisen“ in der ausschließlichen Sternzellensiderose mit der Einschränkung, soweit diese die Umgebung der Vena centralis und das Zerfallseisen betrifft. Dementsprechend würde auch die Deutung der sog. sideropheren Zellen in- und außerhalb der Lebercapillaren eine andere sein. Diese wandern nicht zu, sondern ab von der Leber, nachdem sie sich von den Endothelien losgelöst haben, was der früheren Ansicht *Biondis* entspräche. Eine gleichzeitige Untersuchung der Lunge belehrt uns über die Stiehhaltigkeit dieser Anschauung, wo sie mit den gleichen sideropheren Zellen vollgestopft ist. Gerade in diesen Befunden kommt deutlich der grundsätzliche Unterschied zwischen den beiden Lappchenabschnitten zum Vorschein, da ich bei der ausschließlich peripheren Sternzellensiderose diese Lungenbilder viel seltener finde. Erwähnt seien noch die Befunde von *Quincke*, *v. Schilling*, die bei verschiedenen Fällen eine zentral stärker werdende Sternzellensiderose beschreiben, darunter einige Fälle von perniziöser Anämie, worauf ich noch zu sprechen kommen werde.

Kurz zusammengefaßt, liegen die topographischen Verhältnisse bei den bisher besprochenen Eisenablagerungen in der Leber folgendermaßen: man findet häufig schon bei normalen Tieren eine vorwiegend periphere und nur selten darüber hinausgehende Sternzellensiderose. Weiter findet man bei der Bartonellaanämie eine vorwiegend zentrale und peripherwärts abnehmende Sternzellensiderose, also eine der ersteren, aber auch der Ablagerungsrichtung des Nahrungseisens in der Lappchenperipherie entgegengesetzte Sternzellensiderose.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das in die Blutbahn eingespritzte Eisen in der Lappchenperipherie (*Dora Boerner-Patzelt*) und das aus dem Erythrocytenzerfall herrührende in den zentralen Sternzellen zur Ablagerung gelangte. Zunächst liegt kein ersichtlicher Grund für diese eigenartige Verteilung vor. An und für sich wäre denkbar, eine von der Peripherie der Lappchenmitte zu allmählich mit der Strombahnerweiterung einhergehende Druckabnahme, welche in der zentralen Lappchenhälfte entsprechend der Verlängerung der Strombahn wieder ansteigt. Genau in dem Maße wie der Druck ab- bzw. zunimmt, würde sich die mechanische Kraft verteilen, mit welcher das vorbeifließende Material gegen die Zelle gepreßt wird, also von der Peripherie der Mitte zu abnehmend und darüber hinaus bis zur Zentralvene wieder ansteigend. Wie bereits gesagt, greifbare Unterlagen für ähnliche Vorstellungen liegen nicht vor, und mancher Befund spricht gegen die Bedeutung von Druckverschiedenheiten an diesen Vorgängen. Ergänzend sei nur erwähnt, daß die Semmel-Wasser-Tiere bereits nach wenigen Tagen eine fast bis an die

Zentralvene herabreichende *Leberzellsiderose* erkennen lassen, dagegen die Vollei-Tiere selbst bei wochenlanger Fütterung so gut wie niemals über die Läppchenhälfte hinausgehen. Diese Erscheinung läßt sich auch nicht dadurch erklären, daß vorher aufgenommene Stoffe der Vollei-Milchmast die Wege des Eisens verstopfen. Diese Vorstellung wäre im Sinne der Lipoidtheorie der Zellmembran von *Overton* denkbar, da bei der Vollei-Milchmast mit einer Lipoidanreicherung der Zellmembran zu rechnen sei, was für das lipoidunlösliche Eisen ein Hindernis bedeuten würde. Trotz zahlreicher Bemühungen konnten unsere histologischen Methoden in dieser Richtung keine Erklärung liefern, ebenso wenig wie ein Glykogengehalt der Zellen ohne Einfluß auf diese Vorgänge zu sein scheint. Hier sei nur kurz auf die Mitteilung *Pfuhs* hingewiesen, der anatomische Besonderheiten der einzelnen Läppchenabschnitte für die funktionelle Verschiedenheit verantwortlich macht.

Im vorangegangenen Abschnitt habe ich mich bemüht, die mikroskopischen Bilder darzustellen, wie sie bei der Verteilung des „Fütterungseisens“ und des „Zerfalleisens nach Erythrocytenzerstörung“ in leicht zu trennender Weise anzutreffen sind. Bereits eingangs habe ich in meiner Stellungnahme zu *Lauda* auf die Notwendigkeit der strengen Trennung von Nahrungs- und Zerfallseisen hingewiesen, nachdem *M. B. Schmidt* von Beginn seiner Versuche diese Frage verfolgt hat. Die Ergebnisse seiner langjährigen Untersuchungen, in seiner kürzlich erschienenen Monographie (1928) niedergelegt, betonen die Bedeutung des Eisenstoffwechsels für die Fragen der Blutbildung und Blutarmut; was unter dem Eindruck der Lebertherapie in den Hintergrund geschoben zu werden droht, worauf ich bereits in Wiesbaden hingewiesen habe. Wenn ich auch auf Grund meiner eigenen Untersuchungen die Befunde früherer Forscher und von *M. B. Schmidt* in vielen Punkten bestätigen kann, so stimmen sie besonders darin überein, daß das verfütterte Eisen seinen Weg durch die periphere Leberzelle nimmt und das Zerfallseisen in der Milz bzw. im makrophagen System seine Ablagerungsstätte findet. Dagegen kann ich den Anschauungen *M. B. Schmidts* über das weitere Schicksal des Eisens beiderlei Herkunft nicht in allen Punkten ohne weiteres zustimmen und bin auf Grund meiner Untersuchungen zu einer Anschauung gelangt, wie sie bereits in aller Kürze auf der Wiesbadener Tagung angedeutet wurde. Auf Grund früherer Untersuchungen hält *M. B. Schmidt* trotz verschiedentlich gemachter Einwände (*Hueck*) an dem Begriff der farblosen Eisenverbindungen fest, als welche das sog. Nahrungseisen zu betrachten wäre. Das körnige Eisen in der peripheren Leberzelle soll lediglich aus dem Material der zerfallenen Erythrocyten stammen. Als einziger Beweis für diese Annahme wird die vergleichende Untersuchung über den gleichzeitigen Gehalt der Leber und der Milz an Eisen herangezogen. Hierbei soll ein Auftreten von körnigem Eisen in der Leberzelle erst erfolgen, wenn die Milz bereits mit Eisen geladen ist als Zeichen stattgefundenen Blutzerfalls. Unabhängig von diesen Untersuchungen habe ich diese Vorgänge bereits seit 1926 verfolgt und meine Erfahrungen teilweise in meiner ersten Mitteilung niedergelegt. Hier habe ich verschiedentlich Befunde angeführt, die ich seitdem

unzählige Male angetroffen habe, sobald ich unter der Überprüfung der Probeentnahme über den vorherigen Gehalt der Organe an Eisen mich überzeugte. Es ergab sich, daß die Fütterung verschiedener Eisenpräparate, namentlich geeignet hierzu wegen seines hohen Eisengehalts das Ferrum reductum, schon in kurzer Zeit eine über die periphere Läppchenhälfte hinausgehende, hochgradige körnige Speicherung des Eisens in der Leberzelle hervorrufen kann ohne eine Spur gespeicherten Eisens in der Milz erkennen zu lassen, soweit nicht bereits vorher Eisen daselbst enthalten war. Dies im größeren Rahmen zu studieren, gestattet uns die durch die Vollei-Milchmast erzielte Eisenfreiheit unserer Zuchttiere. Andererseits zeigen gerade die Befunde der Tabelle 2, besonders aber 3, daß selbst bei einem so hochgradigen Eisengehalt, wie ihn z. B. die Tiere (Tab. 2, Nr. 455; Tab. 3, Nr. 612, 613) in der Milz aufweisen, eine gleichzeitige Eisenablagerung in der Leberzelle, selbst in Spuren fehlen kann¹.

Um diese Frage zu entscheiden, müssen zunächst unsere bestehenden Ansichten über den Stoffaustausch, namentlich des Eisens, zwischen Leberzelle und Sternzelle in beiden Richtungen geklärt werden.

Es muß gefragt werden, welche Bedingungen erfüllt sein müßten, um die *M. B. Schmidtsche* Ansicht zu Recht bestehen zu lassen. Wäre dem so, dann müßte verlangt werden, daß der Stoffaustausch zwischen Leberzelle und Sternzellen ein außerordentlich reger sei, denn nur dieses würde eine Übernahme, wie wir noch sehen werden, unwahrscheinlich hoher Eisenmengen ermöglichen. Daß dies nicht der Fall ist, werde ich im Laufe meiner weiteren Ausführungen darzustellen versuchen. Voranschicken möchte ich nur, daß die Übernahme des Eisens aus der Sternzelle in die Leberzelle, wie sie von *Lauda* betrachtet wurde, durchaus keine gewöhnliche Erscheinung ist, sondern im Gegenteil ein überaus unregelmäßiger und an bestimmte Bedingungen geknüpfter Vorgang. Andererseits ist, wie das im letzten Abschnitt dieser Mitteilung noch genauer ausgeführt wird, auch die Übernahme des Eisens aus der Leberzelle in die Sternzelle sehr an zeitliche Umstände gebunden. Es besteht meines Erachtens durchaus kein lebhafter Stoffaustausch zwischen diesen beiden Zellen. Dieses ist meines Wissens bis jetzt gar nicht untersucht worden, um so eingehender wurde die Aufnahme des Eisens in der Sternzelle bzw. aus der Blutbahn nach unberechenbarem Blutzerfall erörtert. Ohne das einschlägige Schrifttum genau zu berücksichtigen, berufe ich mich nur auf die von *M. B. Schmidt* angeführten Befunde, wonach mindestens $\frac{2}{3}$ der gesamten Blutmenge in die Blutbahn gespritzt werden müßte, um überhaupt selbst in den Sternzellen eine Hämosiderose hervorzurufen. Zudem werden auch von *Quincke* Befunde angeführt, über deren Stichhaltigkeit ich mich in zahllosen, verschiedentlich ver-

¹ Anmerkung bei der 2. Korr.: *Henriques* und *Okkels* bezeichnen die Eisenablagerung in der Milz als das „Schlußbild“ des Eisenstoffwechsels (*Z. Zellforschg* 12).

änderten, aus Mangel an Platz nicht näher zu erörternden Versuchen überzeugt habe, daß nämlich beim Zugrundegehen auch großer Mengen Fremdblutkörperchen (64% des Gesamtbluts) nach intravenöser Einspritzung wohl eine Stern- und Gefäßendothelzellensiderose auftritt, doch „die Leberzellen selbst bleiben konstant frei“ (zit. nach *M. B. Schmidt*). Meine daraufhin angestellten Untersuchungen konnten dieses Verhalten unbedingt bestätigen. Mit wenigen besonderen Ausnahmen gilt dasselbe auch für die Eisenverhältnisse beim Bartonellatier. Hier fehlen noch Aufzeichnungen über Beobachtungen an menschlichem Material. *Eppinger*, der sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt hat, drückt sich insofern vorsichtig aus (Hepatolienale Erkrankungen, 1921) als er lediglich nur für die kranken Leberzellen eine gewisse Möglichkeit der Eisenaufnahme aus der Sternzelle zuläßt. Diese bilden aber anscheinend auch in seinen Versuchen keine ständigen Befunde und haben also lediglich Zufallswert. Ganz in diesem Sinne beurteile ich die hin und wieder auftretende scheinbare Vermehrung des Leberzeleisens bei der von mir vorgenommenen Toluylendiamin-Vergiftung beim Hund. Besonders vorsichtig sind diese Befunde zu beurteilen, wenn bereits bei der Probeentnahme erheblichere Mengen Eisen in den Leberzellen gefunden wurden, was gerade beim nicht mehr ganz jungen Hund, aber auch bei Tauben die Regel ist. Bei Gänsen fehlen mir eigene diesbezügliche Erfahrungen.

Es sei nur nebenbei erwähnt, daß bei Tieren, die nur ganz kurze Zeit nach dem Tode verarbeitet worden sind, des öfteren einzelne stark mit Eisen durchtränkte Leberzellen gefunden werden trotz Eisenfreiheit benachbarter Leberzellen. Dies ist unbedingt als beginnende Leichenerscheinung zu werten. In Anbetracht der Tatsache, daß diese Bilder schon in Organen erst seit wenigen Stunden eingegangener Tiere anzutreffen sind, scheint mir zunächst noch fraglich, ob für das Studium der „Hämosiderin pigmentbildung“ die Plasmakulturmethode (*Wallbach*) zuverlässige Ergebnisse liefern kann, da man gerade hierbei auch mit ähnlichen Erscheinungen zu rechnen hat.

Für die Beziehungen des Leberzeleisens und Zerfallseisen scheint mir noch von Bedeutung zu sein die Beurteilung der palisadenförmigen körnigen Speicherung des Eisens in der Leberzelle entlang der Gallencapillaren (Abb. 3), wie sie bereits bei Schilderung der Einzelvorgänge in der Leberzelle angeführt wurde. Vorauszuschicken sei, daß diese Bilder auch ohne jeglichen Blutzerfall durch etwas forcierte Eisenfütterung schon nach wenigen Tagen übertrieben schön zu erhalten sind. Diese bestechenden Bilder veranlaßten frühere Forscher wie *Quincke*, *Biondi*, *Minkowski* und *Naunyn* in diesen Bildern den nach Bilirubinabspaltung übrig gebliebenen Eisenrest des Hämoglobins zu erblicken. Bereits frühere Untersucher wie *Stadelmann* und *Baserin* konnten dagegen als stichhaltige Gegengründe anführen, daß die Bilirubinzunahme nicht mit einer gleichzeitigen Zunahme des Eisens in der Galle und wie ich an Hand meiner später in Einzelheiten zu veröffentlickenden Befunde

an Hunden hinzufügen möchte, auch nicht eine Zunahme des Leberzelleisens einhergeht.

An und für sich wäre denkbar, daß die Bilirubinkomponente ausgeschieden, der Eisenrest in der Zelle unter bestimmten Bedingungen nicht weiterbefördert, sondern an diesen Niederschlagsstellen zurückgehalten und nach und nach ausgeschieden wird. Doch so lange nicht eindeutig nachgewiesen wird, daß der physiologische und pathologische Blutkörperchenzerfall zu einer ähnlich gelagerten Eisenablagerung in der Leber führen kann und dieser Beweis steht noch aus, müssen wir daran festhalten, daß bei Verfütterung geeigneter Präparate bereits nach wenigen Tagen ohne nachweisbaren Erythrocytenzerfall diese Bilder entstehen. Nicht unwichtig zu sein scheint mir ein weiterer Befund, welcher zur Vorsicht mahnt bei der Verwertung dieser Anordnung des Eisens um die Gallencapillaren. Nämlich beim reichlichen Vorhandensein des sog. braunen Abnutzungspigments zeigt dieses vielfach die gleiche spalierförmige Anordnung. Diese Anordnung ist also durchaus nicht allein der Eisenablagerung eigen, vielmehr sind auch bei Tuscheeinlagerungen ähnliche Bilder zu erhalten, wie sie zuletzt *Chlopin* zeigen konnte, der bewerkenswerterweise an dieser Stelle in der Leberzelle mit Osmierungsmethoden „einen typischen *Golgi*-Apparat, welcher das Gallencapillar umsäumt“, zur Darstellung gebracht hat (s. Abb. 4, S. 324). Diese Lagerung des Eisens unterscheidet sich jedenfalls auch von derjenigen, die zweifellos durch die Sternzelle in die Leberzelle gelangt. Diese ist in der ganzen Zelle diffus gleichmäßig verteilt, wie es in der zentralen Leberzellsiderose der Bartonellatiere sich studieren ließ. Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß das Auftreten von Eisen in der Leberzelle nach Bartonellaanämie ebenfalls nicht als Zeichen eines lebhaften Stoffaustausches aufzufassen ist, denn es handelt sich um schwer kranke Tiere, bei denen die Leber gerade besonders schwer in Mitleidenschaft gezogen ist (ausgedehnte herdförmige Nekrosen!). Auch habe ich in meinem reichlichen Material (über 200 Tiere, darunter etwa 60 Tiere, die zwischen 30—100 Tagen nach der Entmilzung untersucht worden sind) nur bei 2 Semmel-Wasser-Tieren überzeugenderweise eine Leberzellsiderose beobachtet. Auf Grund dieser Beobachtungen neige ich eher, die spalierförmige Speicherung als Ausdruck einer unmittelbaren massiven Eisenzufuhr zu betrachten, wie sie in diesem Maße nur durch die Nahrung bzw. Darmtrakt möglich ist. Lediglich ein Blutzerfall kann kaum diese Eisenmengen liefern bzw. durch die Übernahme vom Blut in die Leberzelle mittels der Sternzelle solche Mengen zur Speicherung zu bringen. Es müsse nur noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es sich nicht um eine unmittelbare Übernahme des Eisens aus der Sternzelle handelt, sondern eine Rückresorption des in den Darm ausgeschiedenen Zerfalleisens (*Gottlieb, Asher*). Über diese Vorgänge haben wir aber so gut wie keine

Kenntnisse und müßte man sich in Spekulationen verlaufen, wollte man auf diese Möglichkeiten weiter bauen.

In unserem Sinne sind auch die Beobachtungen *Rössles* zu bewerten, der zwar eine unmittelbare Aufnahme von roten Blutkörperchen aus der Blutbahn in die Leberzellen gesehen hat, allerdings nur unter Voraussetzungen, wie sie wahrscheinlich auch bei unseren Semmel-Wassertieren gegeben sind. Diese Vorgänge können nicht als Grundlage für normale Stoffwechselgeschehnisse dienen, sondern wie auch *Rössle* annimmt, erfolgt „eine Schädigung der Capillarwände bis zum Untergang“ und auch dann erfolgt die Aufnahme von roten Blutkörperchen erst, wenn sie „zugerichtet werden“, was ohne diese bestimmte Beeinflussung nicht der Fall ist.

In Anbetracht meiner früheren Ausführungen bedarf es nur des kurzen Hinweises, daß genau wie bei der Fütterung auch bei der Übernahme des Eisens aus der Sternzelle nur die Leberzelle des unterernährten eiweißarm gefütterten Tieres also im Sinne der Autoren die „geschädigte Leberzelle“ das Eisen aus dem Blute aufnimmt und zurückhält.

Dies wäre die Erklärung der bis zur Eintönigkeit wiederkehrenden Befunde der Leberzellsiderose kachektisch verstorbener Erwachsenen und Säuglinge, sofern das Eisen nicht aus der Nahrung stammt. Da auch in Fällen hochgradiger Kachexie es selten zu ähnlichen Befunden kommt, und ich beim Menschen so gut wie niemals eine ähnlich zu deutende, nur auf die zentralen Läppchenabschnitte beschränkte Leberzellsiderose gefunden habe.

Diese wie auch die späteren Untersuchungen sprechen dafür, daß zwischen Parenchym und Endothel eine nicht ohne weiteres zu überwältigende „Schranke“ besteht. Sonst wäre auch nicht zu verstehen, daß bei so hochgradiger chronischer Bluterstörung, wie sie z. B. bei der sog. perniziösen Anämie der Pferde vorliegt, niemals eine Eisenablagerung in den Leberzellen, lediglich eine starke Sternzellensiderose zu finden ist, wie das von *Ziegler* und *Wolf* besonders hervorgehoben wird. Dies ist ja nicht allein beim Eisen der Fall und gilt anscheinend nach beiden Richtungen hin. Eine Sternzellenverfettung ist gleichfalls durch Fütterung von Fett nur bei bestehender Lipämie zu erzielen. Dementsprechend scheint auch das Vorhandensein einer Siderämie zur Ablagerung von Eisen in den Sternzellen erforderlich zu sein¹, worauf ich noch später zurückkommen werde.

Jedenfalls sehen wir, daß einerseits trotz reichlichen Untergangs tiereigenen oder auch artfremden Blutes niemals oder nur höchst selten und unter besonderen Umständen zu einer Eisenablagerung in der Leberzelle kommt, andererseits aber daß schon eine mäßige Fütterung

¹ Diese entsteht aber durch Fütterung, wie das zuversichtliche vergleichende chemisch-analytische und histochemische Untersuchungen ergeben haben, nur bei Schädigung bzw. mikroskopisch einwandfrei verfolgbaren Zerfall von peripheren Leberzellen.

von Eisen genügt, in der Leberzelle körniges Eisen zur Ablagerung zu bringen, ohne daß die Milz Spuren von Eisen zeigt. So muß gefragt werden, ob angesichts der in wenigen Tagen erfolgenden äußersten Anreicherung der Leber mit körnig gespeichertem Eisen in der Leberzelle diese Eisenmengen überhaupt aus dem Blute kommen können. Wie gesagt konnten diese Bilder schon in wenigen Tagen (6—10) lediglich durch Verfütterung von Eisen (Ferrum reductum) ohne weiteres erzielt werden. Eine irgendwie nennenswerte Blutzerstörung während dieser Zeit ist nicht zu verzeichnen und es liegt auch dafür gar kein ersichtlicher Grund vor. Die zahlenmäßigen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4. *Mäuse.*

Futter	Nr.	Leber		Milz		Blut	Leber	Milz	Niere	Magen	oberer Dünndarm	unterer Dünndarm	Blinddarm	Dickdarm	
		Leber	Stern	Pulpa	Knötchen										
Sammel + -H ₂ O	1173	±	=	±	+	0,15	0,11	0,99	0,29	0,16	0,08	0,11	0,61	0,07	nicht gespült
	1175	—	—	±	±	0,15	0,08	0,80	0,34	0,09	0,062	0,02	0,12	0,04	gespült
	1177	—	—	±	+	0,15	0,10	0,64	0,12	0,11	0,09	0,04	0,05	0,03	gespült
Vollei- Milch	1165	—	—	±	+		0,06	0,8	/	0,17	0,09	0,11	0,07	0,08	undurch- gespült
	1167	—	—	±	+	0,21	0,06	0,41	0,22	0,15	0,04	0,04	0,10	0,02	gespült
	1169	—	—	±	±	0,19	0,10	0,83	0,17	0,15	0,07	0,06	0,15	0,13	gespült

Die Ergebnisse stammen aus einer größeren Untersuchungsreihe und es dienen als normale Vergleichstiere Tiere von anderen hier nicht aufgeführten Versuchen, die der Beantwortung der Frage galten, ob die Werte bei gespülten und nichtgespülten Organen (Leber, Niere) verschieden sind. Nennenswerte Unterschiede wurden nicht gefunden, ebenso wenig bezüglich des Eisengehaltes des Darminhaltes bei verschiedener Kostform (H und B) bei gleichzeitiger Eisenfütterung.

Die Tabelle 4 ergibt einen ziemlich ständigen und in zahlreichen Analysen gewonnenen untersten Wert etwa 0,15% Eisen auf Trockensubstanz im Blut der Maus. Die feucht gewogenen Blutmengen als Grundlage berechnet, ergeben, wenn man die Gesamtblutmenge einer etwa 18—20 g schweren Maus auf ungefähr 3 g als höchste Menge schätzt, rund 1 mg als Gesamtbluteisen. Nehmen wir als Beispiel für die weiteren Überlegungen die Maus 560 auf Seite 646 meiner ersten Mitteilung¹. Bei dieser erfolgte innerhalb von 12 Tagen eine Anreicherung der Leber bei nicht forciertem Füttern auf 0,895% auf Trockensubstanz gegenüber dem Normalwert von im Durchschnitt 0,08% bei

¹ Virchows Arch. 269.

noch negativer histochemischer Reaktion. Die Grenze zwischen der diffusen Eisenreaktion und beginnender körniger Speicherung liegt um die Werte zwischen 0,2—0,25%. Daraus ergibt sich ein Unterschied von mindestens 0,65% Eisen auf Trockensubstanz in der Leber der Maus 560. Die Leber einer Maus wiegt im Durchschnitt 1 g und bleibt etwa 0,25 g Trockensubstanz zurück. Bei einer Zunahme von 0,65% bedeutet dies in absoluten Zahlen für die Leber eine Eisenvermehrung berechnet von der beginnenden körnigen Speicherung ungefähr 1,625 mg, also eine Eisenmenge, wie sie etwa in 5 g Blut vorhanden sein würde. Sollte dieses körnige Eisen nicht aus der Nahrung, sondern aus dem zerfallenden Blute stammen, so müßte ihm ein Blutzerfall vorausgehen, bei welchem mindestens die $1\frac{1}{2}$ fache Blutmenge innerhalb von 12 Tagen zugrunde gehen und Bluteisen für die Leber abgegeben werden, nicht zu sprechen von der Eisenablagerung in den übrigen Organen und die Ausscheidung durch den Darm, die doch den weit größeren Teil ausmachen müßte.

Diese Versuche könnten dem Einwand begegnen, daß die Verfütterung eines Eisenpräparates unter Umständen doch eine Blutzerstörung hervorrufen könnte, die dann das Material für das körnig gespeicherte Eisen liefern würde. Doch glaube ich diesem Einwand durch Heranziehung einiger zahlenmäßiger Versuchsergebnisse entgegenreten zu können. Jedenfalls ist die körnige Speicherung bedingt durch solche gewaltigen Eisenmengen, wie sie in so kurzer Zeit aus dem Blute niemals geliefert werden können, um so mehr, als sorgfältige Untersuchung durch Auszählung des Blutbildes gar kein Zeichen irgendeiner gesteigerten Bluterneuerung erkennen ließen.

Bei Tötung von Vollei-Milchmasttieren durch Köpfung und Entblutung fällt es regelmäßig auf, daß bei diesen Tieren ohne weiteres 6—7 dicke Tropfen vom Halsstrunk abfließen, im Gegensatz zu den 1—3 Gramm leichteren Semmel-Wasser-Tieren, bei denen höchstens 3—4 Tropfen zu erhalten sind. Dementsprechend sind auch die Wägungen der gewonnenen Blutmengen. Wenn es sich auch nur um eine grobe Schätzung handelt, so müssen die Vollei-Milch-Tiere mehr Gesamtblut haben oder mindestens die Flüssigkeitsmenge muß eine erhöhte sein. Dies steht im Einklang mit den Angaben meiner vorangehenden Mitteilung¹, nach welchen die Vollei-Milch-Tiere bei dieser Kost schon nach 2—3 Tagen eine erhebliche Urinzurückhaltung aufweisen, wodurch die Flüssigkeitszunahme im Blute ihre Erklärung finden könnte. Diesem vermehrten Flüssigkeitsgehalt entspricht ein geringerer Gehalt an Trockensubstanz (20,5% im Fall 1167 der Tafel 4). Demgegenüber haben die Vollei-Milch-Tiere regelmäßig einen höheren Prozentgehalt an Eisen in Trockensubstanz ergeben (0,19, 0,21% gegenüber 0,15% bei den Semmel-Wasser-Tieren). Alles in allem ergibt sich aus den analytisch gewonnenen Zahlen, namentlich wenn man der gefundenen Blutvermehrung der Vollei-Milch-Tiere nur in bescheidenem Maße Rechnung trägt und ihr Blutgehalt auf 3,5 g abschätzt, ein Eisengehalt von rund 1,5 mg, also 50% mehr als bei den Semmel-Wasser-Tieren. Unverständlich müßte erscheinen, daß die reichlicher Bluteisen enthaltenden Vollei-Milch-Tiere weit weniger Eisen in der Leber enthalten sollen als die Semmel-Wasser-Tiere, wenn dieses Eisen aus dem Blutkörperchenzerfall herrühren sollte, als abermaliges Beispiel, wie energisch die Zellen ihren Eisenbestand erhalten.

¹ Virchows Arch. 269, 641.

Gerade auf Grund dieser Befunde sind wir auch für andere Vorgänge des Eisenstoffwechsels zu einer eigenen Anschauung gelangt. Als Beispiel möchte ich nur anführen, die bereits in meiner ersten Mitteilung angeführten Versuche von *Gottlieb* aus den Jahren 1890/91. Er untersuchte die Leber von hungernden und mit Fleisch gefütterten Hunden, machte die in ihrer Tragweite für die damalige Zeit gar nicht übersehbare Feststellung, daß die hungernden Hunde in der Leber fünfmal soviel Eisen enthalten wie die mit Fleisch gefütterten Tiere. *M. B. Schmidt* schreibt diesen Überschuß auf Kosten des durch Gewebszerfall freigewordenen Eisens. Bei diesen hungernden Hunden *Gottliebs* besteht im Gegensatz zu meinen Tieren tatsächlich ein Gewebszerfall, jedoch ließe sich auch hier auf Grund einer einfachen Berechnung ein zahlenmäßiger Widerspruch feststellen. Ich glaube für diese auffallenden Befunde *Gottliebs* auch lediglich die *ungleichen Speicherbedingungen* der verschiedenen ernährten Hunde anführen zu dürfen gleich den Versuchsbedingungen meiner ersten Mitteilung. Diese Anschauung wird besonders durch die Tatsache unterstützt, daß eine erhebliche Vermehrung des Eisens in der Leber nach wenigen Tagen erfolgt, wobei von einem erheblichen Gewebs- oder Blutzerfall noch nicht die Rede sein kann. Erst im Kreislauf des Eisens nach der Ausscheidung und Rückresorption aus dem Darm bei abermaligem Durchgang der Leber der hungernden und eiweißarm gefütterten Tiere kommt es zum Stocken des Eisens. Es handelt sich also um Eisen, das im wesentlichen den Weg des Nahrungs Eisens eingeschlagen hat, und so wird allmählich ein großer Teil des Eisenbestandes in der Leber abgelagert und dem Organismus entzogen.

Zum Schluß seien noch diejenigen Befunde erörtert, welche bei den Vorgängen der Rückbildung der Eisenspeicherung bzw. bei der Abfuhr des Eisens wahrgenommen worden sind. Auch hier muß die Besprechung getrennt werden je nachdem, ob das Eisen der zentralen Sternzelle oder der Leberzelle zur Erörterung steht. Wie wir gleich sehen werden, kommt dem Eisen in der peripheren Sternzelle eine besondere Bedeutung zu. Vorausschicken möchte ich, daß diese Befunde nur kurz besprochen werden sollen, da ihre funktionelle Bedeutung nicht erschöpfend erklärt werden kann.

Was die Entspeicherung der Leberzelle anlangt, so könnte man sagen, wie das Eisen kam, so verschwindet es auch in umgekehrter Reihenfolge. Nur eine Besonderheit möchte ich hervorheben, wie sie in der Abb. 4 dargestellt ist und einem Vollei-Milch-Tier entstammt, das nach 10tägiger *Ferrum reductum*-Fütterung bereits seit 22 Tagen kein Eisen in der Nahrung beigemischt erhielt (s. Bildtext). Ähnliche Bilder sind vielfach, aber durchaus nicht regelmäßig anzutreffen und es muß dahingestellt bleiben, ob es sich um zufällig erfaßte aber in irgendeinem Stadium regelmäßig vorkommende Zustandsbilder handelt, oder aber nur um Besonderheiten, welche nur vom Grad der Zellveränderung nach der Stärke der Speiche-

rung und sonstigen evtl. zeitlichen Faktoren abhängig ist. Während die Zelle so gut wie vollständig vom körnig gespeicherten Eisen befreit ist und zunächst nur eine starke diffuse Eisenreaktion aufweist, bleibt irgendwo in der Zelle ein tiefblaues Körnchen bzw. Kügelchen zurück, evtl. auch zwei. Diese sind im Querschnitt durch ihre scharfe kugelige Abrundung und Abgrenzung gegenüber dem sonst amorphen körnigen Eisen abweichend und fordern dadurch besondere Überlegungen heraus als in diesen Fällen auch in der unmittelbaren Umgebung, also in den

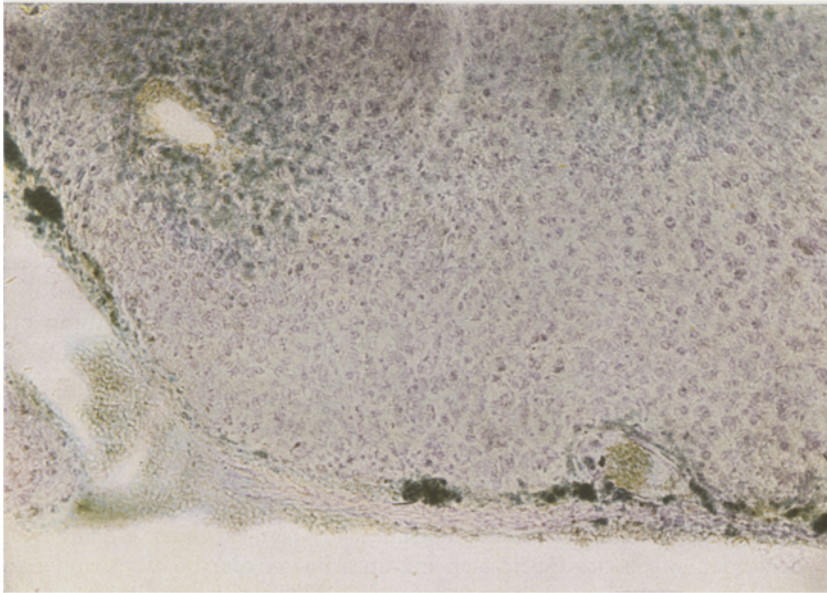


Abb. 7. 50 Tage nach Abschluß einer 14tägigen Fütterungsperiode mit Ferrum reductum bei reichlicher Milchezulage. Noch reichlich Eisen in den peripheren Leberzellen. Große Mengen klumpiges Eisen in der subkapsulären und perivaskulären Zone.

benachbarten Sternzellen, aber auch in den Spalten zwischen Sternzelle und Leberzelle ähnlich beschaffene Kügelchen herumliegen. Diese Bilder legen den Gedanken nahe, daß die Entfernung des in größeren Mengen gespeicherten Eisens teilweise so vor sich geht, daß das Eisen an bestimmten Punkten der Zelle zu diesen Kügelchen niedergeschlagen oder um irgendeine Muttersubstanz abgelagert und in dieser Form aus der Zelle mechanisch ausgestoßen wird. Sie kann frei in die Blutbahn gelangen oder von der Sternzelle unmittelbar aufgenommen werden. Solche Bilder sind auch wiederholt gesehen worden. Daneben sieht man mindestens so häufig diejenigen Bilder, welche mehr die Randteile des Läppchens betreffen und man sieht verschiedene Eisenmengen von diffus gelöster Form bis zur körnigen Speicherung in ihnen enthalten. Der Form-

unterschied der körnigen gegenüber der kugeligen ist aber ein deutlicher, da es sich nicht um scharf gezeichnete kugelförmige Gebilde handelt, sondern eben um die gewöhnliche amorphe Form der Eisenkörnchen und -schollen. Als weiterer Unterschied wäre zu verzeichnen, daß in diesen Fällen die Sternzellensiderose durchaus nicht nur in den Läppchenteilen angetroffen wird, wo die Entspeicherung der Leberzellen stattfindet, sondern darüber hinaus auch in den eisenfreien zentralgelegenen Teilen. Vielfach fällt allerdings die deutliche Abnahme sowohl an Zahl wie Stärke der speichernden Sternzellen auf und man trifft überhaupt nur ganz vereinzelt mit diffus gelöstem Eisen beladene Sternzellen. Auch dieses spricht mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit gegen einen regen Stoffaustausch, sonst müßte man bei der Abbeförderung so großer Eisenmengen viel kräftigere Speicherbilder verlangen. Der weitere Verbleib des Eisens auf der Strecke hinter der Sternzelle läßt sich mikroskopisch auch noch verfolgen. Sie wird in großen Mengen im perivaskulären Bindegewebe aufgefunden (Abb. 7). Es konnte zunächst nicht geprüft werden, ob es sich hierbei um die perivaskulären Lymphräume handelt. Jedenfalls muß die Abfuhr des Eisens aus der Leberzelle nicht auf dem Lymphwege erfolgen, sondern höchstwahrscheinlich auf dem Blutwege. Mehr kann man hierüber nicht sagen. Soweit das Lebereisen nicht der Darmausscheidung zugeführt wird, wird es von der Milz abgefangen, was mit sämtlichen vorangehenden Beobachtungen übereinstimmt, da die Anreicherung der Milz mit Eisen ausnahmslos nur erst nach länger vorangehender Eisenzufütterung erfolgt, wovon man sich bei vorangehender Kontrolle leicht überzeugen kann.

Die zweite Art der zentralen Sternzellensiderose, wie wir sie bei der Bartonellabluterstörung kennen gelernt haben, scheint einem noch weniger lebhaften Stoffaustausch zu unterliegen als die vorangehende. Diese Bilder sind monatelang in verschiedenen Reihen teils mit, teils ohne Eisenzufütterung verfolgt worden mit dem Ergebnis, daß die Stärke der Eisenablagerung nicht abnimmt, sondern eher immer kräftiger wird und schließlich zu netzartigen Straßen in der ganzen Leber zusammenfließt, wie das auf Seite 344—347 dargestellt wurde. Diese ist sicherlich vorwiegend durch die wiederholten Bartonellarückfälle und damit einhergehende Bluterstörung bedingt. Aber auch an einmalig mit Toluylendiamin vergifteten Tieren läßt sich die Tatsache erkennen, daß anscheinend diese Abschnitte der Entspeicherung weniger zugänglich sind. Dies steht im Einklang mit der eingangs angeführten Tatsache, daß diese Zellen auch der ernährungsbedingten Beeinflussung eher Widerstand leisten. Auf diese Befunde werde ich a. a. O. noch genauer eingehen. Von Bedeutung scheint mir für die Beziehung dieser Speicherbilder und die Bluterstörung weiter zu sein, daß ich in vielen Fällen auch bei der perniziösen Anämie ein Überwiegen der zentralen Sternzellensiderose gesehen habe, was auch mit älteren Angaben von *Quincke* und *V. Schilling*

in Übereinstimmung steht (l. c.). Diese Bilder verfolgte ich an dem perniziösen Material unseres Institutes des Jahres 1927, also noch aus der Zeit vor der Leberbehandlung. Unter den 15 Fällen fand ich 9mal mehr oder weniger starke Grade einer vorwiegend auf den zentralen Teil des Läppchens beschränkten Sternzellensiderose, worin ich den Ausdruck des intravaskulären Unterganges individuumeigenen Blutes erblicke.

In diesem Zusammenhang kann noch darauf hingewiesen werden, daß das Verhalten der eiweißarm gehaltenen Tiere in bezug auf ihren Eisenstoffwechsel mit der perniziösen Anämie insofern gemeinsames Verhalten aufweisen, als da wie dort als Ausdruck eines gestörten Eisenstoffwechsels eine hochgradige Eisenspeicherung in der Leberzelle bzw. wenn man will, eine mangelhafte Ausscheidung des Eisens durch die Leber vorliegt. Es wäre eine dankenswerte Aufgabe, das Ausmaß der Veränderungen des Eisenstoffwechsel bei der perniziösen Anämie unter dem Einfluß der Leberwirkung zu prüfen. Die starke Eisenspeicherung der Leber in gewissen Stadien der perniziösen Anämie lassen den Verdacht durchaus berechtigt erscheinen, daß neben einer möglicherweise anders bedingten Stoffwechselstörung gleichzeitig auch eine infolge des Stehenbleibens des Eisens bedingte schlechte Ausnutzung des Nahrungs Eisens an den Störungen der Blutbildung beteiligt sind, wenn es sich nicht überhaupt um Erscheinungen handelt, die auf gleiche Ursachen zurückzuführen wären.

Schrifttum.

- Asher*: Dtsch. med. Wschr. 1911, Nr 27, 1252; Med. Klin. 1925, Nr 51. — *Asher u. Großenbacher*: Biochem. Z. 17, 297 u. 43, 386. — *Asher u. Vogel*: Biochem. Z. 43, 386. — *Austin u. Pearce*: J. exper. Med. 16, 18, 20. — *Baserin*: Arch. f. exper. Path. 23, 1887. — *Biondi*: Beitr. path. Anat. 18. — *Boerner-Patzelt, Dora*: Z. exper. Med. 34 (1923). — *Chlopin*: Z. Zellforschg 11, 112. — *Eppinger*: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920. — *Gottlieb, R.*: Hoppe-Seylers Z. 15 (1891). — *Hueck*: Beitr. path. Anat. 54. — *Jungmann u. Wallbach*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1928. — *Kuczynski u. Schwarz*: Krkh.forschg 2, H. 2. — *Lauda*: Klin. Wschr. 1927; Virchows Arch. 258; Z. exper. Med. 58 (1927). — *Lepehne*: Beitr. path. Anat. 65. — *Loeschke*: Verh. dtsch. path. Ges. Wiesbaden 1928 (Diskuss.). — *Lubarsch*: Beitr. path. Anat. 69. — *Mayer, M.*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 31, Beih. Nr 4; Klin. Wschr. 1928. — *Minkowsky u. Naunyn*: Arch. f. exper. Path. 21 (1896). — *Pfuhl*: Z. Anat. 81, 90 (1926). — *Oudendal*: Krkh.forschg 5. — *Quincke*: Dtsch. Arch. klin. Med. 25, 27, 32, 20. — *Röfle*: Virchows Arch. 188. — *Samoiloff*: Dorpater Arb. Bd. 9. 1893. — *Schilling, V.*: Klin. Wschr. 1928. — *Virchows Arch.* 196. — *Schmidt, M. B.*: Über den Eisenstoffwechsel. Verh. dtsch. path. Ges. 1912 u. 1914. Monographie. Jena: Fischer 1928. — *Schwarz, L.*: Virchows Arch. 269, 275 u. 276; Fol. haemat. (Lpz.) 39. — *Stadelmann*: Arch. f. exper. Path. 27 (1890). Ikterus. Stuttgart 1891. — *Starkenstein*: Klin. Wschr. 1928. — *Tartakowski*: Pflügers Arch. 100 u. 101. — *Wallbach*: Z. exper. Path. 63, 454. — *Ziegler und Wolf*: Virchows Arch. 249.

(Aus der medizinischen Klinik [Direktor: Prof. Dr. *J. von Ángyán*] und dem pathologisch-anatomischen Institut [Direktor: Prof. Dr. *B. von Entz*] der königlich ungarischen *Erzsébet* Universität zu Pécs.)

Über die Knochenmarklähmung mit besonderer Rücksicht auf die Agranulocytose.

Von

Dr. Imre Barta und Dr. Gedeon Erös.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. April 1930.)

Daß die Bildung der im Blute kreisenden körperlichen Teile zum größten Teil als Knochenmark erfolgt, ist eine gesicherte Tatsache. Auf die Einzelheiten, besonders die Frage der Mutterzellen der verschiedenen Blutgebilde soll hier nicht mehr eingegangen werden, sondern nur zum Versagen der Knochenmarksarbeit und ihrer Folgen Stellung genommen werden.

Zu diesen gehört auch die sog. Agranulocytose und die aplastische Anämie. Das Wesen der Anaemie aplastica ist noch strittig. Ein großer Teil der Forscher hält sie für keine selbständige Form der Anämie, sondern zählt sie zu der sekundären Anämie, während nach anderen, sie den primären Anämien angehörend, eine primäre Knochenmarkserkrankung sein soll. *Frank* schreibt sie keiner Erkrankung des erythrosondern einer des leukopoetischen Systems zu. Zuerst wird die Leukopoese angegriffen, die Anämie ist eine Folge der Haut und Schleimhautblutungen. *Frank* unterstützt seine Meinung mit der chronischen Benzolvergiftung, welche durch eine hochgradige Verringerung der Granulocyten-Thrombopenie und eine aregenerative Anämie charakterisiert ist, und da die Granulocyten aus dem Blutstrom am ehesten verschwinden, nennt er dieselbe Erkrankung Aleukia haemorrhagica. In dem myeloiden System kann aber die Erythropoese aus mehreren Ursachen auch eine isolierte Lähmung erleiden. Solche sind: Giftwirkungen, eine angeborene Schwäche des Knochenmarkes, Erschöpfung des Knochenmarkes, Geschwüre usw. Auch zu einer Achylia gastrica, zu Syphilis und zur Schwangerschaft kann sich eine aregenerative Anämie, Thrombopenie, ohne eine bedeutendere Änderung der Leukocytenzahl gesellen. Und dies ist eigentlich die klassische Form der Anaemie aplastica, wo

das rote Blutzellen bildende System für sich geschädigt wird. Es ist also richtiger, wenn wir mit Anaemie aplastica das klinische Bild bezeichnen, in welchem entweder allein oder in erster Linie die rote Blutzellen bildenden Teile gelähmt ist.

Auch die Blutplättchenbildung kann für sich geschädigt werden. Wenn die Riesenzellen des Knochenmarkes erkrankt sind, entsteht eine hochgradige Thrombopenie und eine sog. „hämorrhagische Diathese“. Ursachen davon können sein: konstitutionelle Abnormität, Thrombasthenie haemorrhagica *Glanzmann*, oder Megakaryotoxycosis, Thrombopenia essentialis *Frank*.

Endlich kann auch die dritte Leistung des Knochenmarkes, die Bildung gekörnter farbloser Blutzellen (Granulopoese) allein geschädigt werden. *Schultz* hat im Jahre 1922 das klinische Bild, welches mit akutem, hohem Fieber beginnt und dessen charakteristisches Symptom die Angina necrotica mit Abnahme der Granulocyten ist, — Agranulocytose genannt. Die roten Blutzellen und Blutplättchen werden nicht geschädigt. Diesem klinischen Bilde gleichen die Sepsisfälle mit Leukopenie. Unlängst haben wir über eine mit Wundrose verbundene tödliche Streptokokkensepsis berichtet, deren charakteristisches Symptom die ständige Abnahme der Granulocyten war. Da die Ursache der Agranulocytose einerseits in der Streptokokkenwirkung, anderseits in der konstitutionellen Abnormität der blutbildenden Organe liegt, hielten wir es für besonders anregend und lehrreich mit dem gezüchteten Streptococcus haemolyticus-Stamm Tierversuche anzustellen. Weder damit, noch aber mit einer anderen Streptokokkenart gelang es uns vorher beiden Tieren eine Agranulocytose hervorzurufen. Wir haben deshalb vorher das Leukocytensystem geschädigt und den Ablauf der Streptokokkeninfektion an leukocytenfreien Tiere beobachtet. Unsere Untersuchungen wurden in folgender Weise vollzogen:

1. behandelten wir Kaninchen täglich mit Benzol,
2. prüften wir die Wirkung des Benzols an entmilzten Tieren,
3. infizierten wir das leukocytenfreie Kaninchen mit Streptokokken.

1. Wirkung des Benzols am gesunden Tiere.

Tierversuche über Benzolvergiftung hat zuerst *Selling* angestellt, er fand, daß Benzol leukotoxisch wirke, und in erster Linie die gekörnten Leukocyten des Blutes und die Parenchymzellen der blutbildenden Organe schädige. Seit der Zeit haben sich *Neumann*, *Veit*, *Pappenheim* und *Silberberg* mit der Benzolvergiftung befaßt, während aber das Ergebnis darin übereinstimmend war, daß Benzol hauptsächlich das myeloide System angreife, ist seine auf das lymphatische System und auf die roten Blutzellen ausgeübte Wirkung strittig.

Die Verfasser brauchten Benzol ohne Olivenöl, auch wir haben es rein gegeben, damit die Aufsaugung schneller vor sich gehe, wir

beobachteten dabei keine besondere örtliche Reizung oder Schmerz. Drei Kaninchen von durchschnittlich 1500 g Körpergewicht, wurden in täglich zunehmender 1, 1½, 2, dann 3 cm chemisch reines Benzol unter die Haut gespritzt. Schon nach der dritten Einspritzung ist das Tier teilnahmslos, ohne Eßlust, Beweglichkeit und körperliche Kraft haben abgenommen, dann verendet es ganz ausgetrocknet, hungrig und durstig am 8.—9. Tage. Die Zählung der Blutkörperchen nahmen wir täglich vor, die Blutplättchen zählten wir nach dem Verfahren von *Boros-Karlstein* (Kurve 1).

Es ist aus der Tabelle (Abb. 1) ersichtlich, daß die Zahl der Leukocyten sich schon am 6.—7. Tage auf einige Hundert verringert, die Zahl der roten

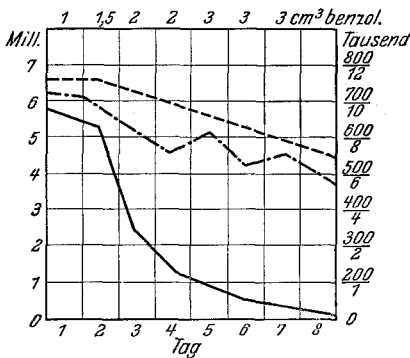


Abb. 1. — Leukocyten, --- Erythrocyten, ... Thrombocyten.

Blutzellen und der Blutplättchen zeigt eine mäßige aber ständige Abnahme. In dem gefärbten Präparat ist hochgradige Neutropenie, mäßige Anisocytose und Polychromasie zu sehen.

Anatomisch wurde folgendes festgestellt: das Knochenmark ist dunkel grauweiß, weich. Milz und Lymphknoten sind atrophisch. So auch die Lymphknötchen des Darmes. Lungen sehr blutreich. An der Schleimhaut des Magens, des Darmes und an den serösen Häuten kleine Blutungen nachweisbar.

Histologisch ist das Knochenmark vollkommen aplastisch. Die mit Fettzellen reich durchzogene Grundsubstanz

ist wäßrig durchsetzt und sehr reich an mit Blut gefüllten Capillaren. Zellige Gebilde sind im Knochenmark selten, das histologische Bild wird durch die weiten, mit Blut gefüllten Capillaren beherrscht. Die myeloischen Zellen sind gänzlich verschwunden, Riesenzellen spärlich. Die wenigen Zellen sind Lymphzellen und *Maximowsche* Polyblasten. Jene finden sich entweder in kleineren Gruppen den Blutgefäßen entlang, oder zerstreut. Diese sind den kleinen Lymphzellen ähnliche Zellen, ihr Kern liegt aber exzentrisch und wird von einem blassen Plasmasaum umgeben, diese Zellen gehören also dem Typus der Plasmazellen an. Außerdem sind im Knochenmark hier und da auch plasmareiche großkernige, pigmenthaltige Zellen zu sehen. In der Milz ist die Atrophie der *Malpighischen* Knötchen sehr auffallend. Um die zentralen Arterien befinden sich nur spärliche Lymphzellen, die Pulpa ist auch sehr zellarm, dagegen ist die retikuläre Grundsubstanz überall sehr deutlich. Zwischen den Fasern des Reticulums rote Blutzellen, Lymph- und einkernige Pulpazellen nur in kleiner Anzahl zu sehen, im Vordergrund stehen Endothelzellen und einkernige, feines gelbes Pigment enthaltende Zellen. In den Lymphknoten ist die Abnahme der Lymphzellen und das Hervortreten des Reticulums ebenfalls auffallend, die zwischen den Fasern des Reticulums befindlichen Fibroblasten, Polyblasten und große mononucleäre Zellen erinnern an Granulationsgewebe. In den Lymphknötchen der Darmschleimhaut sind den in den Lymphknoten beschriebenen ähnliche Veränderungen zu beobachten. In den übrigen Organen wurden keine nennenswerten histologischen Veränderungen nachgewiesen.

Das Benzol hat also in unseren Versuchstieren nicht nur eine Aplasie des myeloischen, sondern auch des lymphatischen Gewebes erzeugt, wenn auch bei diesen in geringem Maße. *Silberberg* und *Pappenheim* haben keine Atrophie des lymphatischen Gewebes beobachtet, aber doch eine hochgradige Verringerung der absoluten Zahl der Lymphzellen. Ferner könnten wir auch diejenige Beobachtung *Silberbergs* nicht bestätigen, daß das Benzol das rote Blutbild nicht beeinflußt. Die Einwirkung des Benzols auf die Blutplättchen haben die obengenannten

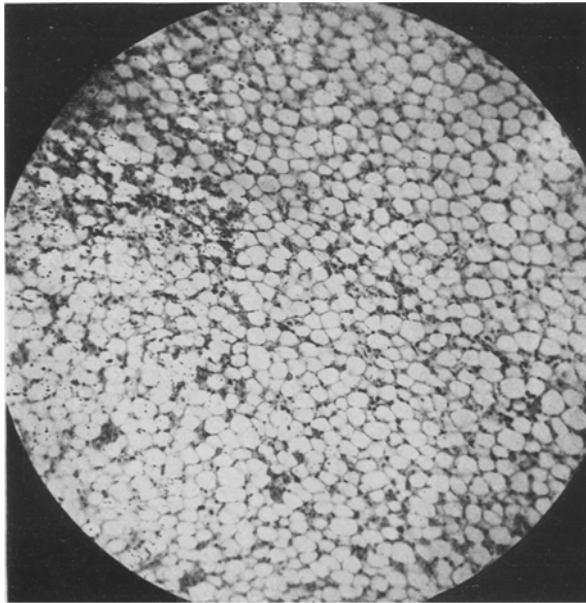


Abb. 2. Knochenmark aus nur mit Benzol behandelten Kaninchen.

Verfasser nicht untersucht, wir haben der Megakaryotoxikose entsprechend, die ständige Abnahme der Thrombocytenzahl wahrgenommen. Die Ursache der entgegengesetzten Ergebnisse ist wahrscheinlich der Umstand, daß die Versuche an Tieren von verschiedener Größe und bei verschiedener Benzoldosierung vorgenommen wurden.

2. Wirkung des Benzols bei Tieren nach Entmilzung.

Frank schreibt für Entstehung der hypoleukocytotischen klinischen Bilder in erster Reihe der Milz eine Rolle zu. Die gesteigerte Tätigkeit der Milz hemmt das Knochenmark. Dies hat es wünschenswert gemacht die Wirkung des Benzols auch bei entmilzten Tieren zu untersuchen.

Die Entmilzung nahmen wir an 3 Kaninchen vor. Vor ihr spritzten wir pro Kilogramm 0,75 g Urethan in 10%iger Lösung unter die Haut der Tiere. Die Narkose

trat in einer halben oder dreiviertel Stunden ein. Links drangen wir in den Bauch und nahmen die Milz nach Unterbindung des Hilus heraus. Das Schließen des Bauchfells und die Versetzung der Muskulatur geschah mit Seidennaht, nachher kam eine fortlaufende Hautnaht und ein Gazeverband mit Celloidin.

Da wir die Wirkung der Entmilzung auf die Blutbildung beobachteten wollten, begannen wir erst nach 10 Tagen die Benzolbehandlung. Die Rolle der Milz in der Blutbildung ist nämlich auch heute noch nicht geklärt. Nicht nur Tierversuche, sondern auch die diesbezüglichen Untersuchungen am Menschen widersprechen einander. Obwohl die Herausnahme immer bei kranken Organismen geschah, haben *Gabbi*, *Hirschfeld* und *Bayer* nach der Entfernung eine Zunahme der geformten Blutbestandteile, *Port*, *Bittner*, *Freytag*, *Roese* usw. aber eine Abnahme festgestellt. Die Versuche wurden an Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Affen vorgenommen. Das Ergebnis geht aus nachfolgender Tabelle hervor:

Tag	Kaninchen Nr. 1			Kaninchen Nr. 2			Kaninchen Nr. 3		
	Mill.		Tausend	Mill.		Tausend	Mill.		Tausend
	Rot	W.		Rot	W.		Rot	W.	
Vor dem 1. Tag	5,6	11	610	6,2	12	820	4,9	9	595
Nach 1 Tag	6,1	14	920	5,8	15	828	4,7	11	870
„ 2 Tagen	6,3	13	1060	5,6	14	1100	4,5	12	1010
„ 3 „	5,7	12	1210	5,0	12,5	1250	4,2	11	1100
„ 4 „	5,1	11	1360	4,7	10	1200	4,1	10	1180
„ 6 „	4,9	13	1220	5,1	11	1380	4,0	9	1060
„ 8 „	4,7	11	1080	4,9	12	1080	4,2	10	970
„ 10 „	4,7	11,5	980	4,8	9	890	4,1	9,5	710

Der Entmilzung folgte bei dem Tier Nr. 1 nach anfänglicher Zunahme der roten Blutzellen eine ständige Verringerung, bei den Tieren Nr. 2 und 3 fand nur eine ständige Verringerung der roten Blutkörperchenzahl statt. Die Zahl der Leukocyten geht nach anfänglicher Zunahme bald zum Ausgangswerte zurück. Die Blutplättchen nehmen wesentlich zu. Die Thrombocytose erreicht am 5.—6. Tage nach der Milzausrottung ihren Höhepunkt und von da angefangen fällt ihre Zahl fortwährend.

Es ergab sich also, daß man bezüglich der Wirkung der Entmilzung auf die Blutbildung kein einheitliches Ergebnis erreichen kann. Es scheint, daß durch die Milzausrottung auch innerhalb des Organismus des Tieres, das physiologische Gleichgewicht zwischen Zellerstörung und Zellbildung, verschiedener Weise gestört wird. Vom 10. Tage angefangen behandelten wir die Tiere in ähnlicher Weise mit Benzol, die Wirkung stimmte betreffs des Blutbildes, wie auch der anatomischen Veränderungen mit den bei den nicht operierten Tieren beobachteten in allen überein. Dies beweist, daß die Stoffe, welche ein aplastisches klinisches Bild erzeugen können, ihre Wirkung auf das Knochenmark nicht durch die Milz, sondern unmittelbar ausüben.

3. Ablauf der Streptokokkeninfektion am leukocytenfreien Kaninchen.

Die Versuche wurden an 5 Tieren ausgeführt.

Nach vorheriger Benzolbehandlung wurde den Tieren eine Öse von einer 24stündigen *Streptococcus haemolyticus*-Kultur in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle gespritzt. Die Leukocytenzahl der Tiere betrug 400—800.

3 Tiere verendeten 2—3 Tage nach der Impfung, 2 wurden mittels Luftembolie getötet. Über das Schwanken der Zahl der Leukocyten spricht Abb. 3 (Kurve 2).

Es ist auffallend, daß bei einer virulenten Infektion die Zahl der Leukocyten auch bei einer hochgradigen Leukopenie bedeutend steigt. In dem gefärbten Präparat sind bei mäßiger Zunahme der gekörnten Leukocyten, größtenteils einkernige Zellen zu sehen. Die Reaktionsfähigkeit des Organismus ist also nicht ganz erschöpft. Die anatomischen Veränderungen zeigen ein noch eigentümlicheres Ergebnis, das wir kurz in dem folgendem zusammenfassen können.

Kaninchen Nr. 1. Die Bauchhöhle enthält 10 ccm einer getrübbten, tödlichen Flüssigkeit. Lungen sehr blutreich, ödematös. Milz groß, blutreich. Bauchfell ist links an einer fünfkronestückgroßen Stelle dick, graugrün belegt, blutreich, darunter stellenweise erbsengroße, mit getrübbtem rötlichen Serum gefüllte Blasen. In der Substanz der vergrößerten Leber unregelmäßig zerstreut, hirsekorngroße, umschriebene, blaßgelbe Herde. Knochenmark ist gallertig, dunkelrot (Abb. 4 und 5).

Histologischer Befund: In dem Knochenmark die überaus große Zahl der mit Blut gefüllten Capillaren auffallend (Abb. 6). Stellenweise sind um die Capillaren in kleineren Gruppen Lymphzellen und plasmazellenartige Polyblasten. Lymphzellen kommen in dem Knochenmark in auffallend größerer Anzahl vor, als in dem Knochenmark der nur mit Benzol behandelten Tiere. Stellenweise mit feinem, gelben Pigment gefüllte plasmareiche Zellen erkennbar. In der Milz die Knötchen gut sichtbar und größer als die, welche sich in der Milz der nur mit Benzol behandelten Tiere befinden. In der Pulpa der zelligen Gebilde weniger auffallend. Pigmenthaltige Zellen auch hier in ziemlich großer Anzahl vorhanden. In den Lymphknoten und in den Lymphknötchen des Darmes lymphoide Gebilde ebenfalls in größerer Anzahl nachweisbar, als bei den nur mit Benzol behandelten Tieren. Den in der Leber befindlichen Nekrosen entsprechend fehlt die Kernfärbung gänzlich, die Nekrosen sind scharf begrenzt, eine zellige Reaktion fehlt um die Nekrose vollständig. In den Randteilen kann man stellenweise aus zerbröckelten Kernen bestehende Trümmer erkennen. In den Capillaren der benachbarten Lebersubstanz Embolien. Starke Blutüberfütterung der Leber. Bauchfell und subperitoneales Fettgewebe stellenweise abgestorben, Peritoneum mit feiner Fibrinschicht belegt. Die abgestorbenen Gewebsteile ohne Kernfärbung sind von einem aus Zelltrümmern bestehenden Hof umgeben, die den Detritus bildenden zerbröckelten Kerne lassen sich mit Hämatoxylin noch gut färben. In dem um den Nekrosen befindlichen

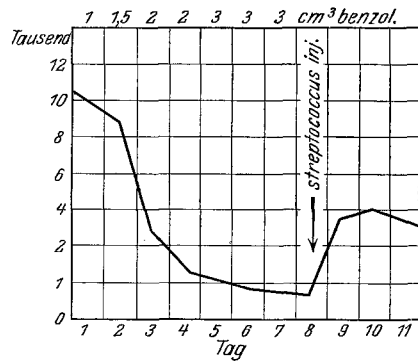


Abb. 3.

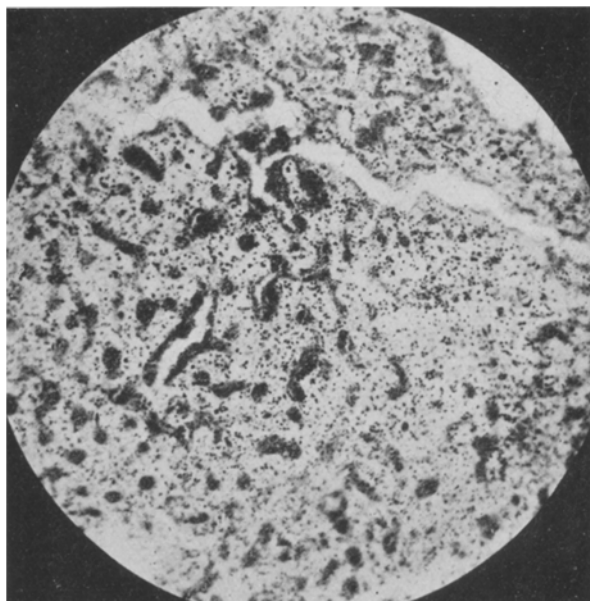


Abb. 4. Knochenmark aus Kaninchen Nr. 1. Behandlung mit Benzol und Streptokokken
Lymphoidzellenhaufen um die erweiterten Capillaren herum.

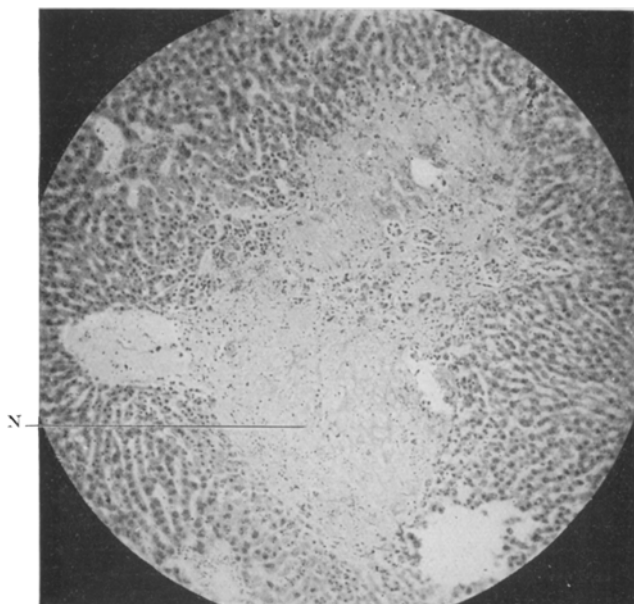


Abb. 5. Leber aus Kaninchen Nr. 1. Behandlung mit Benzol und Streptokokken.
N Nekrose.

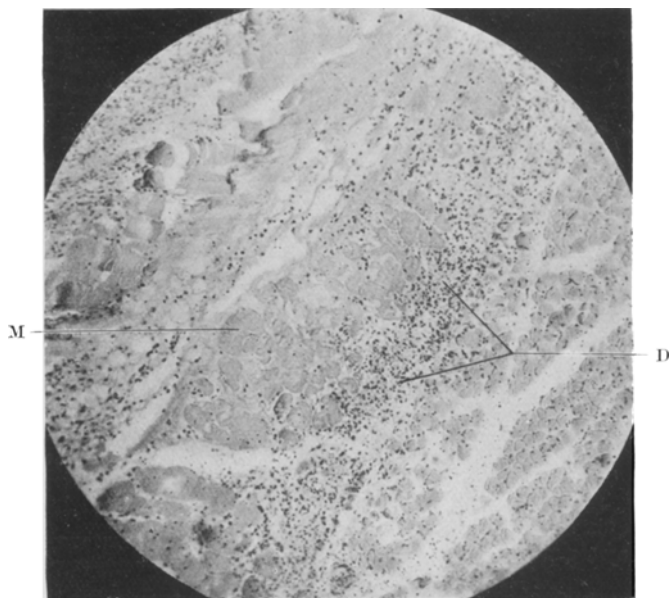


Abb. 6. Quergestreifte Muskel aus Kaninchen Nr. 1. Behandlung mit Benzol und Streptokokken. M Nekrotisierte Muskelfasern. D Aus einkernigen Zellen bestehende inflammatorische Demarkation.

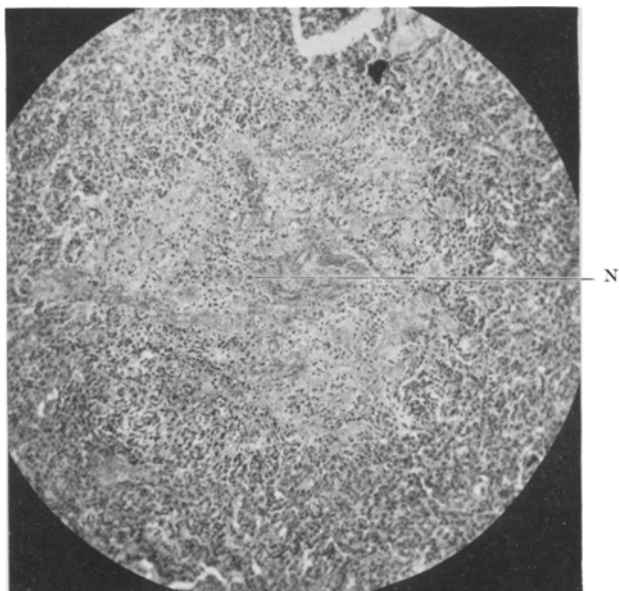


Abb. 7. Milz aus Kaninchen Nr. 4. Behandlung mit Benzol und Streptokokken. N Nekrose.

unversehrten Gewebe die große Anzahl der mit Blut gefüllten Capillaren auffallend. Um den Capillaren herum stellenweise lymphoide Zellen, Plasmazellen und plasmareiche bohnenförmige beziehungsweise rundkernige Zellen. Vielgestaltigkernige Leukocyten dagegen nicht nachweisbar. An mehreren Stellen in den Gewebsteilen um die Nekrosen mit Hämatoxylin sich blau färbende Kokkenmassen. In der Bauchmuskulatur auch umschriebene Nekrosen. An diesen Stellen fehlt in den geschwollenen, homogenen Muskelfasern die Kernfärbung. Um die abgestorbene Muskelsubstanz ist keine entzündliche Reaktion, respektive ist die Reaktion solchen Charakters, wie an den früher beschriebenen Stellen.

Kaninchen Nr. 2. Lungen sehr blutreich, an den serösen Häuten und Schleimhäuten hirsekorngroße Blutungen. Milz, das Knochenmark, die Lymphknoten und -knötchen, wie bei Kaninchen Nr. 1. In der Leber scharf begrenzte, hirsekorngroße, gelblichgraue Nekrosen nachweisbar. Histologischer Befund: Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Knötchen des Darms wie bei Kaninchen Nr. 1. Um die Lebernekrose fehlt ebenfalls eine entzündliche Reaktion.

Kaninchen Nr. 3. Lungen wie überhaupt alle inneren Organe sind sehr blutreich, am Brustfell kleine Blutungen. In der Nierenrinde kleine, gut umschriebene blaßgelbe Herde, Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Knötchen ähnlich, wie bei Kaninchen Nr. 1. Auf der blassen Magenschleimhaut stellenweise linsenförmige bohnenförmige gelblichgraue Stellen, in deren Nachbarschaft gruppenweise, hirsekorngroße Blutungen. Wir haben in die Muskulatur des rechten Schenkels zwecks Eresie Terpentin eingespritzt, aber auch hier wurden von den hirsengroßen Blutungen abgesehen keine makroskopischen Veränderungen beobachtet. Histologischer Befund:

Knochenmark, Milz, Lymphknoten und -knötchen des Darmes, wie bei Kaninchen Nr. 1. Auch die Lebernekrosen stimmen mit denen bei Kaninchen Nr. 1 in allem überein. Die in der Nierenrinde vorhandenen fahlgelben Herde, entsprechen anämischen Infarkten, um welche herum nur eine capillare Hyperämie ohne entzündliche Reaktion nachzuweisen ist. Die in der Leber befindlichen Nekrosen stimmen ebenfalls mit den in dem Kaninchen Nr. 1 beschriebenen überein. Magenschleimhaut an den umschriebenen Stellen abgestorben, um die nekrotischen Magenschleimhautteile in der Unterschleimhaut statt entzündlicher Reaktion nur mit Blut gefüllte Capillaren zu sehen. In der Schenkelmuskulatur an der Stelle der Terpentineinspritzung eine Nekrose, um die nekrotischen Stellen eine ebensolche aleukische Reaktion, wie in der Bauchmuskulatur bei Tier Nr. 1. Außerdem sind hier von den Nekrosen unabhängig, zwischen den Muskelfasern, hämorrhagische Infiltrate und aus Lymph- und Plasmazellen bestehende umschriebene Zellgruppen nachweisbar, besonders um die weiten und mit Blut gefüllten Gefäße herum.

Kaninchen Nr. 4. An den serösen Häuten kleine Blutungen, Magenschleimhaut sehr blutreich mit kleinen Blutungen. Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Darmlymphknötchen ebenso, wie im Kaninchen Nr. 1. In dem histologischen Befund Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Knötchen des Darmes ähnlich wie bei Kaninchen Nr. 1 verändert. Außer den schon beschriebenen Veränderungen der Milz können mikroskopisch kleine umschriebene Nekrosen nachgewiesen werden, deren Rand reaktionsfrei und stellenweise von einem hämorrhagischen Hofe umgeben ist (Abb. 7). Die Capillaren in der Umgebung der Nekrose mit Bakterienmassen gefüllt. Neben den Nekrosen in der Pulpa umschriebene, zellenreiche Herde, die aus Lymph-, Plasmazellen und aus den schon früher beschriebenen plasmareichen mit großen runden, oder bohnenförmigen Kern versehenen Zellen bestehen.

Unter diesen Zellen sind viele degenerierte karyorrhektische Zellen zu beobachten. In der Leber gleichfalls — makroskopisch nicht wahrnehmbare — umschriebene reaktionsfreie Nekrosen und Bakterienembolien. In dem Fettgewebe um die Niere umschriebene Nekrosen, mit vielen, mit Hämatoxylin sich blau färbenden Kernbröckeln. Auffallend der große Blutreichtum des pararenalen

Fettgewebes. Besonders beachtenswerte mikroskopische Veränderungen sind in der Magenwand zu sehen. Oberflächenschichten der Magenschleimhaut stellenweise abgestorben, um die abgestorbene Schleimhautteile keine zellige Durchsetzung, nur starke Hyperämie. Die abgestorbenen Herde sind von sehr erweiterten, mit Blut gefüllten Capillaren umgeben, stellenweise die Schleimhaut blutig durchsetzt. In der Unterschleimhaut und in der Muskelschicht ausgedehnte Nekrosen, in den nekrotischen Gewebsteilen stellenweise Kernzerfall und große einkernige Zellen sichtbar (Abb. 8 und 9).

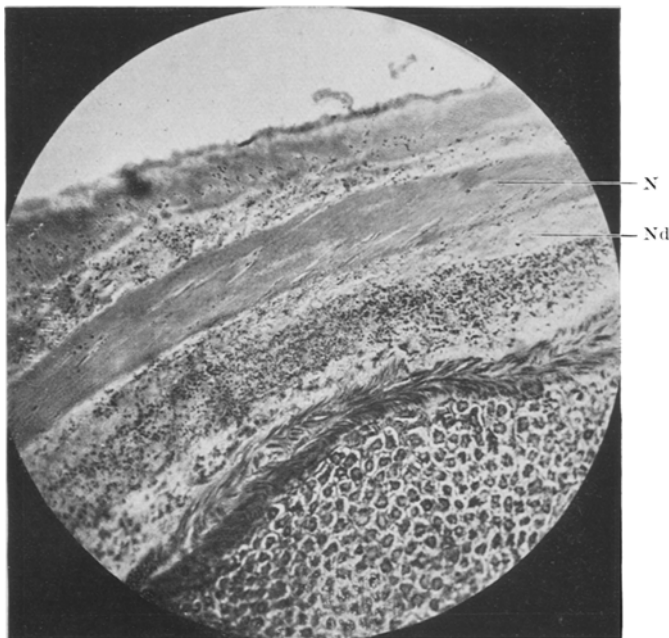


Abb. 8. Magenwand aus Kaninchen Nr. 4. Behandlung mit Benzol und Streptokokken. Nd Nekrose in der Submucosa mit lymphoidzelligen Demarkation. N Nekrose in der Muskelschicht.

Kaninchen Nr. 5. Lungen sehr blutreich, an ihren Randteilen hirsekorn- bis erbsengroße blutige Infarkte, in den Nieren unter der bindegewebigen Kapsel hirsekorn- bis erbsengroße fahlgelbe Herde. Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Knötchen wie im Kaninchen Nr. 1. In der Schenkelmuskulatur haben wir zwecks *Eresie* Terpentin eingespritzt, wo neben den hirsekorn- bis erbsengroßen Blutungen ebenso große umschriebene fahlgelbe Herde sich entwickelten.

Histologischer Befund: Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Darmlymphknötchen wie bei Kaninchen Nr. 1. Um die hämorrhagischen Infarkte der Lungen ist keine erethische Reaktion. In den infarktierten Lungenteilen neben den roten Blutzellen ganz gleichmäßig ein feines, körniges, braunes Pigment verteilt. Die anämischen Infarkte der Nieren stimmen mit den in dem Kaninchen Nr. 3 beschriebenen in allem überein. In der Schenkelmuskulatur an der Stelle der Terpentineinspritzung neben den Nekrosen ebensolche aber größere umschriebene zellreiche Herde, wie in der Milz des Kaninchens Nr. 4.

Bei den mit Benzol vergifteten Tieren gelang es uns durch eine Streptokokkeninfektion solche Veränderungen hervorzurufen, welche mit den in 272. Band, 2. Heft des *Virchows Archiv* mitgeteiltem Falle beobachteten Veränderungen in allem übereinstimmen. Bei dem 55jährigen Manne kam bei einer verlängerten Streptokokken-Sepsis Lähmung des Granulocytensystems zustande, welche von ausgedehnten Nekrosen in der Magenschleimhaut und leukocytenfreien Abscessen in der Niere begleitet war.

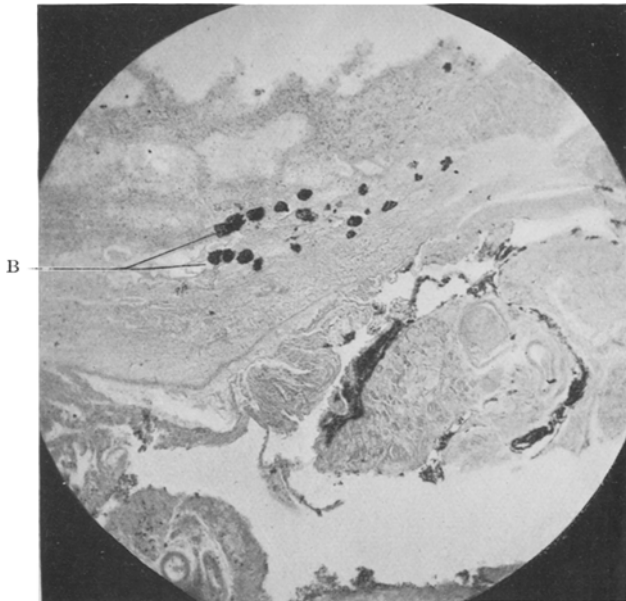


Abb. 9. Nekrotisierte Magenwand aus Kaninchen Nr. 4. Behandlung mit Benzol und Streptokokken. B Bakterienhaufen in der abgestorbenen Schleim- und Unterschleimhaut.

Wir haben damals angenommen, daß die Streptokokkengifte das granulopoetische System lähmten, weiters, daß die Magennekrosen deshalb entstanden, da die Widerstandsfähigkeit des Organismus, den entzündungserzeugenden Einflüssen gegenüber — seiner polymorphkernigen Leukocyten beraubt — stark abgenommen hat. Die mit dem gezüchteten Streptokokkenstamm vorgenommenen Versuche waren negativ. Bei unseren Versuchen mit Benzol vergifteten leukocytenfreien Kaninchen konnten sich dieselben der Streptokokkeninfektion gegenüber weniger wehren, als die vorher mit Benzol nicht behandelten Tiere. Bei diesen haben wir typische Entzündungserscheinungen beobachtet. Bei unseren Versuchen hat also das spezifisch auf den Granulocytenapparat wirkende Gift das Benzol vertreten.

Es ist bemerkenswert, daß in der Magenschleimhaut der Versuchstiere ebensolche Veränderungen entstanden sind, wie in unserem Falle.

Die Nekrose der Magenschleimhaut und überhaupt der Magenwand ist nur sehr selten zu beobachten. Die Milz- und Muskelnekrose die wir in unseren Kaninchen beobachteten, sind unter ähnlichen Umständen ebenfalls sehr selten vorkommende Erscheinungen, ebenso wie die hämorrhagischen Lungeninfarkte.

Um die in den verschiedenen Organen der Versuchstiere entstandenen Nekrose haben wir nur geringe Anzeichen einer Reaktion beobachtet, die erethische Reaktion fehlt fast gänzlich. In der Umgebung von einigen nekrotischen Gewebsteilen haben wir aber als Anzeichen der Reaktion einen aus Lympho-, Plasmazellen und unreifen Myeloidzellen bestehenden Hof gefunden.

Wir haben sogar in der Milz und in der Muskulatur solche Abscesse gefunden, die aus abgestorbenen Zellen und Zelldetritus bestanden. Dieselbe Reaktion haben wir in unserem Falle, um die nekrotischen Teile der Magenschleimhaut beobachtet, ferner haben wir in der Niere aus einkernigen Zellen bestehende leukocytenfreie Abscesse gefunden. *Rotter* hat in den von ihm mitgeteilten granulocytotischen Erkrankungen eine ähnliche Reaktion gefunden. Dieses aus einkernigen Zellen bestehende Infiltrat kann also als Reaktion des leukocytenfreien Organismus aufgefaßt werden, gegenüber entzündungserregenden Faktoren. Wenn wir berücksichtigen, daß besonders bei der Granulocytose, in den blutbildenden und Lymphorganen eine Vermehrung der Lymphzellen zustande kommt, sehr wahrscheinlich, daß auch bei den künstlich leukocytenfrei gemachten Kaninchen auf die Wirkung der Infektion, in den blutbildenden und Lymphorganen eine namhafte Regeneration der lymphoiden Elemente erzeugt wird. Obwohl angenommen werden kann, daß der aleukische Organismus die ergänzend erzeugten lymphoiden Zellen zur Bekämpfung der Infektion benützt, sicher ist es nicht, daß diese die Entzündung verhindernden einkernigen Zellen, aus dem Blute stammende Lymphzellen sind. *Veit* und *Silberberg* haben bei ihren Versuchen solche Zellen nicht beobachtet, doch haben sie, nachdem sie die mit Benzol aleukisch gemachten Kaninchen mit Staphylo- und Streptokokken infiziert haben, in der Herzmuskulatur und in der Niere reaktionsfreie Nekrosen gefunden. *Veit* erwähnt nur die Möglichkeit davon — falls das Tier die Infektion länger überlebt —, daß der weiße Blutzellenfaserorganismus evtl. zur Verhinderung der Entzündung die in dem Knochenmark und in den Lymphorganen auf die Wirkung der Infektion sich vermehrenden Lymphzellen benütze. *Lippmann* und *Plesch* haben in dem Exsudat des Brustfelles der leukocytenfreien Tiere ebenfalls einkernige Zellen gefunden, leiten diese aber nicht von Blutzellen, sondern von Endothelien ab. *Marchand* spricht von diesen Zellen geheimnisvoller Herkunft als von Abkömmlingen der Adventitiazellen. Wir wollen uns mit der Frage, die morphologisch gar nicht zu klären ist — nicht eingehender befassen, und wollen nur feststellen, daß

wir nicht nur in dem oben erwähnten Falle, sondern auch bei den Versuchstieren, diese Reaktion der einkernigen Zellen gesehen haben. Die einkernigen Zellen sind größtenteils wahrscheinlich aus dem Blute stammende Lymphzellen, da in dem aleukischen Organismus, auf Wirkung der Infektion eine Wucherung der lymphoiden Gebilde zustande kam.

Aus unseren Versuchen folgt, daß das Benzol in erster Reihe das Granulocytensystem schädigt und eine Agranulocytose erzeugt. Die Benzolveruche sind dazu geeignet, daß wir einerseits in das durch *Schultz* beschriebene agranulocytotische klinische Bild, andererseits aber auch in die verschiedenen Formen der Knochenmarkslähmung Einsicht bekommen. Wenn wir nämlich leukocytenfreie Tiere mit Streptokokken impfen, so entsteht ein der Agranulocytose gleiches klinisches Bild, mit reaktionsfreien Nekrosen in den Organen. Dies läßt folgern, daß bei der Agranulocytose eine Überempfindlichkeit des die körnigen Leukocyten bildenden Systems, oder richtiger gesagt, eine besondere Verwandtschaft zu dem schädigenden Gifte bestehe. Das Gift lähmt in erster Reihe das Granulocytensystem, nur nachher entwickeln sich die nekrotischen Veränderungen. So ist ferner verständlich, daß in den Tierversuchen, welche mit Bakterien vorgenommen werden die aus an Agranulocytose verstorbenen Individuen gezüchtet wurden, nicht gelungen ist, ein ähnliches Bild hervorzurufen, wenn bei dem Tiere die konstitutionelle Schwäche des Granulocytensystems, bzw. seine Überempfindlichkeit dem Gifte gegenüber fehlt. Wenn wir diesen Faktor durch Benzol ersetzen, bekommen wir bei einer Streptokokkeninfektion ein gleichartiges klinisches Bild. Die klinische Abstammung der Agranulocytose ist demnach irgendeine Infektion, in welchem das besonders empfindliche, konstitutionell abnormal schwache, leukocytenbildende System durch das Gift gelähmt wird und so die Widerstandsfähigkeit des Organismus der Infektion gegenüber beträchtlich herabsetzt.

Zusammengefaßt: Es werden zur Beleuchtung der klinischen Abstammung der agranulocytotischen Sepsis mit Benzol vergiftete Tiere mit Streptokokken infiziert und an den Tieren den bei dem Menschen wahrnehmbaren pathologisch-anatomischen und histologischen Veränderungen vollkommen übereinstimmende Veränderungen hervorgerufen.

Wir möchten den obigen experimentellen Untersuchungen noch bezüglich der Benennung der einzelnen klinischen Formen einige Bemerkungen beifügen. Aus den Erfahrungen der Benzolvergiftung ergibt sich, daß einzelne Teile des myeloischen Systems allein oder in erster Reihe geschädigt werden können, zu welchem sich die Schädigung der übrigen Teile nicht, oder nur sekundär gesellt. So kann man sich auch eine alleinige Schädigung der Megakaryocyten vorstellen, wie dies in der essentiellen Thrombopenie zu sehen ist. Die Schädigung des roten Blutzellen bildenden Systems führt zu einer aplastischen Anämie. Obwohl die aplastische Anämie gewöhnlich durch Thrombopenie und Leukopenie

begleitet wird, ist die Schädigung des roten Blutzellensystems das Auffallendste. Neben der fortschreitenden Anämie fehlte eine auf gesteigerten Zellzerfall hinweisende Urobilinurie, Bilirubinämie und auf eine gesteigerte Regeneration hinweisende Anisocytose, Polychromasie und die Gegenwart kernhaltiger roter Blutzellen. Nach *Frank* ist die aplastische Anämie ein mit der durch das Benzol verursachten Aleukie gleichartiges klinisches Bild, endlich gesellt sich auch hierzu die aregenerative Anämie. Der wesentliche und grundlegende Unterschied zwischen den beiden Krankheiten ist, daß bei der Aleukie die Schädigung der Leukocyten das Primäre ist und die Schädigung des erythrocytenbildenden Systems sich nur stufenweise entwickelt, während in der aplastischen Anämie fortschreitende Blutarmut vom Anfang an, das charakteristische Symptom ist. Bei Benzolwirkung kann die Zahl der Leukocyten schon stark sinken ehe noch in dem Erythrocytenbilde eine Änderung nachweisbar wäre. Die fortschreitende Anämie ist nicht sekundär durch Blutungen bedingt, sondern eine unmittelbare Folge der Benzolwirkung. Dies begründet also, daß wir die Aleukie der aplastischen Anämie nicht gleichstellen.

Endlich muß das amyelische klinische Bild *Klemperers*, welches in akuter Weise, mit Fieber begann dem die schnelle Erschöpfung des Knochenmarkes folgte — ebenfalls als eine selbständige Form der Knochenmarkslähmung aufgefaßt werden. Das Gift kann also einzelne Teile des myeloiden Systems schädigen, es kann aber auch auf akute Weise das ganze Knochenmark lähmen.

Die Lähmungszustände des myeloiden Systems können wir daher auf das zweckmäßigste in folgender Weise einteilen:

Agranulocytose: Eine akute Schädigung des Granulocytensystems.

Essentielle Thrombopenie: Schädigung der Plättchenbildung.

Anämia aplastica: Chronische Erkrankung der Erythropoese.

Aleukia haemorrhagica: Chronische Erkrankung der Leukopoese.

Amyelie: Die akute Lähmung des Knochenmarks.

Schrifttum.

Barta u. *Erös*: Virchows Arch. **272**, H. 2. — *Bayer*: Grenzgeb. **27**. — *Bittner*: Fol. haemat. **15**. — *Ehrlich*: Nothnagel Handbuch. — *Franck, E.*: Blutkrankheiten. Berlin: Schittenhelm 1925. — *Freitag*: Pflügers Arch. **120**. — *Hirschfeld*: Dtsch. med. Wschr. **1915**. — *Klemperer*: Fol. haemat. **21**. — *Lippmann* u. *Plesch*: Dtsch. med. Wschr. **1913**. — *Marchand*: Krehl-Marchand Bd. 4. — *Neumann*: Dtsch. med. Wschr. **1915**. — *Pappenheim*: Wien. klin. Wschr. **1913** u. Z. exper. Path. u. Ther. **1914**. — *Röse*: Z. klin. Med. **102**. — *Rotter*: Virchows Arch. **258**. — *Schultz*: Erkrankungen der Gaumenmandeln. Berlin 1925. — *Selling*: Beitr. path. Anat. **51**. — *Silberberg*: Virchows Arch. **267**. — *Türk*: Wien. klin. Wschr. **1907**. — *Veit*: Beitr. path. Anat. **68**.

(Aus dem histologischen Institut und der urologischen Klinik, Universität Smolensk.)

Ein die Tätigkeit des alternden Hodens anregendes Verfahren.

Von

Prof. I. Michalowsky und Prof. A. Damsky.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. März 1930.)

Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe eine nähere Beschreibung dem zu geben, was einer von uns (*I. Michalowsky*) schon in Form einer vorläufigen Mitteilung¹ veröffentlicht hat.

Der Hoden ist bekanntlich (*Michalowsky*² und seine Schüler: *Belawenetz*³, *Falin*⁴, *Gronsky*⁵ u. a.) ein gegen verschiedenartige Schädigungen höchst empfängliches Organ, sei es eine mechanische, chemische oder eine allgemeine und lokale Wärmeeinwirkung. Es gibt sogar Beweise über die Wirkung eines psychischen Faktors (*Stieve*⁶).

In all diesen Fällen zeigt der samenbildende Hodenanteil eine rasche Reaktion durch die Degeneration seiner Keimzellen. Der Atrophiegrad der Samenkanälchen ist sehr verschieden, je nach dem Grade und Art der Schädigung. Alle möglichen Atrophiearten lassen sich ganz gut in das Schema von *Slotopolsky* und *Schinz* hineinlegen.

Indessen sprechen die Arbeiten der erwähnten Forscher ganz deutlich dafür, daß wie groß auch die Empfindlichkeit der samenbildenden Teile auch sein mag, so groß auch deren Regenerationsfähigkeit ist. Es genügt die Arbeit des einem von uns (*Michalowsky*) zu erwähnen, in der er die vollständige Wiederherstellung eines durch Einwirkung chemischer Stoffe und Tierversuche bis zur Atrophie dritten Grades gebrachten Hodens, beschreibt.

Die *Steinachsche* Operation ist zweifellos geeignet eine Degeneration des samenbildenden Hodenanteiles hervorzurufen. In welchem Maße diese Degeneration durch Neubildung ersetzt werden kann, oder ob der

¹ *Michalowsky, I.*: Zbl. Path. **46** (1929).

² *Michalowsky*: Virchows Arch. **267**.

³ *Belawenetz*: Anat. Anz. **65** u. Virchows Arch. **274**.

⁴ *Falin*: Anat. Anz. **67**.

⁵ *Gronsky*: Anat. Anz. **69**.

⁶ *Stieve*: Z. mikrosk.-anat. Forschg 1924.

Regenerationsvorgang vielleicht nur fortschreitet, zur vollen Kanälchenatrophie zu enden — diese Frage ist offenbar noch nicht endgültig gelöst. Einerseits hat sich eine Reihe von Forschern, schon längst vor *Steinach* für die Möglichkeit einer Regeneration des samenbildenden Hodenanteiles nach der Strangunterbindung ausgesprochen, andererseits behaupten angesehene Forscher wie *Ancel* und *Bouin* ganz bestimmt, daß, wenn sie längere Zeit nach der Operation abgewartet hätten, so würden sie ihre Meinung sicher umändern. Nicht weniger kategorisch aber im ganz entgegengesetzten Sinne spricht sich *Steinach* aus, indem er behauptet, daß nach Ablauf von 8 Monaten nach der Operation neben eineerganzten Gruppe von atrophierten Kanälchen auch gut ausgebildete Kanälchen im Stadium einer vollen Samenbildung gefunden werden.

Endlich zeigt die in letzterer Zeit erschienene Experimentalarbeit von *Irger*¹, daß er auch hinsichtlich dieser Frage sich der Meinung von *Ancel* und *Bouin* anschließt, d. h. sich gegen eine Ersetzung der degenerierten Teile durch Neubildung ausspricht. Ob diese oder jene recht haben, zeigen uns weitere Forschungen, aber es schien uns, daß eben die volle Absperrung des Samenabflusses aus den Kanälchen durch das Vas deferens die „Achillesferse“ der *Steinachschen* Operation bildet.

Immer öfters hört man Enttäuschungsstimmen betreffs dieses Eingriffes, ja — es werden gar Fälle angeführt, wo dieses Verfahren am Menschen großen Schaden mitgebracht hat. Alle diese Erwägungen legten wir unserer Arbeit zugrunde. Einerseits war es wünschenswert das Vas deferens unbeschädigt zu erhalten, andererseits war es nötig, die Wirkung zu erzielen, welche *Steinach* durch seine originelle Operation erreicht. Nicht alle natürlich, aber viele Fälle haben einen zweifellosen Erfolg. Darüber läßt sich nicht streiten. Es ist nur die Frage strittig, ob dieser Erfolg durch die Einsaugung der Zerfallsprodukte des Kanälcheninhalts und durch die von den sich neubildenden samenbildenden Teile stammenden Hormone oder durch die Funktionssteigerung der wuchernden *Leydigschen* Zellen bedingt wird. Ich glaube, diese Frage läßt sich ganz deutlich durch diese Arbeit beantworten. Da wir beide nicht Anhänger der Pubertätsdrüsentheorie sind, so haben wir unsere Aufmerksamkeit selbstverständlich auf die Aufgabe konzentriert, solch eine Degeneration des samenbildenden Hodenanteiles hervorzu-rufen, ohne uns um das Verhalten des *Leydigschen* Zellkomplexes zu kümmern, welche durch Regeneration ersetzt werden könnte. Nötige Bedingung dafür war natürlich den Nebenhoden und das Vas deferens mit den ihm angehörigen Gefäßen unberührt zu erhalten. Wir kamen von vornherein zu dem Schluß, daß diese Forderungen durch unsere Operation am Hoden selbst erfüllt werden können. In dieser Richtung

¹ Влияние перевязки семяносящих протоков на простату и яичко. Минск. 1927. Wirkung der Unterbindung der Vv. def. auf die Prostata und Hoden. Minsk 1927.

wurde auch eine Versuchsreihe an weißen Ratten angestellt. Am Beginn unserer Arbeit stellten wir uns die Aufgabe — alle histologischen Veränderungen, die nach der Hodenunterbindung auftreten, systematisch zu verfolgen.

Die Operation selbst ist sehr einfach: ein Schnitt an der weißen Linie, Herausziehen des Hodens, und dessen Unterbindung an der Grenze des mittleren und unteren Drittels mit der Berücksichtigung, daß der Hoden ungefähr bis zur Hälfte seines Durchmessers umschnürt wird. Die Nadel wird zwischen dem Samenstrang mit

ihm angehörigen Gefäßen und dem Hodenkörper selbst eingestochen.

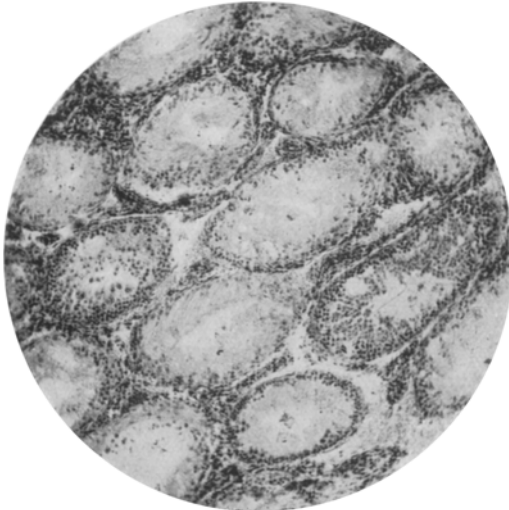


Abb. 1. Aus dem Hoden eines alten Rattenmännchens. Das Stückchen ist bei der Testoligaturoperation genommen. Das Tier wurde neun Monate nach der Operation getötet. Fixation nach *Stieve*. Eisenhämatoxylin und Eosinfärbung. Leitz Obj. 3, Okul. 6. In allen nachfolgenden Mikrophotographien sind die Färbung und die Vergrößerung dieselben.

Auf diese Weise wurden mehrere Ratten operiert und deren Hoden nach verschiedenen Zeiträumen nach der Operation histologisch gründlich untersucht (nach 1, 2, 3 Monaten). Wir erhielten ganz deutliche Ergebnisse.

Im ersten Monate scharf ausgesprochene degenerative Veränderungen in beiden samenbildenden Hodenanteilen der Kanälchen, d. h. ober- und unterhalb der Unterbindung. (Der Kürze wegen bezeichnen wir der „untere“ und „obere“ Anteil). Ein leichtes Aufschwellen hauptsächlich des unteren Hodenanteiles, was durch

Transsudatansammlung zwischen den von der Flüssigkeit zusammengepreßten Kanälchen hervorgerufen wird.

Im Verlauf des zweiten Monats beginnt der obere Anteil die Schädigung zu überwinden und einige seiner Kanälchen weisen sichtbare Regenerationszeichen auf. Der untere Anteil ist stark degeneriert.

Innerhalb des dritten Monats ist der Regenerationsvorgang der Kanälchen im oberen Hodenanteil so weit gekommen, daß in einigen Kanälchen die Samenbildung im vollen Gange beobachtet wird. Die Kanälchen des unteren Anteiles bleiben meistens degeneriert, aber hie und da besonders auf der entgegengesetzten Seite der Unterbindung zeigen sie eine Neigung zur Regeneration. Nachdem wir die geschilderten Erscheinungen an jungen Männchen festgestellt hatten, beschlossen wir diese Methode an alten Männchen anzuwenden.

Die Sache war hier viel verwickelter. Obwohl die Lebensdauer der weißen Ratten bekanntlich kurz ist, stießen wir doch auf die Schwierigkeit alte für die Operation geeignete Männchen finden zu können. Unsere

Zuchtratten waren noch sehr jung, und an andere Tiere war gar nicht zu denken, denn sie leben alle länger, und es war keine Möglichkeit in



Abb. 2. Aus dem unteren Hodenanteil. Ein Monat nach der Operation.

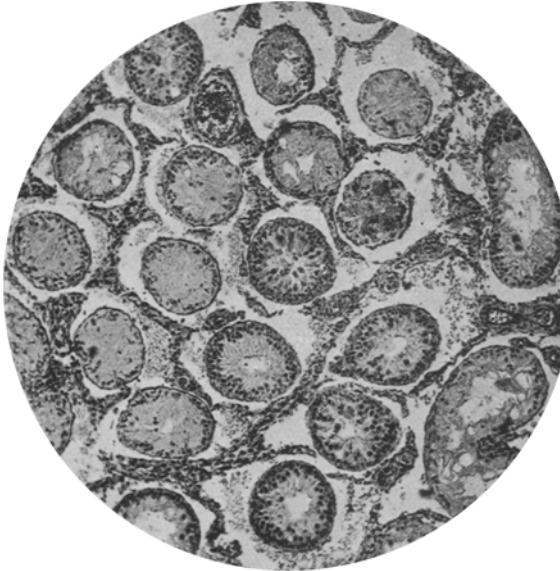


Abb. 3. Dasselbe aus dem oberen Hodenanteil.

unseren Verhältnissen sie zu bekommen. Mit großer Mühe gelang es uns im Laufe eines Jahres 10 alte Männchen zu operieren. Ihre Hoden

wurden mit einem einmonatigen Zwischenraum innerhalb 1—9 Monate nach der gleichzeitig an beiden Hoden vorgenommenen Unterbindung histologisch untersucht. Alle operierten Tiere waren ohne Zweifel alt, mit weiß gewordenen Augen, ganz gleichgültig den Weibchen gegenüber, apathisch und schlaff. Sie entsprachen in vollem Maße den von *Steinach* aufgestellten Forderungen zur Bestimmung der Altersschwäche. Über den normalen Zustand ihrer Hoden können wir nichts aussagen, da wir



Abb. 4. Photographie eines histologischen Präparates. Fünfmal vergrößert.

bei keinem dieser Tiere Probestückchen entnahmen, weil sie für uns von zu großem Werte waren. Aber wir untersuchten dafür die Hoden von zwei andern alten Rattenmännchen. Auf der Abb. 1 sehen wir solch einen alternden Hoden. In einigen Kanälchen ist noch Samenbildung erhalten, aber in vielen anderen wird eine vorgeschrittene Atrophie beobachtet. Nach unseren früheren Erfahrungen ist solch ein Bild typisch für den alternden Rattenhoden und wiederholt sich mit großer Beständigkeit, so daß wir es als Urbild betrachten und auf eine Biopsie bei den anderen Tieren verzichten könnten.

Die histologischen Befunde waren folgende:

1. *Ein Monat nach der Operation.* Im unteren Hodenanteile sind die meisten Kanälchen im Zustand einer vollen Atrophie. Nur stellenweise Kanälchen, in denen Sertolizellen und Spermiogonien erhalten sind. Das Zwischenkanälchenbindegewebe ist stark geschwollen, die Gefäße erweitert. Der obere Anteil zeigt einen sichtbaren Unterschied vom unteren. Hier sehen wir ein umgekehrtes

Verhalten. Die innere Auskleidung der Membrana basillaris mit samenbildenden Zellen ist in den meisten Kanälchen erhalten. Die Gefäße sind enger. Die Schwellung des Zwischengewebes geringer (Abb. 2 und 3).

Zwei Monate nach der Operation. Es wird die Photographie eines gefärbten und in Balsam eingeschlossenen Schnittes beigelegt. Fünfmal vergrößert (Abb. 4).

Im unteren Anteile zeigen nur wenige Kanälchen eine Neigung zur Regeneration, die meisten sind atrophiert. Im oberen Anteil ist in vielen Kanälchen eine starke Regeneration bemerkbar: die Samenbildung ist im Gange. Stellenweise kommt es bald zur Spermienbildung (Abb. 5 und 6).

Drei Monate nach der Operation. Das histologische Bild verändert sich scharf. Während im unteren Anteile die Atrophieerscheinungen mit einzelnen zur Regeneration geneigten Kanälchen vorherrscht, erreichen

die meisten Kanälchen des oberen Anteiles eine volle Wiederherstellung mit Spermienbildung (Abb. 7 u. 8).

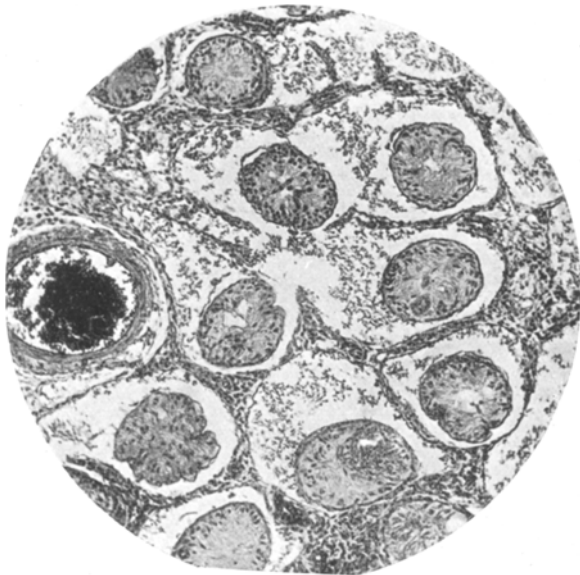


Abb. 5. Aus dem unteren Hodenanteil, zwei Monate nach der Operation.



Abb. 6. Dasselbe wie das vorhergehende aus dem oberen Hodenanteil.

Um eine Wiederholung zu vermeiden, lassen wir die Beschreibung der 4—5 Monate nach der Operation erhaltenen Präparate aus. Sie zeigen

eine allmählich fortschreitende Regeneration des oberen Anteiles und Atrophie der unteren mit einzelnen regenerierten Kanälchen.

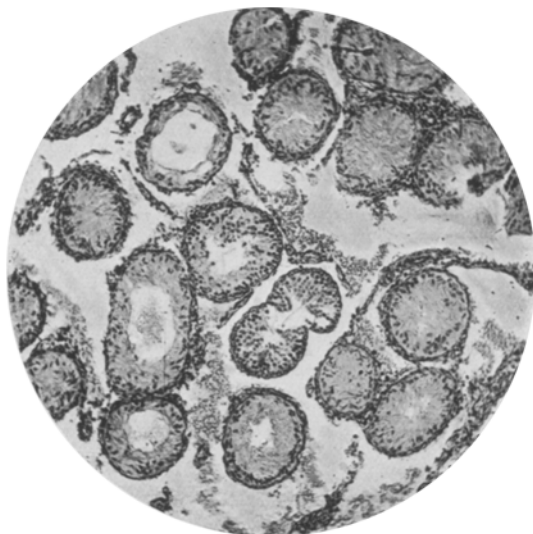


Abb. 7. Drei Monate nach der Operation aus dem unteren Hodenanteil.

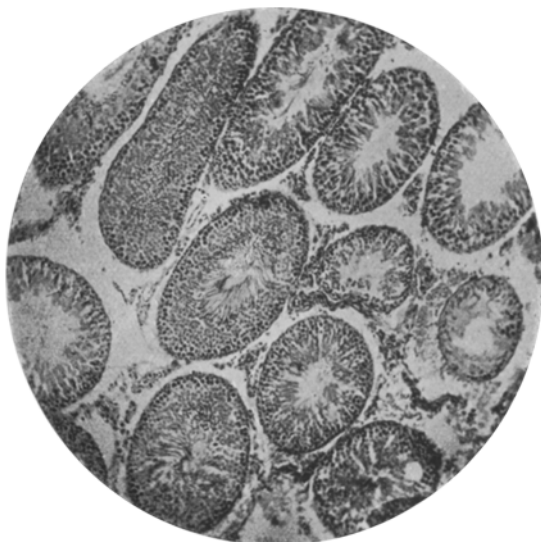


Abb. 8. Dasselbe aus dem oberen Hodenanteil.

Vier Monate nach der Operation. Auf der Photographie sieht man scharf umschriebene Unterbindungsstellen. Unter dem Mikroskop sind an dieser

Stelle zahlreiche Seidenreste sichtbar (Abb. 9). Das histologische Bild zeugt davon, daß der Regenerationsvorgang beendet ist, und wir haben vor uns ganz normale Kanälchen, die der Größe ihrer Samenbildung nach keinen Unterschied von den Kanälchen eines jungen geschlechtsreifen Männchens aufweisen. Vergleicht man diesen Hodenanteil mit dem normalen Hoden eines alten Männchens, so fällt jedem, selbst dem kritisch gestimmten Beobachter ein Unterschied zwischen beiden auf (Abb. 10 und 11). Wir unternahmen keine Hodenuntersuchungen 7—8 Monate nach der Operation; wir fanden, es wäre ein unnötiges Verbrauchen eines so kostbaren Materials, da wir uns überzeugt hatten, daß die oberen Hodenanteile schon 6 Monate nach der Operation in blühendem Zustande waren.

9 Monate nach der Operation. Die beigelegte Mikrophotographie (Abb. 12 u. 13) verlangt, glauben wir, keine Besprechung. Im oberen Anteile — das Bild eines jungen Hodens, im unteren — Atrophie mit einzelnen degenerierenden Kanälchen. In keinem Fall gelang es eine auffallende Vergrößerung der Leydig'schen Zellen zu beobachten.

Jetzt ein Paar Worte über das Allgemeinbefinden und Verhalten unserer Versuchstiere.

Wie oben erwähnt, waren alle der Hodenunterbindung auszusetzen den Tiere alt und schwach. Einige Tage nach der Operation bekamen sie ein auffallend besseres Aussehen, wurden lebhafter und beweglicher. Das Tier, welches vor der Operation die ganze Zeit in seinem Häuschen verbrachte und es nur langsam und ungern sogar zum Essen verließ, sprang jetzt und warf sich im Käfig hin und her, kroch an den Wänden und Bälkchen gleich den jungen Männchen. Es folgte sofort dem Ruf der Pflegeperson und fraß gern. Besonders aber fiel in seinem neuen



Abb. 9. Sechs Monate nach der Operation. Photographie von dem Präparat fünfmal vergrößert.

Verhalten nach dem Eingriff auf, daß es eine rege Aufmerksamkeit den Weibchen schenkte, was früher völlig fehlte.



Abb. 10. Dasselbe aus dem oberen Hodenanteile.

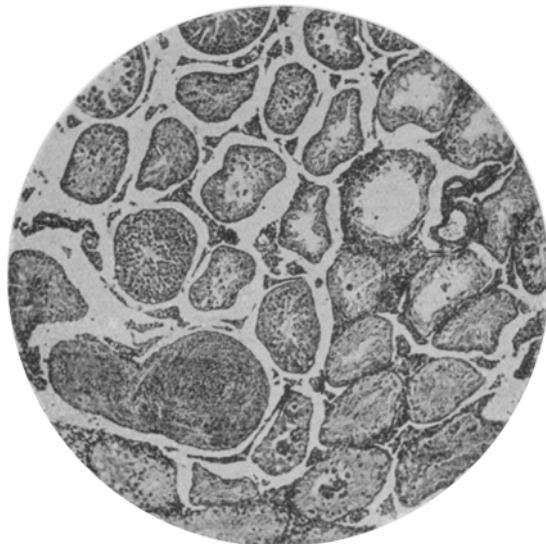


Abb. 11. Dasselbe aus dem unteren Hodenanteile.

Da das histologische Studium des Regenerationsvorganges den ersten und Hauptteil unserer Arbeit bildet, so haben wir die Frage über die

Zeugungsfähigkeit noch nicht angegriffen, was aber später geschehen soll. Vorläufig ist es wichtig, Tatsachen festzustellen, daß ein hochgradig

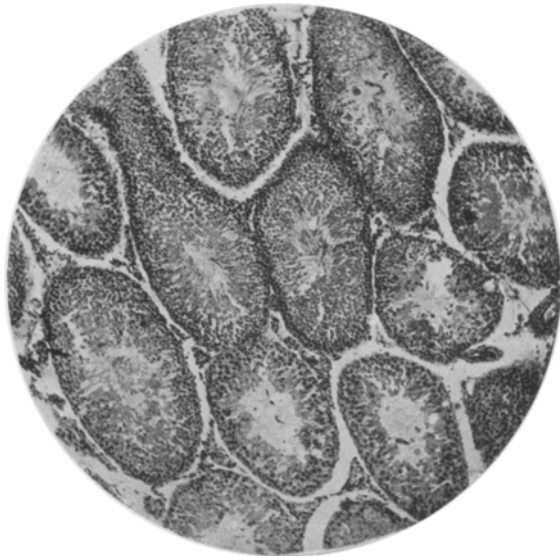


Abb. 12. Neun Monate nach der Operation aus dem oberen Hodenanteile.



Abb. 13. Dasselbe aus dem unteren Hodenanteile.

atrophierter alternder Hoden infolge unserer Operation ein histologisch ganz junges Aussehen bekommt. Auch muß der Umstand berücksichtigt werden, daß die höchste Zeitdauer, die von der Operation bis zu der

Hodenuntersuchung verlief, 9 Monate betrug. Wird auch der Umstand beachtet, daß die Tiere zweifellos alt waren, so drängt sich unwillkürlich der Gedanke auf, daß das Auftreten ihres Alterstodes durch die Operation zurückgehalten wurde. Auf wie lange, das wissen wir nicht, dazu muß man ein reicheres Material zur Verfügung haben. Jedenfalls hätte das Männchen, welches wir 9 Monate nach der Operation getötet haben, sicher bedeutend länger leben können, da es so frisch und kräftig aussah, daß an die Nähe seines natürlichen Todes kaum zu denken war. Ohne unseren Eingriff wäre das kaum möglich gewesen; die Ratte war vor der Operation sehr alt und schwach. Das äußere Aussehen dient natürlich nicht als ein einwandfreier Beweis, denn es läßt sich immer denken, daß das operierte Tier stets sorgfältiger gepflegt und genährt wurde. Was unsere Tiere anbetrifft, so wurden sie alle gleich gehalten. Infolge der eben erwähnten Erwägungen beschränken wir uns nur auf die Photographien von einem einzigen Tiere. Ich glaube, daß die Mikrophotographien von den Hodenpräparaten einen sicheren Beweis dafür geben, daß unsere Hoffnungen hinsichtlich der Hodenunterbindung, wenn auch nicht vollständig (darüber ist es noch Zeit zu sprechen) sich erfüllt hatten.

Es wird eine weitere Aufgabe sein, zu erforschen, ob die nach der beschriebenen Methode operierten Tiere befähigt sind Nachwuchs zu erzeugen und dann, wenn möglich, unsere Versuche an größeren Tieren anzustellen.

Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß die Hodenunterbindung die Tätigkeit des in höherem Maße atrophierten Hodens bei den alten Rattenmännchen anregen kann, beschlossen wir dieses Verfahren am Menschen zu verwenden, aber nicht im gewöhnlichen Sinne der Verjüngung, was auch als Ergebnis der Operation kaum zu beweisen wäre, sondern im Sinne der Erhöhung des allgemeinen Lebenstonus bei frühzeitiger Alterschwäche, was wohl einen vorübergehenden Charakter tragen kann, aber objektiv mit hochgradiger Wahrscheinlichkeit festgestellt werden könnte.

Wie in unseren früheren Versuchen mit der *Steinachschen* Operation wählten wir auch jetzt an Prostatahypertrophie leidende Greise. Die Prostataektomie wird von solchen alten Männern im allgemeinen ganz gut ertragen, sie fühlen sich nach der Adenomentfernung und damit verbundener Steigerung der Prostataleistung geradezu verjüngt. Aber es gibt auch Greise mit frühzeitiger Altersschwäche, welche nicht nur wegen schlechten Nierenzustandes und damit verbundener Azotämie, oder wegen ihrer Konstitution, sondern auch infolge der Erniedrigung des allgemeinen Lebenstonus, wegen der abgeschwächten Funktion der endokrinen Drüsen, oder aus anderen uns unbekannten Ursachen, die eine so schwere Operation wie Prostataektomie nicht überstehen können, auch dann nicht, wenn, wie es jetzt in solchen Fällen vorgenommen wird, dieselbe zweizeitig ausgeführt wird.

Die Samenstrangoperation ist gegenwärtig von den meisten Operateuren als eine unbedingte Voraussetzung der Prostatektomie anerkannt, da sie einerseits, wenn auch vorübergehend, aber zweifellos, den Lebenstonus erhöht, und andererseits die Entstehung von schweren Nebenhodenentzündungen, die öfters nach verschiedenen Maßnahmen an den Harnorganen bei Prostatikern beobachtet wird, vorbeugt.

Unser Versuch mit der Samenstrangunterbindung nach *Steinach* zeigte, in den acht letzten Jahren bei frühzeitiger Altersschwäche und damit verbundener Störung der endokrinen Funktion des Organismus¹, daß diese Operation einen zweifellosen aber kurzdauernden Aufschwung der Lebensenergie hervorruft.

Zuweilen aber schwindet rasch der Operationserfolg nach der *Steinach*-schen Operation, der Allgemeinzustand verschlechtert sich, schwere allgemeine Depression tritt ein, lokale Erscheinungen werden stärker usw. Deshalb schien uns der Gedanke sehr verlockend — die Umschnürring des Hodens selbst zur Erneuerung der Funktion des samenbildenden Anteiles im oberen Segment zwecks der Steigerung der inneren Sekretion ohne Störung des Samenabflusses auszuführen — an Menschen zu erproben.

Es ließ sich à priori denken, daß die partielle Regeneration des samenbildenden Hodenanteiles, nach der *Steinach*-schen Operation, ersetzt durch eine volle Regeneration nach der Hodenunterbindung nach den Forschungen von *Michalowsky*, sicher eine längere und vollständigere Lebensenergie beim alternden Organismus bewirken muß.

Unsere klinischen Untersuchungen machen in keiner Weise infolge ihrer kleinen Anzahl und einer ganzen Reihe von mit dem Menschenversuch verbundenen Ursachen auf eine Vollendung. Sie dienen nur als eine klinische Illustration, welche hinweist, wie es wichtig wäre, die Richtigkeit der Testoligaturidee zwecks Ausarbeitung einer Indikation zu deren Verwendung auf einem größeren klinischen Material nachzuprüfen.

Klinische Beobachtungen.

Fall 1. Der Kranke P. Bauer von ungefähr 70 Jahren, in die Klinik wegen vollständiger Harnretention aufgenommen. Die Untersuchung ergab Prostatahypertrophie dritten Grades mit Erscheinungen der Ischuria paradoxa, wobei die Prostata vom Mastdarmteil her klein und derb erscheint. Allgemeinzustand des Kranken sehr schlecht. Abmagerung, ausgesprochener Eßlustmangel, trockene Zunge, zuweilen Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, starke Allgemeinschwäche, nicht ganz klares Bewußtsein, Schlaflosigkeit. Puls 100—120, schwach, hie und da aussetzend. Reststickstoff 102, Becher 18 (die *Bechersche* Formel für die

¹ *A. Damsky*: Zum Verjüngungsproblem. Arbeiten der Gesellschaft Naturforscher und Ärzte zu Smolensk. 1923. Zur Klinik der Prostatektomie. Arbeiten des ersten allrussischen Urologenkongresses. 1926. Die Bedeutung des Geschlechtshormons für die endokrine Funktion des Organismus. Gesellschaft der Ärzte und Naturforscher. 1929. Behandlung des Glaukoms durch die Verjüngung (*Tschemolossow-Damsky*) Russk. oftalm. Ž. 1928.

Verdünnungs- und Konzentrationsprobe des Harnes). Irgendein operativer Eingriff ausgeschlossen. Einführung eines Verweilkatheters, tägliche Spülung der Harnblase. Trotzdem keine Beseitigung der bedrohlichen Erscheinungen. Bald hohes remittierendes Fieber. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Oft schien der Tod unvermeidlich. Zur Bekämpfung der Infektionserscheinungen wird die Eigenbluteinspritzung in letzterer Zeit von manchen amerikanischen Forschern empfohlen. Durch Verbindung von Eigenblut- und Urotropineinspritzung in Blutadern Besserung erzielt, die manchmal bis zwei Wochen anhielt. Der Allgemeinzustand des Kranken blieb aber immer schwer, und wir wagten nicht irgendeinen ersten operativen Eingriff vorzunehmen.

Zwei Monate nach der Aufnahme des Kranken in die Klinik benutzten wir eine längere Zeit andauernde Remission, um unter örtlicher Betäubung die einseitige Hodenunterbindung auszuführen. Diese kleine Operation ertrug der Kranke ganz glücklich, ohne irgendwelche Unannehmlichkeiten. Umsonst waren unsere Befürchtungen, daß sie starke Schmerzen hervorrufen könne. Der Kranke litt nicht und fühlte sich schon ein paar Tage nach der Operation ganz wohl. Eine geringe Erhöhung der Infektionserscheinungen mit kurz dauernder Temperatursteigerung wurde bald beseitigt, und seit dieser Zeit begann der Zustand des Kranken sichtbar besser zu werden. Infektionserscheinungen hörten auf, drei Wochen nach der Hodenunterbindung besserte sich der Zustand des Kranken so weit, daß wir uns endlich zum operativen Eingriff entschlossen und ihm zur Behandlung seiner Grunderkrankung *Sectio alta* und gleichzeitig die Hodenunterbindung auf der anderen Seite ausführten. Zu unserem größten Erstaunen ertrug er auch diese Operation ausgezeichnet. Die Wunde heilte *per primam*, der Allgemeinzustand besserte sich ausgesprochen. Becher 2 I, Reststickstoff 97.

Der Kranke begann das Bett mit Drainage zu verlassen, bekam Eßlust, ganz klares Bewußtsein, die frühere Gleichgültigkeit der Umgebung gegenüber schwand, er lebte vor unseren Augen auf.

Ein Monat nach der *Sectio alta* gingen wir zur zweiten Operation über. Aber bei digitaler Untersuchung des Blasenbodens stießen wir auf so verstärkte Mündung des Sphincters und Prostatagebietes, daß wir uns nur auf eine Keilresektion des Sphincterrandes beschränkten. Dann wurde dem Kranken ein Verweilkatheter eingeführt, und die nach der *Sectio alta* gebildete Fistel heilte bald. Der Kranke befand sich im guten Zustande, ging ohne Hilfe, unterhielt sich mit den ihn umgebenden Menschen, bekam vortreffliche Eßlust, wies die Bedienung der Pflegerin zurück, harnte ganz normal ohne Rückstand und wurde im besten Zustande entlassen.

Die histologische Untersuchung der Hodenstückchen, die nach der ersten Hodenligatur und nach 2 Monaten schon im Zustand fast voller Genesung genommen wurden, zeigten folgendes:

Nach der ersten Unterbindung war der Hoden im Zustande einer stark ausgesprochenen, wenn auch nicht vollen Atrophie, welche sich auf der bestimmten Entwicklungsstufe der Degeneration befand. Solch ein histologisches Bild beobachteten wir vielfach in den alternden Hoden des Menschen so, daß es für uns als typisch erscheint. In besser erhaltenen Kanälchen besteht die innere Auskleidung aus zwei, drei, zuweilen mehreren Reihen samenbildender Zellen. Viele von ihnen scheinen auf den ersten Blick vollständig lebensfähig. Mitosen sind sichtbar. Andererseits kann man zahlreiche Zellen mit pyknotischen Kernen treffen (Abb. 14).

Aber ein sorgfältiges histologisches Studium nicht nur des betreffenden Hodens, sondern vieler anderer hinsichtlich der Altersatrophie entsprechender Hoden macht die Sache ganz klar. Es erweist sich, daß die Samenbildung nur bis zum

Stadium der Spermioctenbildung kommt, weiter nicht. Statt in die neue Spermio-genese-phase überzugehen, d. h. zur Bildung von Spermiden und Präspematiden zu kommen, sind solche in ihrem normalen Zustande nicht mehr vorhanden: es erscheinen die schon dem Tode voraus bestimmten Zellen mit pyknotischen Kernen. Kurz, „die mitotische Spannung“, wenn es sich so ausdrücken läßt, wird schwächer, und die Zellen sind nicht mehr imstande alle Entwicklungsstadien bis zum Ende durchzumachen. Die Membrana basillaris allmählich entblößt, die Zellen werden in die Lichtungen der Kanälchen abgestoßen, wo sie zugrunde gehen.

Mit den meisten Kanälchen steht es noch schlechter: einige Kanälchen sind noch völlig mit den abgestoßenen samenbildenden Zellen ausgefüllt, die verschiedene Degenerationsstadien aufweisen und andere werden schon leer.

Vielfach hatten wir die Gelegenheit uns davon zu überzeugen, daß der geschilderte Vorgang nicht immer mit dem mehr oder weniger bestimmten Lebensalter

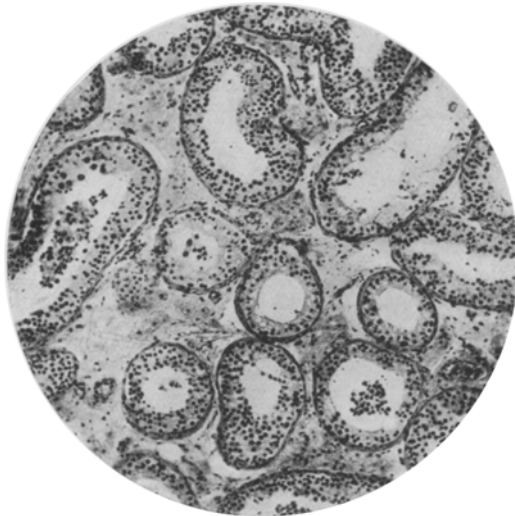


Abb. 14. Aus dem Hodenstückchen des Kranken P., genommen während der Operation.

zusammenfällt. So fanden wir z. B. nicht selten ganz dasselbe Bild sowohl in dem angegebenen Fall wie auch im Alter von 90 und 60 Jahren. Zu gleicher Zeit beobachteten wir auch eine gut erhaltene Samenbildung mit Spermienbildung bei 70jährigen und noch älteren Greisen.

Zwei Monate nach der Hodenuntersuchung hatte die histologische Analyse der aus dem oberen und unteren Hodenanteile genommenen Stückchen folgende Ergebnisse: im unteren Anteile liegt die Membrana basillaris fast oder völlig entblößt (Abb. 15). In dem Lumen sieht man abgestoßene, meistens zerfallene Zellen. Hier hatten wir es mit der Atrophie vierten Grades nach *Slotoplsky* zu tun. Der obere Anteil unterscheidet sich, wie aus der beigelegten Abbildung ersichtlich, ganz erheblich von dem unteren Anteil (Abb. 16).

Die Kanälchen werden von abgestoßenen und zugrunde gehenden Zellen frei. Die innere Auskleidung der Kanälchen befreite sich von den weniger lebensfähigen Zellen: pyknotische Kerne sind nicht zahlreich. In den Kernen der auf der Membrana basillaris erhaltenen Zellen ist das Chromatingerüst gut ausgesprochen, Sertolizellen sind deutlich sichtbar, viele Spermogonien sind in Teilung begriffen. Es sind auch Spermiocten mit stark färbbarem Chromatin vorhanden.

Wieviel Generationen' im Falle der Teilung sie geben würden, und ob die Samenbildung sich weiter entwickeln würde, das wissen wir

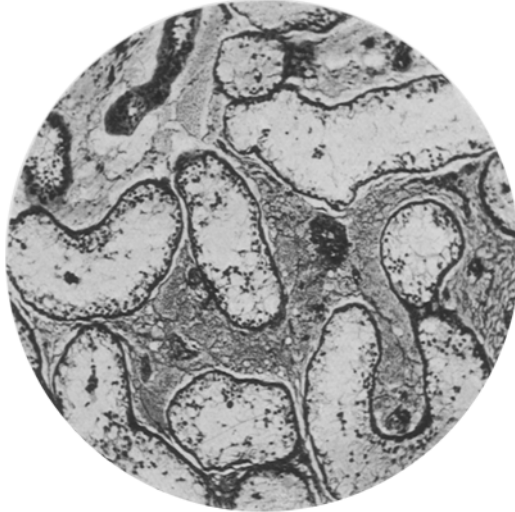


Abb. 15. Dasselbe aus dem unteren Hodenanteile. Zwei Monate nach der Operation.

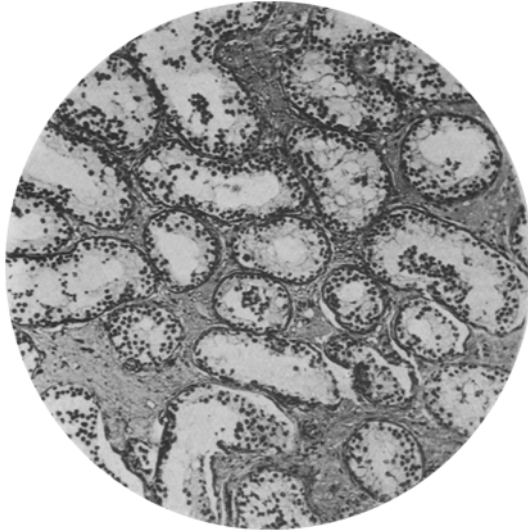


Abb. 16. Dasselbe Stückchen aus dem oberen Hodenanteile.

nicht. Offenbar ist der Zeitabschnitt zwischen dem geschilderten Zeitpunkt und der Zeit der Hodenunterbindung noch unzureichend. Es ist möglich, daß der Mensch einen längeren Zeitraum als die Ratte fordert,

oder es ist auch die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß der Regenerationsvorgang nicht weiter gehen würde — vorläufig wissen wir es nicht. Aber schon jetzt können wir mit großer Sicherheit sagen, daß die Wirkung der Hodenunterbindung von dem Atrophiegrade der Samenkanälchen abhängt. Wäre die Atrophie so weit fortgeschritten, daß die Memb. bas. ganz entblößt läge, so wäre es kaum möglich, irgendeine Wirkung zu erwarten.

Der hier ausgesprochene Gesichtspunkt stimmt völlig mit der Ansicht überein, die schon einer von uns (*Michalowsky*¹) in seiner Arbeit ausgesprochen hat, nämlich: Eine künstliche Hemmung der Geschlechtsdrüsenbildung ruft beim Hahn auch eine Hemmung in der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale hervor. Deren Ausbildung fällt mit dem Anfang der Samenbildung zusammen. Haben die Spermiogonien so gelitten, daß sie nicht mehr imstande sind normal zu werden, so bleiben auch die Sekundärmerkmale unterentwickelt, und ein solcher Hahn von einem Jahr, also schon ganz erwachsen ist mehr einer Henne als einem Hahn ähnlich.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zur Frage der Altersatrophie der Hoden zurück, so müssen wir hervorheben, daß diese bei Unterschiede zwischen Menschen und Ratten bestehen. Beim Menschen ist das histologische Bild, bei Ratten viel bunter. Hier treffen wir neben der Atrophie vierten Grades, wo die Membrana basillaris ganz zellfrei daliegt, auch Kanälchen mit gut erhaltener Samenbildung.

Man muß annehmen, daß bei unserem Kranken die Aufsaugung der Zerfallsprodukte von den abgestoßenen und zugrundegehenden samenbildenden Zellen, und weiter eine Tätigkeitsbelebung der erhaltenen Spermiogonien eine Wirkung auf die Erhöhung des Allgemeinzustandes hatte, da in der Nierenfunktion keine besondere Besserung beobachtet war. Zur Zeit der Entlassung waren die Menge des Reststickstoffes 85 und Becher 21. Dieser Umstand bestätigt teils unsere Vermutungen, daß nicht nur die Nierenfunktion, sondern eine ganze Reihe anderer Umstände, wahrscheinlich endokriner Natur auf die Prostatiker einwirkt, indem sie die einen weniger, die anderen mehr duldsam für diese Operation machen.

Fall 2. 60jähriger Kranker trat in die Klinik mit Erscheinungen der Harnretention und schwerem Allgemeinzustand. Reststickstoff 85, Becher 19. Verweilkatheter. Nach einigen Tagen Besserung des Zustandes. Hodenunterbindung links, Steinach rechts. Nach zwei Wochen eine deutlich ausgesprochene Erhöhung des Allgemeinzustandes. Reststickstoff 80, Becher 18.

Nach einem Monat Prostataktomie. Der Kranke erholte sich bald und wurde ganz gesund entlassen.

Fall 3. Kranker G., 70 Jahre alt, vollständige Harnretention. Mittlerer Allgemeinzustand. Reststickstoff 45, Becher 25. Der Zustand schien uns befriedigend

¹ Anat. Anz. 64 (1927).

genug zu sein, um die Prostataktomie einzeitig auszuführen. Aber mit Berücksichtigung des allgemein angenommenen Grundsatzes an 70jährigen Greisen die Operation zweizeitig vorzunehmen, haben wir zuerst die Sectio alta ausgeführt. Die Operation wurde vom Kranken glücklich überwunden. Wir machten weder Hoden- noch Samenstrangunterbindung, da wir für überflüssig hielten, den betreffenden Kranken angesichts eines so befriedigenden Allgemeinzustandes dieser Operation auszusetzen. Aber der Kranke bekam nach der Prostataktomie trotz einer raschen und verhältnismäßig leichten Adenomentfernung einen langdauernden postoperativen Shock, von dem er sich allerdings erholte, aber in nächsten der Prostataktomie folgenden Tagen traten schwere Symptome seitens des Allgemeinzustandes und des Herzens auf, und am achten Tage erfolgte der Tod.

Wir sind weit vom Gedanken, daß die Strang- oder Hodenunterbindung den Tod in diesem Fall verhindert haben würde, aber der gute Operationsverlauf bei zwei ersten Kranken, besonders bei dem ersten, richtet unseren Gedanken unwillkürlich darauf, daß die rechtzeitig unternommene Strang- oder Hodenunterbindung in einigen Fällen einen recht wesentlichen Nutzen bringen kann.

Auf Grund unserer Beobachtungen an Tieren und Menschen ziehen wir folgende Schlüsse, wenn wir auch weitere Tierversuche wie auch zahlreichere klinische Untersuchungen für notwendig halten.

1. Die Hodenunterbindung ruft bei alten Ratten 2—3 Monate nach der Operation eine Regeneration des samenbildenden Apparates im oberen Abschnitt des umschnürten Hodens hervor, welche in folgenden Monaten einen Blütezustand der Samenbildung erreicht, der 9 Monate andauert.

2. Diese Dauerhaftigkeit steht offenbar im Zusammenhang mit dem freien Samenabfluß bei dem unbeschädigten Samenstrang.

3. Zwei oben erwähnte Umstände bilden einen scharfen Unterschied zwischen Hoden- und Strangunterbindung nach *Steinach*.

4. Die unter örtlicher Betäubung ausgeführte Hodenunterbindung verursacht beim Menschen keine Schmerzen.

5. 2 Monate nach der Hodenunterbindung am Menschen wird der samenbildende Anteil des oberen Hodenteils wieder ersetzt, wovon auch die Steigerung der innersekretorischen Leitung abhängt.

6. Durch diese wird ein Aufschwung der Lebensenergie hervorgerufen, was eine große Widerstandsfähigkeit beim alternden Organismus bewirkt, die ihm ermöglicht die schwere Prostataktomie zu überstehen.

(Aus der therapeutischen Klinik der Nordkaukasischen Staatsuniversität
[Direktor: Prof. Dr. *I. W. Sawadskij*].)

Zur Frage über die morphologischen Veränderungen des Blutes nach dem Tode.

Von

Dr. G. P. Rudnew und Dr. O. I. Schurpe.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. April 1930.)

Schon lange Zeit vor uns haben sich einige Forscher mit Untersuchungen des Blutes nach dem Tode befaßt. So veröffentlichte *Litten* in 1883 als erster eine Arbeit über diese Frage, wobei er während einiger Jahre ein Material von etwa 40 Fällen sammelte. Zugleich mit dem Nachweis der Hyperleukocytose während des Todeskampfes, stellte er auch fest, daß die Zahl der weißen Blutzellen auch nach dem Tode hohe Werte ergebe. Leider wird in der Arbeit des obenerwähnten Verfassers nicht angegeben, wie oft und nach welchen Zeitzwischenräumen nach dem Tode die Blutuntersuchungen von ihm vorgenommen wurden. Für die Erklärung der beobachteten Erscheinungen — der im Todeskampf und nach dem Tode eintretenden Leukocytose — ließ *Litten* zwei Möglichkeiten zu: Entweder das Zurückbleiben in der Umwandlung der weißen Blutkörperchen in rote, oder die Ansammlung der weißen Blutzellen an den Gefäßwänden, infolge der Abschwächung des Blutumlaufs im Todeskampf und der gegenseitigen Verklebung der Leukocyten und ihr nachfolgendes Austreten nach außen bei erfolgtem Schnitte, und zwar in vergrößerter Anzahl. Die erste Erwägung kann zur Zeit bloß eine historische Bedeutung besitzen, was jedoch die Theorie der „Randstellung“ betrifft, so wurde dieser Standpunkt von nachfolgenden Verfassern vollständig widerlegt (*Arneth*).

Ehrlich, *Lazarus*, *Rieder* und andere Forscher bestätigten die Befunde von *Litten*, obgleich sie denselben eine andere Erklärung gaben. *Ehrlich* und *Lazarus* sahen in der agonalen Leukocytose keine eigentliche Leukocytose, sondern bloß eine Ansammlung (besonders in den Gefäßen des peripheren Körperteiles), von weißen Zellen, die durch einen während des Todeskampfes herabgesenkten Blutumlauf bedingt wird. Diese Anhäufung von weißen Blutkörperchen soll zur Leukocytose führen. *Limbek* gelangte auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Schlusse, daß man

seine Befunde, wie auch die von *Litten* und *Rieder*, sowohl durch das Grundkrankheitsbild erklären könne, wie auch durch die ergänzenden Krankheitsvorgänge, die sich während der letzten Lebenstage dazu gesellen; eine besondere Aufmerksamkeit schreibt er dabei der terminalen Entzündung der Luftwege zu.

Die von *Arneth* vorgenommenen zahlreichen und eingehenden Untersuchungen führten ihn zur Verneinung des Bestehens einer „agonalen“ Leukocytose, als einer besonderen Art von pathologischer Leukocytose. Dieser Verfasser ist der Meinung, daß die große Verschiedenheit des Blutbildes während des Todeskampfes in verschiedenen Fällen durch die Art der zum Tode führenden Krankheit bedingt wird. Die agonale Leukocytose wird bei Erkrankungen beobachtet, bei denen sie überhaupt als eine Begleiterscheinung auftritt, und muß als eine solche für den Schlußabschnitt der Krankheit betrachtet werden.

Sehr lehrreiche Beobachtungen wurden von *Bantz* vorgenommen, der Vergleichungsuntersuchungen zwischen dem Bilde des peripheren Blutes während des Todeskampfes und dem Zellenbestand des Knochenmarks nach dem Tode vollzog. Dieser Verfasser stellte fest, daß zwischen dem Zellenbestand des Knochenmarks und der neutrophilen Verschiebung des Blutes ein gewisser Zusammenhang bestehe. Gleichzeitige Untersuchungen des Bildes des peripheren Blutes wurden leider von diesem Verfasser nicht durchgeführt.

Endlich erschien in 1925, zur Zeit, wo wir schon unsere Untersuchungen vorgenommen hatten, in dem „Wiener Archiv für innere Medizin“ die Arbeit von *Donath* und *A. Perlstein*; diese Verfasser untersuchten die Veränderungen des peripheren leukocytären Blutbildes vom Beginn des Todes an, wobei sie eine besondere Aufmerksamkeit dem Verhältnisse der einzelnen Zellenarten widmeten. Die Verfasser entnahmen Blut den Sterbenden nach um so kleineren Zwischenräumen, je eher der Tod vermutet wurde, wobei sie die letzte Untersuchung unmittelbar nach dem Eintreten des Todes zu vollziehen strebten. Diese Untersuchungen wurden über einen langen Zwischenzeitraum ausgedehnt, während dem sie ihr Material sammelten. Die Arbeit enthält die Analyse von 12 Fällen. Sie erregt unsere besondere Aufmerksamkeit, weshalb wir uns erlauben werden, sie im ferneren Verlaufe noch mehrmals zu berücksichtigen.

Wir fingen unsere Untersuchungen damit an, daß wir danach strebten, das zu analysierende Blut dem Gestorbenen während der 5—10 ersten Minuten nach dem Tode zu entnehmen. Im Beginn der Arbeit begnügten wir uns damit, daß wir die weißen Blutzellen zählten und feine Ausstriche für die Bestimmung der Leukocytenformel anfertigten. Jedoch änderten wir unser Verfahren, je nach der Anhäufung des Materials. Es entstand der Gedanke durch mehrmalige Blutentnahmen nach gewissen Zeiträumen die im Blut vor sich gehenden Veränderungen fest-

zustellen und zu prüfen. Das Blut wurde entnommen: Das erste Mal 3—5 Minuten nach dem Tode; das 2. Mal — nach 10—20 Minuten, das 3. Mal — nach 30 Minuten, das 4. Mal — nach 45 Minuten, das 5. Mal — nach einer Stunde. In zwei Fällen wurde von uns das Blut auch nach 3 Stunden entnommen. Solche Analysen wurden jedesmal vollzogen, wenn sich nur eine Möglichkeit dazu bot. Zugleich mit dem Nachweis der Leukocytose und den dünnen Ausstrichen wurden in einigen Fällen dicke Tropfen entnommen und die roten Blutzellen gezählt.

Die Entnahme des Blutes wurde in gewöhnlicher Weise aus den Weichteilen des Fingers vollzogen, wobei die Haut sorgfältig mit Spiritus gereinigt wurde. Dann wurde der Stich mittels einer *Frankschen* Nadel, etwas tiefer, als gewöhnlich zugefügt. Aus der Stichwunde trat das Blut leicht hervor, nur in einigen Fällen mußte ein stärkerer oder geringerer Druck angewandt werden. Das Blut wurde jedesmal von einer anderen Stelle entnommen. Die Zählung der Leukocyten geschah in einer *Bürker*-schen Kammer oder in einer nach *Gorjajew-Pappenheim* auf einer Fläche von 4—8 qmm. Die dünnen Ausstriche wurden mit Alkohol fixiert oder auch nach *May-Grünwald*; sie wurden mit Giemsa gefärbt. Für die Bestimmung der Leukocytenformel wurden nicht weniger als 400 Zellen gezählt, wobei die Zählung selbst nach dem Verteilungsprinzip von *Schilling* geschah.

Bei der Untersuchung des Ausstriches wurde nicht nur die Art der Zellen bestimmt, sondern es wurde eine genaue Charakteristik im Sinne der Färbung des Kernes und des Protoplasmas, dem Charakter der Körnelung, dem Bau und der Gestaltung des Kernes, dem Vorhandensein von Vakuolen in der Zelle usw. angegeben. Zellen, welche Abweichungen von dem Typus nach irgendeinem von den erwähnten Merkmalen vorstellten, wurden außer dem üblichen Verfahren, genau vermerkt, so daß wir auch gleichzeitig eine Vorstellung über die Zahl der Zellen mit degenerativer Körnelung, der vakuolisierten Zellen und andere gewannen. Leukocytenschatten, undeutliche Zellen, auch solche, die infolge Veränderungen schwer zu unterscheiden waren, wurden bei der Zählung nicht in Betracht gezogen, sondern ergänzungsweise vermerkt. Zugleich wurde auch eine möglichst genaue Charakteristik des roten Blutes (Zahl der anzutreffenden Erythroblasten, Größe und Form der roten Körperchen, deren Färbung usw.) gegeben. Endlich wurde von uns in einigen Fällen auch die Zählung von Blutplättchen in dem dünnen Ausstriche nach *Fonio* vollzogen. Für die Ermittlung besserer Ergebnisse wurden, wenn möglich, die Ausstriche für solche Zwecke aus einem Gemenge von Blut und einer vorläufig auf den Finger angebrachten 14% Magnesium-Sulfuricum-Lösung hergestellt. Die angetroffenen Megakaryocyten wurden für sich vermerkt. In den dicken Tropfen wurde die Anzahl von polychromatophilen Erythrocyten und die von Erythrocyten mit basophiler Punktierung festgestellt.

Nr. der Reihe nach	Datum	Mikronoten	Erythrocyten	Leukozyten	Leukocytenformel						
					Myelo-blasten	Pro-myelo-cyten	Neutrophile nach Schilling				
							Myelo-cyten	Jugend-liche	Stab-kernige	Segment-kernige	Neutro-phile im ganzen
1	16. 5. 27	3	—	32 600	—	81,5	163	1467	5460,5	9372,5	16544,5
2	19. 2. 27	2	—	11 600	—	—	464	696	1856	4176	11020
3	29. 3. 27	2	—	37 600	—	94	846	3948	11374	15322	31584
4	8. 1. 27	15	—	19 400	—	—	388	970	3686	5529	10573
5	22. 12. 26	3	—	35 200	—	88	616	1408	6424	18216	26752
6	22. 11. 25	10	—	13 000	—	—	130	520	1430	1430	3510
7	10. 10. 26	1	—	—	—	3%	4,5%	9,5%	17%	25,5%	59,5%
8	19. 1. 26	5	—	24 000	—	—	120	1380	6240	4920	12660
9	3. 2. 26	5	—	17 700	—	44,25	132,75	575,25	4292,25	6195	11239,5
10	24. 1. 26	5	—	33 200	—	—	747	2151	8549	14525	25979
11	16. 1. 26	3	—	19 900	—	—	646,75	1393	2189	1442,75	5671,5
12	4. 2. 26	5	—	—	—	—	0,75%	16,25%	32,5%	15,5%	65%
13	18. 1. 25	5	—	9 100	—	22,75	68,25	682,5	2138,5	3480,75	6392,75
14	25. 2. 25	5	—	—	—	—	—	5,5%	20%	28,5%	54%
15	21. 2. 25	5	—	13 000	—	—	65	1365	3640	4615	9685
16	9. 6. 26	2	—	30 600	—	—	535,5	2371,5	4513,5	4207,5	11628
17	23. 11. 27	10	—	21 500	—	53,75	860	1128,75	2902,5	1612,5	6557,5
17	23. 11. 27	20	—	9 700	—	24,25	145,5	751,75	970	1091,25	2982,75
18	1. 12. 27	3	900 000	28 900	—	—	289	1445	5780	7586,25	15100,25
18	1. 12. 27	10	830 000	17 500	43,75	—	175	1356,25	3150	3062,5	7787,5
18	1. 12. 27	20	340 000	8 200	—	—	—	410	861	1148	2419
19	24. 12. 27	5	2 880 000	34 500	—	—	—	690	8280	11040	20010
19	24. 12. 27	15	3 430 000	33 300	—	—	499,5	2331	7326	13819,5	23986
19	24. 12. 27	25	—	34 600	—	—	173	1730	8304	13321	23528
20	27. 12. 27	5	4 540 000	28 300	—	70,75	283	1061,25	6013,75	10824,75	18253,5
20	27. 12. 27	10	3 580 000	29 400	—	73,5	514,5	1764	6982,5	12568,5	21903
20	27. 12. 27	15	—	24 000	—	120	420	1440	5520	11280	18780
21	15. 12. 27	5	—	37 900	—	—	189,5	1231,75	7011,5	11749	20181,75
21	15. 12. 27	15	—	20 800	—	—	52	1144	2808	7904	11908
21	15. 12. 27	35	—	17 600	—	—	88	880	3784	6336	11088
22	14. 12. 27	3	4 230 000	33 600	—	—	504	2772	13272	12012	28560
22	14. 12. 27	15	—	28 200	—	—	211,5	2467,5	12972	9165	24816
22	14. 12. 27	33	—	27 900	—	—	139,5	2859,75	11927,25	10183,5	25110
23	16. 5. 27	5	—	16 000	—	—	200	1560	3480	2440	7680
24	3. 5. 27	2	—	9 900	—	—	99	173,25	643,5	915,75	1831,5
25	13. 2. 27	5	—	14 100	—	—	—	317,25	2044,5	3031,5	5373,25
26	19. 5. 27	3	—	30 700	—	76,75	614	1335	1765,25	2993,25	9841,25

Lymphocyten	Mono-cyten	Türk	Basophile	Eosinophile	Geschlecht	Alter	Diagnose
9454	6031	570,5	—	—	+	59	Cirrhosis hepatis atrophicans.
2900	1392	116	—	—	+O+O+O	30	Sepsis post abortum.
3854	2068	94	—	—	+O	52	Stenosis mitralis. Pneumonia gripposa.
4365	4181	291	—	—	O ₁	50	Melanosarcoma oculi primum et met. hepatis.
6248	1848	352	—	—	+O	28	Insuf. v. aortae, sten. mitr., pneumonia gripposa, Morbus Werlhofii.
7800	1625	65	—	—	O ₁	28	Sarcoma intestini in cavi peritonei.
25,5%	12%	3%	—	—	+O	24	Morbus maculosus Werlhofii (Thrombopenia).
7620	3480	240	—	—	O ₁	38	Enterocolitis ulcer. chron. tbc.
1991,25	4248	221,25	—	—	O ₁ O ₂	19	Tbc. pulmonum et laryngis.
3403	3237	581	—	—	O ₁ O ₂	37	Scarlatina.
7412,75	6169	646,75	—	—	O ₁ O ₂	31	Perforatio oesophagi cum emphysema subcutanea totalis.
24%	9,75%	1,25%	—	—	O ₁	38	Tbc. pulmonum et bronchitis capillaris.
1956,5	591,5	159,25	—	—	+O	36	Sepsis ex genitalia.
35,5%	10,5%	—	—	—	O ₁	64	Pneumonia cruoposa.
2080	1235	—	—	—	O ₁	43	Aneurysma aortae.
9180	9180	612	—	—	O ₁	19	Meningitis cerebrospinalis.
12846,25	1881,25	215	—	—	+O	48	Peritonitis (perforatio), Typhus abdominalis.
6014	582	121,25	—	—			Typhus abdominalis et parotitis.
7730,75	5780	298	—	—	+O	29	Endocarditis chronica exacerbata. Aortitis, pericarditis, colitis, thrombosis art. cerebri posterior.
4725	4900	87,5	—	—			
2665	2952	164	—	—			
11557,5	2932,5	—	—	—	O ₁	60	Cancer pulmonum.
7492,5	1665	166,5	—	—			
8823	2249	—	—	—			
5943	4032,75	70,75	—	—	+O	14	Tbc. pulmonum.
4042,5	3454,5	—	—	—			
2460	2760	—	—	—			
12507	4832,25	379	—	—	+O	10	Insuf. et stenosis v. mitralis.
7332	1456	104	—	—			
5544	792	176	—	—			
2727	2100	168	—	—	O ₁	50	Cancer ventriculi et hepatis.
1621,5	1762,5	—	—	—			
1116	1674	—	—	—			
6720	1440	160	—	—	O ₁	39	Emphysema pulmonum, nephrosis, colitis, gripp.
6806,25	1089	173,25	—	—	+O	36	Abscessus hepatis.
7508,25	1128	70,5	—	—	+O ₁	55	Tbc. pulmonum.
21643,5	1918,75	153,5	—	—	+O	49	Carcinomatosis.

Nr. der Reihe nach	Datum	Mikro- nuten	Erythro- cyten	Leukocyten	Leukocytenformel						
					Myelo- blasten	Pro- myelo- cyten	Neutrophile nach Schilling				
							Myelo- cyten	Jugend- liche	Stab- kernige	Segment- kernige	Neutro- phile im ganzen
27	19. 12. 27	5	2 400 000	32 400	—	—	486	1240	11988	10206	25920
27	19. 12. 27	15	2 530 000	27 500	—	—	347,75	3231,25	9006,25	6806,25	19407,5
27	19. 12. 27	25	2 570 000	32 100	—	—	321	3370,5	13161	9549,75	26402,25
27	19. 12. 27	30	—	27 000	—	—	405	2700	12015	6952,5	2272,5
28	6. 2. 28	7	—	89 500	—	—	8502,5	13425	32443,75	23270	77641,25
29	23. 2. 28	1	—	20 400	—	—	255	510	7650	8772	17187
29	23. 2. 28	15	—	17 700	—	44,25	265,5	309,75	5487	8673	14779,5
29	23. 2. 28	30	—	8 900	—	22,25	155,75	155,75	2892,5	4272	6498,25
30	3. 2. 28	5	1 650 000	24 200	—	—	242	1149,5	5324	7028,5	13744
31	2. 3. 28	5	5 790 000	5 800	—	—	754	1131	1392	1189	4466
32	21. 3. 28	3	—	12 000	—	—	210	660	5400	4680	10950
32	21. 3. 28	15	—	14 300	35,75	—	107,25	786,5	5112,25	6649,5	12691,25
32	21. 3. 28	30	—	20 000	50	100	350	1050	6250	8650	16500
33	5. 4. 28	3	3 400 000	16 000	—	—	560	760	4680	3720	9720
33	21. 4. 28	15	3 300 000	13 400	—	33,5	335	636,5	3283	1708,5	5996,5
33	5. 4. 28	30	3 710 000	6 200	—	—	139,5	356,5	2108	852,5	3456,5
34	23. 4. 28	2	2 390 000	44 000	—	—	1100	1540	5940	18920	27500
34	23. 4. 28	15	2 100 000	33 000	—	—	660	1650	6435	15345	24090
35	14. 5. 28	10	—	15 000	75	112,5	712,5	1200	4650	1987,5	8737,5
36	28. 10. 28	3	2 500 000	25 000	—	—	437,5	850	6000	1262,5	19812,5
36	28. 10. 28	10	3 130 000	16 000	—	40	320	520	4200	7400	12480
36	28. 10. 28	20	2 500 000	18 000	45	135	405	540	5310	8730	15165
36	28. 10. 28	30	2 040 000	14 500	—	108,75	362,5	652,5	4458,75	7250	12832,5
36	28. 10. 28	40	2 290 000	19 000	380	237,5	617,5	902,5	6365	8977,5	17480
36	28. 10. 28	50	1 240 000	14 300	107,25	250,25	393,25	822,25	3432	7007	12012
36	28. 10. 28	60	800 000	11 300	113	226	310,75	508,5	2457,75	5847,75	9463,75
36	28. 10. 28	3	—	10 600	—	79,5	79,5	291,5	3445	4982	8877,5
		Std.									
37	29. 10. 28	3	—	7 000	—	—	87,5	332,5	2135	3465	6020
38	27. 10. 28	15	—	17 000	—	42,5	1700	1445	4675	6290	14152,5
39	4. 11. 28	5	5 110 000	19 200	—	—	960	2304	5664	2736	11664
39	4. 11. 28	20	6 380 000	22 300	—	—	2062,75	3010,5	6801,5	3892,5	15767,25
39	4. 11. 28	35	6 100 000	10 200	—	25,5	867	1657,5	3825	1377	7752
39	4. 11. 28	45	—	12 300	—	61,5	891,75	1137,75	3951,75	1414,5	6857,25
39	4. 11. 28	60	6 020 000	12 700	31,75	—	825,5	1841,5	4794,25	1070,5	8572,5
39	4. 11. 28	3	2 780 000	5 100	—	—	216,75	803,25	1938	726	3684,75
		Std.									
40	9. 11. 28	3	—	32 000	—	—	80	720	12800	9840	23440

Ohne uns mit dem Zählen der obenerwähnten Zellen zu begnügen, unternahmen wir, als Regel, eine möglichst genaue ergänzende Durchsicht sowohl des gegebenen Präparates, wie auch dessen Duplikate, indem wir die angetroffenen besonders bemerkenswerte Zellen berücksichtigten. Diese Ergänzung erschien uns unentbehrlich in den Fällen, wo eine hohe Leukocytose nachgewiesen wurde und eine bloße Zählung noch keine genaue Vorstellung davon gewährte. Zwar wurden die ergänzend untersuchten Zellen nicht mehr in die fertige Formel eingetragen,

Lymphocyten	Mono-cyten	Türk	Basophile	Eosinophile	Geschlecht	Alter	Diagnose
4050	2025	405	—	—	♂	39	Tbc. chronica et gangraena pulmon.
4675	3025	412,5	—	—			
3691,5	1926	80,25	—	—			
3105	1687,5	135	—	—			
10516,25	1342,5	—	—	—	♂+♀	32	Lymphogranulomatosis.
2295	765	102	51	—		47	Gangraena pulmonum.
2345,25	575,25	—	—	—			
979	422,75	—	—	—			
2238,5	7986	181,5	—	—	♀	24	Uraemia.
754	486	116	—	—	+♂+♀	43	Coma diabeticum.
750	240	30	30	—	+♂+♀	33	Stenosis ostii venosi sinistra et pericarditis adhaesiva.
1358,5	250,25	—	—	—			
2650	850	—	50	—			
5040	1200	40	—	—	♂	31	Tbc. pulmonum, tbc. miliaris.
5628	1407	368,5	—	—			
1875,5	759,5	108,5	—	—			
12540	3300	660	—	—	♀	19	Insuf. v. mitralis endocarditis exacerbata, malaria tertiana
6600	2310	—	—	—			
4162,5	1875	37,5	37,5	150	+♂	56	Cancer hepatis.
3312,5	1875	—	—	—	+♂	54	Cancer pulmonum et pleurae.
2360	1120	40	—	—			
1665	1125	45	—	—			
1123,75	507,5	36,25	—	—			
855	617,5	47,5	—	—			
965,25	1322,75	—	—	—			
1017	762,75	56,5	—	—			
1245,5	477	—	—	—			
770	210	—	—	—	♂+♀	72	Emphysema pulm.
1317,5	1530	—	—	—	♂+♀	39	Lymphogranulomatosis II st.
5664	1776	96	—	—	♂+♀	64	Tbc. pulmonum meningitis.
4738,75	1616,75	177,25	—	—			
1581	765	102	—	—			
3690	1722	30,75	—	—			
2984,5	1111,25	31,75	—	—			
981,75	420,75	12,75	—	—			
6800	1520	—	80	160	♂	62	Cancer hepatis et ventriculi.

jedoch dienten sie oft als Material für Abbildungen und Mikrophotogrammen.

Während über drei Jahre wurde von uns ein Material von 40 Fällen gesammelt. Diese geringe Anzahl von Fällen erklärt sich durch das Wesen selbst der uns beschäftigenden Frage und den damit verbundenen Schwierigkeiten, die man bei der zeitraubenden Arbeit der Ansammlung des Materials zu überwinden hat. Das Blut wurde dem Kranken unabhängig von dem Charakter seiner Erkrankung entnommen, auch unab-

hängig davon, zu welcher Tageszeit (in der Nacht oder am Tage) der Tod eingetreten war. Wir verwerteten ausschließlich das Material unserer Klinik. Die Beobachtungen wurden an 23 toten Männern und 17 toten Frauen durchgeführt. Dem Alter nach verteilten sich diese Fälle wie folgt:

Alter:	10—20 J.	21—30 J.	31—40 J.	41—50 J.	51—60 J.	61 und höher
Zahl der Fälle:	5	7	12	7	5	4

Der Diagnose nach, verteilten sie sich wie folgt (es wird die Grunderkrankung angegeben):

1. Blutkrankheiten: } Morbus Werlhoffi — 2 Personen
 } Lymphogranulomatose — 2 Personen.
2. Tuberkulose: 8 Personen.
3. Geschwülste: } Krebs — 6 Personen
 } Sarkome — 2 Personen.
4. Sepsis: 2 Personen.
5. Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems — Endokarditis — 5 Personen, andere Formen — 2 Personen.
6. Übrige Krankheiten — 11 Personen.

Wenden wir uns jetzt zur Untersuchung der von uns ermittelten Ergebnisse und berücksichtigen wir erst das weiße Blutbild. Die Bestimmung der Leukocytenzahl nach dem Tode wurde an unserem Material 70mal vollzogen¹; in 25 Fällen geschah die Untersuchung einmal, in 12 Fällen wurde das Blut mehrmals nach bestimmten Zwischenräumen entnommen; in 3 Fällen wurden die Leukocytenwerte nicht festgestellt. In den Tabellen wird die Verteilung der Leukocyten angegeben, wobei wir sehen, daß nur in 2 Fällen die Leukocytenwerte in den Grenzen zwischen 5000 und 8000 schwankten; in 2 Fällen stiegen diese Werte bis auf 10000, in 13 Fällen schwankten sie in den Grenzen von 10000 bis 20000; in 7 Fällen in denen von 20000 bis 30000; in 11 Fällen — zwischen 30000 und 40000 im Falle 34 erreichte die Leukocytenzahl den Wert von 444000; im Falle 24 — den von 89500 Leukocyten. In solcher Weise hatten wir (wenn wir für die Norm, wie es üblich ist, Werte von 5000 bis 8000 annehmen), in 35 von 37 Fällen Werte, die höher als die Norm waren, wobei der Höhepunkt der Häufigkeit (in 28 Fällen) auf die Rubrik von 15 bis 35000 fällt. Die niedrigsten Leukocytenwerte wurden im Falle 31 (Leukocyten = 5800) beobachtet. Daraus können wir also den Schluß ziehen, daß uns in der überwiegenden Zahl der Fälle (in 91,6% die Entnahme des Blutes eine Leukocytose, die höher als 8000, also auch höher als die Norm war, ergab. Eine Hypoleukocytose haben wir nie beobachtet.

Wenn wir es jetzt versuchen, unsere Angaben je nach der Zeit der Blutentnahme vom Augenblick des Eintritts des Todes an zu ver-

¹ Der Bequemlichkeit halber werden bei den ferneren Zählungen die Leukocytenwerte auf Hunderte abgerundet.

teilen, so erweist es sich (wie es aus der Tabelle folgt), daß es in dieser Hinsicht sehr schwer ist, eine strenge Gesetzmäßigkeit festzustellen. Jedoch möchten wir hervorheben, daß wir in den ersten 5 Minuten nach dem Tode — in 17 aus 30 Fällen — Werte, höher als 20000 zu verzeichnen hatten.

Was den Zusammenhang zwischen der Dauer des Todeskampfes und der postmortalen Leukocytose anbetrifft, so können wir in dieser Hinsicht die Angaben von *Arneth* über die agonale Leukocytose bestätigen, und zwar, daß der Todeskampf nicht als ein das Eintreten der Leukocytose bedingender Umstand betrachtet werden kann. Bei verschiedenen Personen mit einer fast gleichen Todeskampfdauer konnten wir bei der Blutentnahme nach dem Tode verschiedene Ergebnisse verzeichnen, wobei dieselben scharf voneinander abwichen. So z. B.: Nr. 2 — Leukocytose = 11600, Nr. 3 — Leukocytose = 37600.

Der Todeskampf dauerte in jedem Falle ungefähr 2 Stunden, das Blut wurde 2 Minuten nach dem Tode entnommen. Jedoch müssen wir bemerken, daß wir den höchsten Leukocytenwert = 39500 — gerade dort beobachteten, wo die Agonie am längsten andauerte — etwa 3 Tage (Nr. 28).

Indem wir den Bestand des weißen Blutes betrachten, können wir wahrnehmen, daß in der Mehrheit der Fälle — in 34 von 40 Fällen — die Neutrophilen den Überschuß aufwiesen (85%₀); nur in 6 Fällen (6, 11, 17, 24, 25, 26) hatten wir eine größere Anzahl von Lymphocyten im Vergleich mit Neutrophilen (d. h. in 15%₀). In 3 Fällen (Fälle 9, 30 und 38) waren mehr Monocyten als Lymphocyten vorhanden (d. h. in 7,5%₀); im Falle 16 gaben Lymphocyten und Monocyten gleiche Werte.

Eosinophile wurden von uns bloß zweimal (40 und 35) angetroffen, Basophile in 4 Fällen (Fälle 29, 32, 35 und 40). Beide Zellenarten stellten einen seltenen Befund in dem postmortalen Blute dar; das bezieht sich besonders auf Eosinophile, die wir oft nicht imstande waren trotz der sorgfältigsten Untersuchung nicht nur des Ausstriches, sondern auch des dicken Tropfens nachzuweisen. Wir müssen dabei hervorheben, daß die von uns angetroffenen Eosinophilen, dem Charakter ihres Kernes nach, oft nicht die übliche segmentierte Form, sondern eine stäbchenartige aufwiesen, und zuweilen zu den jungen Formen gehörten. In einem Falle sind wir einem eosinophilen Myelocyt begegnet.

Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß wir bei der Zählung der leukocytären Formel das Verteilungsverfahren nach *Schilling* verwerteten. Dementsprechend wurden die Neutrophilen in Myelocyten, junge Formen, stabkernige und segmentierte eingeteilt, wobei bei der fernerer Bearbeitung des Materials, wie es aus der beigelegten Tabelle ersichtlich ist, nicht der Prozentsatz, sondern die absoluten Werte, dort, wo die Leukocytose bestimmt war, festgestellt wurden. Außerdem werden

in einer besonderen Rubrik die gesamten Werte und Hundertsätze aller neutrophilen Zellen angegeben. Die anzutreffenden jüngeren Formen der Leukocyten, Promyelocyten, Myeloblasten, wurden, obwohl sie in einer besonderen Rubrik angeführt werden, auch in die gesamte Zahl der Neutrophilen eingeschlossen, was, unserer Meinung nach, zu keinem groben Fehler führen konnte, da die Zahl dieser Zellen in der Regel gering war, und was früher schon erwähnt wurde, der größte Bestandteil des weißen Blutes von neutrophilen Zellen gebildet wurde.

Myeloblasten wurden von uns bei der ersten postmortalen Untersuchung nur (einmal im Fall 35) angetroffen; in den übrigen Fällen wurden sie im ganzen 5mal gesehen (Fälle 18, 32, 35, 36 und 39) — (12,5%); überall waren sie in geringer Anzahl vorhanden. Den höchsten Wert von Myeloblasten beobachteten wir im Falle 36 40 Minuten (2%). In solcher Weise werden die Myeloblasten in dem postmortalen Blute zwar selten, jedoch zuweilen doch angetroffen. *Donath* und *Perlstein* haben dieselben in 3 von 12 Fällen und dabei auch in geringer Zahl beobachtet.

Promyelocyten sind bei der Zählung der Formel in 16 Fällen vermerkt worden, was 40% bildet. Wie die Myeloblasten, so werden auch die Promyelocyten in geringen Anzahlen angetroffen, obgleich sie höhere Werte, als die ersteren aufweisen. Im Falle 36 (40 Minuten) erreichten sie 2% und im Falle 7 3%.

Die Myelocyten ergaben einen noch höheren Befundprozent (95%); bei der Zählung von 400 Zellen wurden sie nur in 2 Fällen nicht angetroffen; bei der ergänzenden Durchsicht, wurden sie auch dort nachgewiesen. Jungzellen wurden in allen Ausstrichen beobachtet. Der höchste Hundertsatz dieser Zellen wurde im Falle 39 — (16,25%) vermerkt, wobei das Blut in diesem Falle 45 Minuten nach dem Tode entnommen wurde.

Die stäbchenkernige Neutrophilen gaben in Hinsicht auf den Prozentsatz eine Steigerung im Vergleich zu der Norm (wobei wir für die Norm 3—5% hielten); ihr höchster Prozentsatz wurde im Falle 22 (15 Minuten nach dem Tode) vermerkt. Die Steigerung von deren absoluten Werte im Vergleich zu der Norm wurde in allen Fällen festgestellt.

Die segmentierten Neutrophilen ergaben in Hinsicht auf ihren Hundertsatz keine einzige Steigerung gegen die Norm (wofür 51—67% gehalten wurde), ein Sinken ihres Prozentsatzes wurde in 39 Fällen vermerkt, nur im Falle 5 blieb der der segmentierten Neutrophilen in den Schranken der Norm. Vom Standpunkte des Prozentsatzes können wir also über ein Sinken der Zahl der segmentierten Neutrophilen in der überwiegenden Zahl der Fälle sprechen. Jedoch hatte die Untersuchung der von uns dargestellten ermittelten absoluten Werte folgende Ergebnisse bei der Vergleichung mit der Norm (wobei für die Norm 3060 bis 5360 gehalten wurde).

Steigerung der Zahl — in 17 Fällen oder in 45,9%;

Sinken der Zahl — in 18 Fällen oder in 48,7%.

In den Schranken der Norm — in zwei Fällen = 5,4% der Fälle. In solcher Weise ergab sich in der Mehrheit der Fälle eine tatsächliche Steigerung gegen die Norm in der Zahl der segmentierten Zellen. Den höchsten Wert beobachteten wir in dem Falle 28 (23720), den niedrigsten im Falle 39 — 726,25 im Blute, das 3 Stunden nach dem Tode entnommen wurde. Die gesamte Zahl der Neutrophilen gab in Hinsicht auf den Prozentsatz eine Steigerung gegen die Norm (wofür 54—73% gehalten wurde), in 14 Fällen (35%), ein Sinken der Werte in 72 Fälle (30%) und in 14 Fällen (35%) blieb ihre Zahl in den Schranken der Norm. Die absoluten Werte aller Neutrophile ergaben folgendes in bezug auf die Norm:

Steigerung: In 31 Fällen (d. h. 83,8%)

Sinken: In 2 Fällen (d. h. 5,4%)

Für die Norm wurden Werte von 240 bis 760 angenommen.

Die Werte blieben in den Grenzen der Norm in 4 Fällen (10,8%).

Wir hatten also im postmortalen Blute in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (83%) eine Steigerung der Zahl der neutrophilen Zellen zu vermerken. Jedoch genügt für die Aufklärung aller dieser Fälle das bloße Berechnen des Hundertsatzes nicht, worüber die eben angeführten Angaben laut zeugen.

Wir werden jetzt die Frage darüber behandeln, was für einen Bestand des postmortalen Blutes wir in bezug auf einzelne Kategorien der neutrophilen Zellen zu vermerken hatten. (Die Myeloblasten und Promyelocyten, die verhältnismäßig selten anzutreffen waren, sind hier nicht berücksichtigt worden.) Aus unserer Tabelle ist es ersichtlich, daß wir eine größere Zahl von Myelocyten im Vergleich zu den jungen Formen nur einmal (im Falle 38) zu verzeichnen hatten. In einem Falle (29) (30 Minuten) wurden beide Zellarten in gleicher Anzahl vorgefunden; in den übrigen Fällen überwogen die jungen Formen. In allen Formeln war die Zahl der stabkernigen Neutrophilen größer, als die der jungen. Wir hatten nie eine Formel zu verzeichnen, in der die Zahl der jungen Formen überwog. In der Mehrheit der Fälle (38) ergaben die jungen Formen niedrigere Werte als die segmentierten Zellen; in zwei Fällen jedoch (12 und 39) war die Zahl der Jungen größer als die der Segmentierten. Wenn wir die stabkernigen mit den segmentierten Zellen vergleichen, so erhalten wir den Überschuß jener in 15 Fällen (37,5%), den Überschuß dieser in 24 Fällen (60%); in einem Falle (6) wurden sie in gleicher Anzahl angetroffen.

Wir sehen also, in dem neutrophilen Bilde des Blutes eine deutliche Verschiebung nach links, die bald schwächer, bald stärker ausgedrückt, zuweilen auch sehr stark ausgeprägt ist. Dabei muß hervorgehoben werden, daß je jünger die Gruppe war, zu der die Zellen angehörten,

desto seltener sie auftraten. In einer bedeutenden Anzahl von Fällen (bei uns in 37,5) überwiegen die stabkernigen Formen über die Segmentierten. Der Überschuß an jungen Formen über den segmentierten wird seltener angetroffen (bei uns in 5%) der Fälle).

Die Lymphzellen ergaben in Hinsicht auf den Prozentsatz ihres Vorhandenseins eine Steigerung gegen die Norm (wenn wir für die Norm 21—31% halten), bloß in 8 Fällen (20%), — ein Sinken in 15 Fällen (37,5%) und in 17 Fällen (42,5%) blieben die Werte in den Grenzen der Norm. Die absoluten Werte der Lymphzellen erwiesen sich als gesteigert in 26 Fällen (70,3%), (für die Norm hielten wir Werte von 1260 bis 2800); ein Sinken der Werte wurde bloß in 3 Fällen verzeichnet (3,1%) und die Werte erwiesen sich als normal in 8 Fällen (21,6%). Wir konnten also in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (70,3%) eine gesteigerte Lymphzellenzahl im postmortalen Blute vermerken.

Der Hundertsatz der Monocyten erwies sich als gegen die Norm gesteigert (wobei man für die Norm von 4% bis 8% hielt), in 24 Fällen (60%); als niedergesetzt in 3 Fällen (7,5%); er blieb in den Schranken der Norm in 13 Fällen (32,5%). Die absoluten Werte der Monocyten im Vergleich zur (Norm — von 240 bis 640) ergaben ein Sinken nur in einem einzigen Falle — 37; in 3 Fällen (8,1%) blieben sie in den Schranken der Norm; in 33 Fällen (80,2%) wurde eine Steigerung vermerkt. Es ergaben also die Monocyten eine noch öftere Steigerung gegen die Norm als die Lymphocyten (89,2%).

In solcher Weise sehen wir, aus den angeführten Werten, daß die Monocyten im nach dem Tode entnommenen Blute am häufigsten eine Steigerung aufweisen; einen etwas geringeren Prozentsatz ergaben in dieser Hinsicht die neutrophilen Zellen, am seltensten wurde eine Steigerung der Lymphocytenzahl vermerkt.

Unter den neutrophilen Zellen selbst ergaben die Formen, die jünger als die segmentierten sind, überall eine deutliche Steigerung. Für segmentierte Zellen wurde die Steigerung von deren absoluten Werten an unserem Material in 45% der Fälle verzeichnet; deren Sinken in 48,7%. In solcher Weise erschienen die Segmentierten als wechsellöster Bestandteil der neutrophilen Zellen; sie blieben nur selten in den Grenzen der Norm, was ihre Zahl anbetrifft (in 5,4%), wobei sie bald eine Steigerung, bald ein Sinken ergaben. Jedoch bildeten sie insgesamt mit anderen neutrophilen Zellen in der Mehrheit der Fälle (85%) den Hauptbestandteil des weißen Blutes.

Ein Sinken trat in folgender Weise auf:

in bezug auf den Hundertsatz wiesen:	{	Neutrophile	in 30%
		Monocyten	in 7,5%
		Lymphzellen	in 37,5%

(in allen Fällen)

ein Sinken auf.

in bezug auf absolute Werte wiesen:	}	Neutrophile	in 5,4% von 37 Fällen
		Monocyten	in 2,7%
		Lymphzellen	in 8,1%

ein Sinken auf.

Daraus sehen wir, daß am häufigsten die Lymphzellen, am seltensten die Monocyten ein Sinken aufwiesen.

Wir halten es für notwendig diese Tatsache von der am seltensten vorkommenden Steigerung der Lymphocytenwerte und deren am häufigsten vorkommendes Sinken (im Vergleich mit den Neutrophilen und Monocyten) besonders hervorzuheben.

Türksche Zellen wurden von uns in 34 Fällen, d. h. in 85% vermerkt. Am häufigsten wurden sie im Fall 16 angetroffen, wo sie bei der Bestimmung der Formel 7,25% erreichten.

Indem wir jetzt zu der „qualitativen Charakteristik“ der Bestandteile des weißen Blutes übergehen, müssen wir bemerken, daß in dieser Hinsicht das von uns angesammelte Material recht große Beachtung erfordert. Wir hatten eine recht große Vielartigkeit in den Abweichungen von der typischen Zellenart, und das sowohl von seiten der Zellenteile (Kern, Protoplasma, Körnelung), wie auch nicht selten von seiten der Zelle in ihrem Ganzen, zu verzeichnen. Wie es schon oben erwähnt wurde, wurde das übliche Verfahren für die Färbung der Präparate angewandt, das nach dem Tode entnommene Blut färbte sich dabei gut, und das sowohl, wenn es unmittelbar nach dem Eintreten des Todes, wie auch bedeutend später entnommen wurde. Es war daher überflüssig irgendwelche Änderungen einzuführen. An den gelungenen Präparaten waren die Zellen deutlich genug zu sehen, und es fiel uns meistens nicht schwer, die uns angehenden Einzelheiten zu untersuchen. Mitunter kamen, natürlich auch solche Präparate vor, wo der mißlungene Ausstrich uns die Möglichkeit entzog, dasselbe dem angesammelten Material beizufügen. Dieser Umstand veranlaßte uns, der Vorsicht halber, bei der Entnahme des Blutes immer mehrere Präparate gleichzeitig anzufertigen und im ferneren Verlauf zu Zwecken der Zählung nur die besten zu verwerten.

Die Zellen des weißen Blutes kamen in dem Ausstrich meistens als gut erhalten, völlig unversehrt zum Vorschein. Dasselbe galt auch in bezug auf das Blut, welches sogar 3 Stunden nach dem Tode (Fälle 36 und 39) entnommen wurde. Jedoch waren in den meisten Präparaten auch solche Zellen anzutreffen, die sich schlecht erhalten hatten, großen Veränderungen unterworfen wurden, und zum Teil ganz zerstört waren. Solche Formen wurden gesondert verzeichnet. In den Tabellen sind sie nur teilweise vertreten, da nur diejenigen von ihnen in den Tabellen enthalten sind, welche bei der Zählung der Formel darin eingeschlossen wurden. Die Angaben der ergänzenden Durchsicht sind nur in den Fällen eingeführt worden, wo sie eine wesentliche Ergänzung vorstellen.

Bei der Feststellung der zerfallenen Leukocyten strebten wir danach, genau die Art bestimmen, zu der die gegebene Zelle angehörte. So wurden von uns in die Rubrik „*Gumprechtsche* Körperchen“ diejenigen zerfallenen Formen eingetragen, wo man, dem Charakter der erhaltenen Reste nach, mit voller Wahrscheinlichkeit vermuten konnte, daß die gegebene Zelle zur lymphocytären Reihe gehöre. In die Rubrik: „Zerfall der Zelle“ wurden zerfallende Neutrophile, Monocyten und endlich diejenigen zerfallenden Formen eingetragen, deren Art zu bestimmen unmöglich war. Eine solche Sortierung wurde dadurch hervorgerufen, daß schon bei der Zählung der ersten Ausstriche unter den zerfallenden Formen am häufigsten Lymphocytenreste anzutreffen waren, d. h.

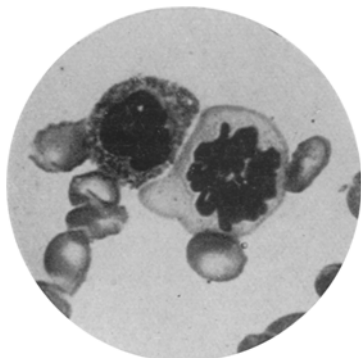


Abb. 1. Zelle im Stadium der Mitose.
Mikrophotogramm.

genau genommen, gerade die Körperchen von *Gumprecht*, und zwar in dem Sinne, den dieser Verfasser selbst ihnen beilegte. An unserem Material haben wir das Vorhandensein solcher Formen des Lymphocytenzerfalls in 32 Fällen vermerkt, was 80% bildet. Am häufigsten wurden sie in dem Fall 34 angetroffen, wo ihre Zahl 8% erreichte; in den übrigen Fällen wurden sie gewöhnlich in geringer Anzahl beobachtet.

Ein „Zellenzerfall“ in dem Sinne, wie wir oben erwähnt haben, wurde von uns bloß in 14 Fällen verzeichnet, was 35% bildet; solch ein Zerfall wurde überall in geringen Mengen verzeichnet und überstieg nie den Wert von 1,5% (Fall 36 — 3 Stunden nach dem Tode). In solcher Weise ist es ersichtlich, daß die *Gumprechtschen* Körperchen bedeutend öfter anzutreffen waren. Wenn wir in Betracht ziehen, daß in die Rubrik „Zellenzerfall“ in einem gewissen Hundertsatz auch solche Zellen gerieten, die vielleicht auch Lymphocyten gewesen waren (was aber infolge starker Veränderungen in ihrem Aussehen nicht nachgewiesen werden konnte), so wird es augenscheinlich sein, daß den größten Prozentsatz des Zerfalls im nach dem Tode entnommenen Blute gerade die Lymphzellen ergaben. Mitunter müssen wir auch hervorheben, daß von uns nie ein Ausstrich vermerkt wurde, wo die „Formen des Zerfalls“ in unserem Sinne vorhanden wären, die „*Gumprechtschen* Körperchen“ dagegen, fehlten. Mit anderen Worten: Es wurde kein einziger Fall beobachtet, wo der Zerfall von anderen Arten von weißen Körperchen zum Ausdruck gekommen wäre, die Lymphzellen, dagegen keinen Zerfall aufgewiesen hätten. Das entgegengesetzte Bild wurde dagegen oft verzeichnet. Der Unterschied in der Häufigkeit der Befunde zwischen den Zerfallformen

von Monocyten und denen der Neutrophilen konnte von uns nicht festgestellt werden. Diese beiden Leukocytenarten scheinen uns in dieser Hinsicht gleiche Werte aufzuweisen.

Da jedoch die zerfallenden Leukocytenformen überall gewöhnlich in geringer Anzahl anzutreffen waren, so haben wir uns erlaubt, dieselben in die gesamte Zahl der gezählten Zellen nicht einzuschließen, sondern sie gesondert zu vermerken. Es scheint uns, daß diese Modifikation kaum einen wesentlichen Einfluß auf den Bestand der Formel ausüben konnte.

Die Stärke des Zerfalls äußerte sich in verschiedener Weise: bald verschwand der Zelleib und es blieb nur ein wenig veränderter, noch nackter Kern zurück; bald verlor der zerfallende Kern, bei teilweise erhaltenem Zelleib, seine Umrisse, den Charakter seines Baues und seine typische Form; bald stellte die ganze Zelle ein so stark verunstaltetes Gebilde vor, daß sie auf dem Präparate nur verschwommene Spuren mit eigenartigen Umrissen aufwies, wobei diese Spuren gar nicht näher bestimmt werden konnten.

Was das Aussehen der gut erhaltenen Zellen anbetrifft, so müssen wir es, wenn auch flüchtig, behandeln. Die Form und Größe der Zellen blieben in der Mehrzahl der Zellen typisch. Jedoch wurden in einer bedeutenden Anzahl Ausstriche bald ausgedehnte, bald gewundene Zellen mit mitunter recht eigenartigen Umrissen beobachtet. Dies war nicht nur an den Rändern des Ausstriches anzutreffen (was, wie bekannt, in einem gewissen Prozentsatz der Fälle auch an Ausstrichen von beim Leben entnommenen Blut wahrzunehmen ist), sondern auch in der Mitte des Präparates. Das Gesagte bezieht sich in seinem größten Teile auf die Monocyten und zum Teil auch auf die Lymphocyten. Die Neutrophilen stellten in dieser Beziehung einen recht seltenen Befund dar. Von traumatischen Beschädigungen der Zellen bei der Anfertigung des Ausstriches kann hier, augenscheinlich nicht die Rede sein, da in solchem Falle die Mehrheit der Formenelemente ein gleiches oder ein ähnliches Bild gegeben hätten. Bei den Monocyten wies das Protoplasma zum Teil gleichsam Pseudopodien auf. Der Größe nach boten für uns die Neutrophilen das größte Interesse dar; unter ihnen konnte man mehrmals wie gegenüber der Norm vergrößerte, so auch verminderte Zellen wahrnehmen. Die ersteren oder Makroneutrophilen wurden von uns in 20 Fällen (d. h. in 50%) angetroffen, die Mikroneutrophilen dagegen nur in 9 Fällen

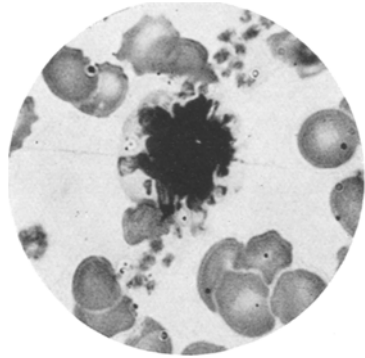


Abb. 2. Monocyt mit eigenartig veränderter Kernform. Mikrophotogramm.

(d. h. in 22,5% der Fälle). Die Anzahl der nachgewiesenen Makro- und Mikrozellen war gering; deren größter Prozentsatz — 2,5% — wurde im Falle 28 vermerkt. Wir müssen darauf hinweisen, daß es uns gelang, sowohl makroneutrophile Segmente, wie auch makroneutrophile Stabkernige nachzuweisen. Die segmentierten Makroneutrophilen wiesen oft einen in mehrere Fragmente geteilten Kern (5—8 und mehr) auf.

Das Protoplasma der Zellen färbte sich in der Regel recht gut, es entsprach, dem Charakter der Färbung nach, meistens den Besonderheiten der typischen Zellen. Mitunter wurden, jedoch mehrmals segmentierte Neutrophile angetroffen, deren Protoplasma einen deutlich ausgeprägten basophilen Charakter besaß. Am häufigsten äußerten sich die Abweichungen in Gestalt von Vakuolen. Die Vakuolen wurden bald einzeln, bald mehrere in ein und derselben Zelle beobachtet. Zuweilen waren ihrer so viele, daß die ganze Zelle gleichweise durchlöchert (durch-

geschossen) erschien, wobei bei diesen Formen zuweilen auch der Kern in derselben Weise betroffen war ¹.

Ihren Ausmaßen nach, waren diese Vakuolen gering, wobei sie die Größe von Eosinophilkörnern erreichten; zuweilen waren sie auch bald kleiner, bald größer und erreichten mitunter die Größe von Erythro-



Abb. 3. Zweikerniger Monocyt.

cyten. Dies wurde am häufigsten bei Monocyten und Endotheloidzellen beobachtet. In ein und derselben Zelle waren die Vakuolen selten von gleicher Größe; gewöhnlich hatten wir das Gegenteil zu vermerken. Dabei entsprachen die Umrisse dieser Vakuolen nicht immer denen eines regelmäßigen Kreises oder Ovals, ihre Ränder waren zuweilen auch zackig. Besonders bezieht sich das auf die Monocyten. In neutrophilen Zellen waren die Vakuolen öfter alle von ungefähr derselben Größe und sie wiesen auch regelmäßigere Umrisse auf. Vakuolisierte junge Neutrophile wurden in 8 Fällen (20%), vakuolisierte Stäbchenförmige in 20 Fällen (50%), und vakuolisierte segmentkernige in 28 Fällen — (d. h. in 70%) verzeichnet. In solcher Weise ergaben den größten Prozentsatz in dieser Hinsicht — die Segmentkernigen; es scheint jedoch richtiger diesen Umstand nicht durch die größere Widerstandsfähigkeit der jüngeren Zellen zu erklären, sondern dadurch, daß die segmentierten Formen den Hauptbestandteil der Neutrophilen bildeten und daher bei der Zählung der Formen öfter vorkamen. Insgesamt hatten wir das Vorhandensein von überhaupt vakuolisierten neutrophilen Zellen in 29 Fällen (72,5%) zu vermerken. Vakuolisierte Monocyten

¹ Die Mikrolichtbilder sind von Prof. B. N. Stradomskij hergestellt worden.

wurden von uns in 30 Fällen — (75%), vakuolisierte Lymphocyten in 11 Fällen (27,5%) nachgewiesen. In solcher Weise wurden Lymphocyten mit vakuolisiertem Protoplasma bedeutend seltener als Neutrophile und Monocyten mit solchem Protoplasma angetroffen.

Die Zahl der vakuolisierten Zellen war gewöhnlich gering und hielt sich am öftesten innerhalb der Schranken von 1%—2% der gesamten Zahl der aufgezählten Formen. Höhere Hundertsätze wurden bei den Monocyten beobachtet (bis auf 7%), niedrigere dagegen bei den Lymphocyten. Im Falle 30 hatten wir einen besonders hohen Prozentsatz von Monocyten, und zwar 33%, darunter 19% vakuolisiert; mit anderen Worten: In diesem Falle entfielen auf je 100 Monocyten — 57 vakuolisierte Zellen.

Es bleibt uns zu bemerken, daß unter den *Türkschen* Zellen Formen mit Vakuolen in dem Protoplasma vorkamen, was übrigens, bei diesen Zellen überhaupt auch in beim Leben entnommenen Blut oft zu beobachten ist.

Im Protoplasma wurden zuweilen ergänzende Einschlüsse in Gestalt von Kokken vorgefunden; dieselben lagerten sich entweder einzeln, oder auch mehrere in ein und derselben Zelle, außerhalb, oder öfter noch, innerhalb der im Protoplasma vorzufindenden Vakuolen. Solche Zellen wurden von uns als Phagocyten in den Fällen 2, 18 und 28 verzeichnet. Ihrem Aussehen nach gehörten diese Zellen zu den Monocyten. Im Falle 2 hatten diese Einschlüsse gleichsam das Aussehen von Diplokokken. Im Falle 18 waren es kleine Gebilde, die am meisten an Streptokokken erinnerten. In demselben Falle (18) wurde ein großer Monocyt angetroffen, in dessen Protoplasma sich 16 solche kleine Kokken kettenartig lagerten, von der anderen Seite des Kernes waren noch zwei gleichartige Gebilde vorhanden. Solch ein Befund, welcher in einem Endokarditisfalle beobachtet wurde, stellt ein besonderes Interesse dar; die in demselben Präparate vorzufindenden Phagocyten enthielten ähnliche Einschlüsse, obgleich in kleinerer Anzahl. In dem Falle 34 (Malariafieber) wurden von uns in den Ausstrichen Pigmentophagen vorgefunden. Ähnliche Einschlüsse fanden sich auch in einigen Endotheloidzellen, wo außerdem

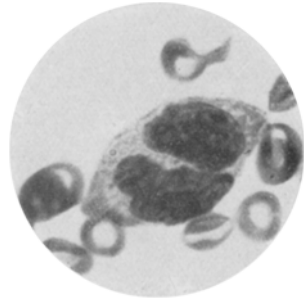


Abb. 4. Zweikerniger Monocyt. Mikrophotogramm.

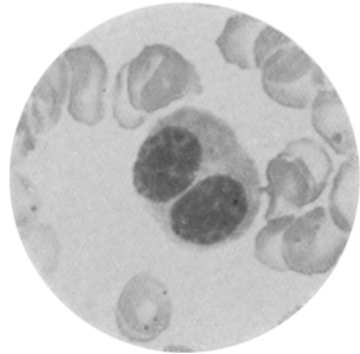


Abb. 5. Zweikernige Türksche Zelle.

mehrere Male verschlungene Erythrocyten und Leukocyten vorgefunden wurden.

An den Leukocytenkernen wurden nicht selten auch deutliche degenerative Veränderungen beobachtet. Die Kerne der Neutrophilen und besonders die der Lymphocyten färbten sich zuweilen so stark und diffus,

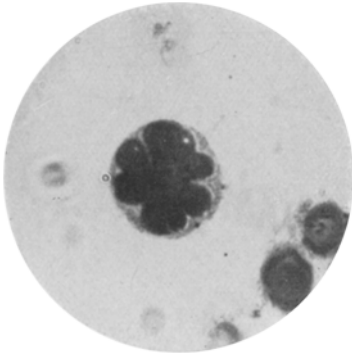


Abb. 6. Monocyt mit rosettenförmigem Kern. Mikrophotogramm.

daß ihr Bau undeutlich zum Ausdruck kam. Die Erscheinungen der Pyknose wechselten mit anderen Fällen, wo im Gegenteil, der sich schlecht färbende Kern bleich, gleichsam aufgedunsen, fast homogen erschien, *Krükow* weist darauf hin, daß „solche Erscheinungen der Kernpyknose und Karyolyse als der Ausdruck des Unterganges der Leukocyten erscheinen“. In unseren Ausstrichen waren solche Veränderungen anzutreffen, jedoch in nicht großer Menge. In den Zellkernen konnte man zuweilen eiförmige Lichtungen, Bezirke von verdünntem

Chromatin wahrnehmen, die den Charakter gleichweise von Vakuolen darboten. Wir haben oben schon darauf hingewiesen, daß Zellen mit vakuoliertem Zelleib zuweilen auch einen durchgeschossenen Kern besaßen.

In seltenen Fällen wurden diese Veränderungen auch bei unverändertem Protoplasma nachgewiesen¹.

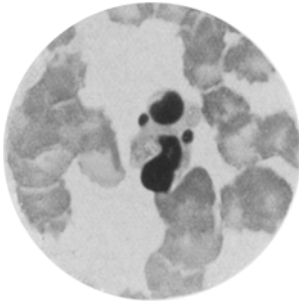


Abb. 7. Zelle der Erythrocytenreihe mit eigenartig geteiltem Kern.

Der Form nach wiesen die Kerne nicht selten eigenartige Veränderungen und sonderbare Formen auf; besonders oft wurde diese Erscheinung in Mono- und Lymphocyten beobachtet, so daß man an ihnen verschiedene Übergänge von einfachen, regelmäßigeren Formen bis zu sehr wunderlichen, mannigfaltigen Kerngestaltungen verzeichnen konnte. Solche Gebilde traten recht häufig auf; so wurden, beispielsweise

Lymphzellen mit *Riederscher* Zellform in 15 Fällen (d.h. in 37%) wahrgenommen, wobei der höchste Prozentsatz solcher Zellen (5%) im Falle 14 vorkam. Es ist bemerkenswert, daß die im postmortalen Blute vorkommenden *Riederschen* Lymphocyten viel schärfere Veränderungen aufweisen, als die, die im agonalen Blute vorkommenden, wo die Abweichungen sich öfter nur auf eine buchtartige Vertiefung beschränken.

¹ Die farbigen Abb. 3, 8 und 12 entsprechen denselben Stellen der Präparate, die auf den Mikrolichtbildern Abb. 4, 9 und 13 dargestellt sind.

Monocyten mit atypischer Kernform wurden in 9 Fällen verzeichnet. Wir wollen endlich darauf hinweisen, daß wir die Möglichkeit hatten, das Vorhandensein von zweikernigen Zellen — doppelkernigen Monocyten — (in 7 Fällen), von protoplasmatischen Zellen und Lymphocyten nachzuweisen, was teilweise auf den beigefügten Abbildungen und Mikrophotogrammen gezeigt wird. Es kamen auch solche Zellen vor, bei denen die Reife des Kernes und des Protoplasmas einen verschiedenen Grad aufwiesen.

Die Zellkörnclungen zeigten recht oft Abweichungen. Eine unregelmäßige Verteilung im Zelleib, Vorkommen basophiler Körner in Neutrophilen, große azurophile Klümpchen in Lymphzellen — sind alles Abweichungen gegenüber der Norm, denen wir bei der Zählung begegneten. Die Ergebnisse solcher Abweichungen in neutrophilen Zellen sind folgende:

Es wurden:

Junge Formen mit degenerativer Körnelung in 10 Fällen (25%)					
Stäbchenkernige	„	„	„	„	19 „ (47,5%)
Segmentierte	„	„	„	„	23 „ (57,5%)
Überhaupt neutrophile Zellen mit	„	„	„	„	25 „ (62,5%)

angetroffen.

Das Vorhandensein von endotheloiden Zellen wurde von uns in 26 Fällen (65%) verzeichnet. Ihrem äußeren Anschein nach wiesen sie oft ein stark vakuolisiertes Protoplasma und zuweilen einen verunstalteten Kern auf; innerhalb der Zellen konnten wir das Vorhandensein von Einschlüssen, die denen von uns bei den Monocyten beschriebenen glichen, feststellen. Der Umstand, daß die endothelartigen Zellen und die Monocyten, wie es oben erwähnt wurde, in unseren Ausstrichen sich als Phagocyten erwiesen, scheint darauf hinzuweisen, daß diese Zellen ihre Lebenstätigkeit auch in der ersten Zeit nach dem Eintreten des klinischen Todes fortsetzten. Es ist bemerkenswert hervorzuheben, daß unter den weißen Blutzellen fast ausschließlich die Lymphzellen phagocytierten, d. h. gerade die Art der weißen Blutkörperchen, die den höchsten Prozentsatz von zerfallenden Formen ergaben. Phagocytierende Neutrophile haben wir kein einziges Mal angetroffen. In dem agonalen Blute traten die Phagocyten sehr selten auf. Auf die Möglichkeit einer durch Endothelzellen vollbrachten Phagocytosis weisen *Lubarsch*, *Schilling*, *Nägeli*, *Schittenhelm*, *Aschoff*, *L. Katzunuma*, *Alexejew*, *Anitschkow*, *Nikolajew* und eine Reihe anderer Verfasser hin.

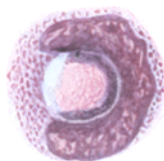


Abb. 8. Ein einen Lymphocyten phagocytierender Monocyt.

Die Zählung der roten Blutzellen wurde von uns in 11 Fällen durchgeführt. Eine gegenüber der Norm verminderte Erythrocytenzahl erwies sich in 7 Fällen, in 4 Fällen war sie normal oder auch etwas höher. Der höchste Wert — 6380000 wurde im Falle 39 (20 Min.) beobachtet;

der niedrigste Wert dagegen im Falle 8 (20 Min.), und zwar 840 000. Das rote Blut wies folgendes Bild bei unseren Untersuchungen auf: In dünnen Ausstrichen erhielten sich und färbten sich die roten Blutzellen sehr gut.

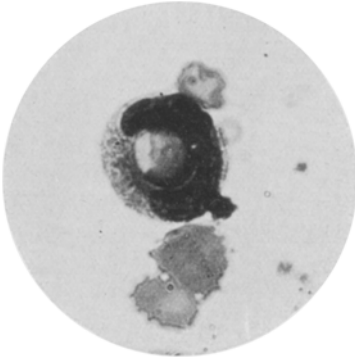


Abb. 9. Ein einen Lymphocyten-phagozytierenden Monocyt.
Mikrophotogramm.

Die Veränderungen ihrer Größe und Form — Aniso- und Poikilocytosis — wurden in postmortalen Ausstrichen in den Fällen beobachtet, wo sie auch vor dem Tode wahrgenommen waren. Jedoch kamen daneben auch solche Fälle vor, wo in den ersten Ausstrichen das rote Blut normal war, in denen dagegen, welche bedeutend später (nach 30 Min., 1—3 Stunden) derselben Person entnommen wurden, deutliche Erscheinungen von Aniso- und Poikilocytose zum Vorschein kamen. Polychromotophile Erythrocyten und Erythrocyten mit basophiler Punktierung wiesen keine große

Schwankungen in den „dicken Tropfen“ auf, wo wir dieselben nach *Schilling* gesondert verzeichnen.

Kernhaltige Blutkörperchen wurden von uns in 25 Fällen angetroffen, d. h. in 62,5%. Unter solchen Erythroblasten überwogen oxyphile

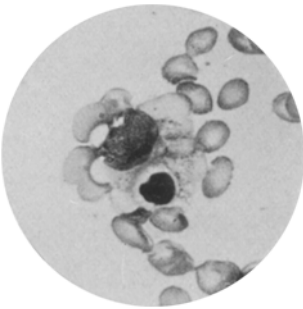


Abb. 10. Endotheloidzelle mit verschlungenem Lymphocytenkern.
Mikrophotogramm.

Normoblasten, jedoch gelang es uns auch basophile, sowohl wie auch noch jüngere Formen wahrzunehmen, besonders in den Fällen, wo bei Lebzeiten bedeutende Veränderungen des roten Blutes nachgewiesen wurden. Die Kerne der roten Blutkörperchen wiesen nicht immer eine regelmäßige runde Form auf; recht oft wurden Normoblasten mit einem Kern nachgewiesen, der bald in die Länge gezogen, bald ausgebuchtet war; zuweilen bildeten sich sonderbare Auswüchse, die ein Bild gewährten, als ob von der Hauptmasse des Kernes sich

ein Teil abgeschnürt und entfernt hätte. Es geschah auch, daß der ganze Kern gleichsam aus solchen Bruchstücken bestand, die miteinander im Mittelpunkte verbunden waren. Seltener wurden innerhalb der roten Blutzellen gleichsam sich auflösende Kerne wahrgenommen. Nackte Normoblastenkerne wurden auch angetroffen, jedoch an unseren Präparaten nur in geringer Anzahl und dabei in denselben Fällen, wo Erythroblasten gefunden wurden. Rote Blutzellen mit Howell-Jolly-

Körperchen wurden in 7 Präparaten vermerkt, wobei in allen diesen Ausstrichen auch Erythroblasten zu verzeichnen waren.

Blutplättchen erhielten sich und färbten sich recht gut; wir kommen auf sie später zurück.

Wie schon erwähnt, wurden von uns in 12 Fällen mehrmalige Untersuchungen des Blutes vollzogen. In 7 Fällen hatten wir eine deutlich ausgeprägte Senkung der Leukocytenwerte zu verzeichnen, in zwei Fällen — (20 und 22) gleichweise eine Neigung zur Senkung; in zwei Fällen (19 und 27) verblieb die Leukocytenzahl in den Grenzen der anfänglichen Werte und in einem Falle (32) ergab sich eine allmähliche Steigerung. In den Fällen, wo eine Herabsetzung der Leukocytenwerte beobachtet wurde, war kein gleichmäßiges Sinken vorhanden, obgleich das Blut nach gewissen festen oder ungefähr festen Zeitzwischenräumen nach dem Tode entnommen wurde.

Bei dem Sinken der Leukocyten wurde in verschiedenen Fällen ein verschiedener Grad unter ähnlichen oder gleichen Zeitbedingungen beobachtet. So erwies es sich in den Fällen 33, 29 und 18, daß je später das Blut für die Untersuchung entnommen wurde, desto niedrigere Werte im Vergleich zu den früheren Leukocyten erhalten wurden. Jedoch wurde ein derartiges allmähliches Sinken der Werte nicht immer

wahrgenommen; es gibt auch Fälle, wo die Kurve des Sinkens einen wellenförmigen Verlauf nach unten aufweist (Fälle 36 und 39). Das schnellste Sinken wurde im Falle 18 nachgewiesen, wo 3 Minuten nach dem Tode die Zahl der Leukocyten 28900, 17 Minuten später 8220 betrug. Im Falle 29 verminderte sich die Leukocytenzahl im Verlaufe von 30 Minuten ungefähr um $2\frac{1}{2}$ mal; ein ähnlicher Grad der Leukocytenverminderung wurde im Falle 36 (3 Stunden nach dem Tode) festgestellt. Im Falle 39 sank die Leukocytenzahl während 3 Stunden fast um das vierfache. Die angeführten Beispiele bestätigen in genügender Weise die Tatsache, daß in den 7 Fällen, wo als allgemeine Erscheinung ein Sinken der Leukocytosen beobachtet wurde, dasselbe einen verschiedenartigen Verlauf aufwies. Es gelang uns nicht eine Abhängigkeit dieser Erscheinung von der Grunderkrankung festzustellen.

Es entsteht die Frage, auf welche Weise wir die deutlich ausgeprägte Verminderung der Leukocytose, die von uns in mehr als der Hälfte der Fälle, wo mehrmalige Zählungen durchgeführt wurden, festgestellt wurde, erklären können? Findet hier nicht eine verstärkte Zufuhr von

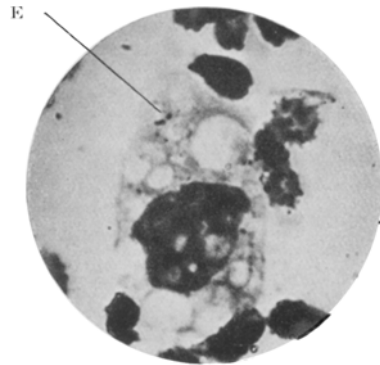


Abb. 11. Vakuolisierte Endotheloidzelle mit Streptokokken (E). Mikrophotogramm.

Lympe in das Blut, eine so zu sagen „Verdünnung“ des Blutes durch die Lympe statt? Diese Frage kann beantwortet werden, indem wir zur Leitung die Angaben über die Erythrocyten und die der leukocyten Formel heranziehen. Die rote Blutzellenzahl, die von uns in 8 von diesen 12 Fällen festgestellt wurden, war recht verschieden. Dennoch gelingt es in den meisten Fällen einen Parallelismus zwischen dem Verlaufe der erythrocytären und leukocyten Formeln festzustellen. Dort, wo die Leukocytenwerte sanken, wurde auch Herabsetzung der roten Blutzellenzahl wahrgenommen. Das schnellste Sinken der Erythrocytenwerte wurde im Falle 18 beobachtet, wo wir in der letzten Analyse die niedrigsten Werte, die diese Zellen aufwiesen, zu vermerken hatten. Im Falle 36 wurde ein allmähliches Sinken während der ganzen ersten Stunde nach dem Tode festgestellt. Im Falle 39 ergaben die roten Blutzellen in der ersten Zeit sogar eine gewisse Steigerung und verblieben auf dem Stand dieser hohen Werte während der ganzen ersten Stunde, während sie eine deutlich ausgeprägte Abnahme erst 3 Stunden nach dem Eintritt des Todes aufwiesen. In den Fällen 27 und 19 hielten sich die Leukocyten- und Erythrocytenwerte mit geringen Schwankungen in den Grenzen des ursprünglichen Bestandes. Und nur im Falle 33 wiesen die roten Blutzellen kein Sinken auf, und verblieben auf derselben Höhe, wogegen die Zahl der Leukocyten eine deutliche Herabsetzung zeigte.

Auf Kosten welcher Art weißer Blutzellen dieses Sinken vor sich geht, ist aus der angeführten Tabelle ersichtlich, sowohl Neutrophile, wie Lympho- und Monocyten sind beteiligt. Jedoch verläuft das Sinken so, daß die Neutrophilen in allen Fällen dennoch den Hauptbestandteil der Leukocyten bilden. Eine Ausnahme in dieser Hinsicht stellt nur der Fall 18 vor, wo wir gerade das schnellste Sinken der Leukocytose beobachten und wo die Neutrophilen in dem letzten Ausstriche (bei allgemeinem Sinken) einen Wert ergaben, der sogar etwas niedriger als der der Lymphzellen war. Solch ein Überschuß der Neutrophilen erhielt sich auch in den übrigen Fällen, wo die Schwankungen in dem Bestand des weißen Blutes in solcher Weise auftraten, daß keine scharfen Veränderungen in dem proportionalen Verhältnis zwischen den einzelnen Grundarten der weißen Blutzellen zueinander zu vermerken waren. Im Falle 32 endlich, wo eine Steigerung der Leukocytenzahl stattfand, erstreckte sich diese Steigerung auf alle Leukocytenarten. Diesen Umstand, daß die Neutrophilen auch in den nachfolgenden Analysen ihren Überschuß in bezug auf andere Leukocytenarten bewahren, und denjenigen, daß die Lymphocyten kein Anwachsen ihrer Werte ergaben, müssen wir besonders hervorheben. Betrachten wir unsere Tabelle mit Rücksicht auf das Verhalten der verschiedenen neutrophilen Zellen, so finden wir nichts, worauf sich etwas besonders kennzeichnendes feststellen ließe. Die verschiedenen Klassen der neutrophilen Zellen folgen in den meisten Fällen dem Verlaufe der Leukocytose, obgleich in dieser

Hinsicht nicht selten auch Abweichungen zu verzeichnen sind. Es ist bemerkenswert, daß in einer Reihe von Fällen (18, 29, 32, 36, 39) das Erscheinen von jüngeren Zellen bei nachfolgenden Untersuchungen beobachtet wurde, während sie in dem ersten postmortalen Ausstriche fehlten. Nachdem wir diesen Umstand bemerkt hatten, durchprüften wir auf das genaueste alle Ausstriche, um uns vor möglichen Fehlern zu bewahren. Jedoch bestätigten die ermittelten Ergebnisse die oben-erwähnte Tatsache: In einem gewissen Teile der Fälle wurde in den späteren Ausstrichen das Vorhandensein von jüngeren Formen nachgewiesen, die ihnen in den ersten Minuten nach dem Tode entnommenen Blute dort gefehlt hatten. Gleichzeitig wuchsen in einigen Fällen (z. B. 29, 20) die Werte der jüngeren Formen an, in Fällen, in denen sie im ersten Ausstriche nur spärlich aufgetreten waren. Dies fesselte unsere Aufmerksamkeit besonders, da wir es doch mit postmortalem Blute zu tun hatten, in Fällen, wo der klinische Tod keinem Zweifel unterlag und dabei die Zeitpunkte der Blutentnahme sich doch jedes Mal von dem Augenblick des Todeseintritts entfernten. Woher kamen diese jungen Formen in die Ausstriche, die doch nach immer späteren Zwischenräumen nach dem Eintritt des Todes angefertigt wurden? Diese rätselhaft erscheinende Tatsache erforderte eine Erklärung.

Ein noch seltsameres Bild beobachteten wir in einer Reihe von Fällen in bezug auf die Blutplättchen. Indem wir die leukocytaire Formel zählten, bemerkten wir in dem Falle 29 eine starke Steigerung von deren Werten. Während in dem Blute, das einen Tag vor dem Tode entnommen wurde, die Zahl der Blutplättchen gering war und ihr Verhältnis zu den Erythrocyten auch in dem eine Minute nach dem Tode angefertigten Ausstrich ungefähr dasselbe blieb, wurden sie in den nachfolgenden Ausstrichen, die 15—30 Minuten nach dem Eintritt des Todes vollzogen wurden, in solch einer Menge nachgewiesen, daß es überhaupt unmöglich war, sie genau zu zählen. Wir führen das Verhältnis zwischen den roten Blutzellen und den Blutplättchen, den einzelnen Gesichtsfeldern nach, an:

Ausstriche 15 Min. nach dem Tod	}	Erythrocyten	20	Blutplättchen	110
		„	28	„	93
		„	30	„	88
		„	38	„	68
Ausstriche 30 Min. nach dem Tode	}	Erythrocyten	50	Blutplättchen	90
		„	34	„	116

wobei in diese Zählung diejenigen Blutplättchen nicht eingeschlossen wurden, dies sich in ein gemeinsames Protoplasma, welches den Charakter

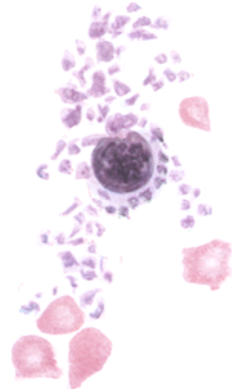


Abb. 12. Ein großes Blutplättchen unter normalen.

eines langen, sich windenden Bandes aufwies, lagerten und keine Möglichkeit gewährten sie genau zu zählen.

Nachdem wir diese Erscheinung wahrgenommen hatten, begannen wir ihr die größte Aufmerksamkeit zu schenken und das genaue Verhältnis zwischen den roten Blutzellen und den Blutplättchen zu berücksichtigen. Um die Möglichkeit des Verklebens der Blutplättchen untereinander zu vermeiden, begannen wir auch die Ausstriche nach dem obenerwähnten Verfahren mit Zusatz einer 14% Magnesium Sulfuricum-Lösung anzufertigen. Eine ausgeprägte Steigerung der Blutplättchenwerte hatten wir auch ferner in den Fällen 32 und 36 zu vermerken. Wir führen das Zahlenverhältnis der Blutplättchen zu 1000 Erythrocyten an:

Nr. 32.	3 Minuten nach dem Tode auf	1000 Erythrocyten	16 Blutplättchen
15	"	"	"
30	"	"	"

Ein deutliches Anwachsen fand auch im Fall 39 statt.

Wir müssen hervorheben, daß die Blutplättchen an den Präparaten

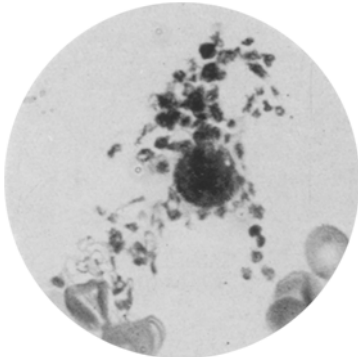


Abb. 13. Ein großes Blutplättchen unter normalen Mikrophotogramm.

als gut erhalten und deutlich gefärbt erschienen. Bei der erwähnten Steigerung ihrer Werte konnten wir das Erscheinen von typischen Formen feststellen. Die Blutplättchen traten zuweilen in Gestalt von „Schwänzen“ (Protoplasmaabänder mit Körnergruppen, jedoch ohne genaue Teilung des Protoplasmas eines Plättchens von dem des anderen) auf; es wurden Riesenformen, die an Größe die roten Blutzellen übertrafen, angetroffen. Diese Blutplättchen besaßen auch ein gut erhaltenes Protoplasma und eine sich rot mit violettem Ton färbende

Körnelung. In 3 Fällen wurden von uns Megakaryocyten nachgewiesen (Fälle 29, 32, 36); es waren gewöhnlich nackte Megakaryocytenkerne, die keine bedeutende Größe erreichten; sie besaßen ein charakteristisches Aussehen mit der üblichen Kernstruktur, zuweilen waren Leibreste vorhanden, zuweilen waren die Blutplättchen gleichsam abgeschnürt.

Stradomskij B. N. meint, daß die Megakaryocyten mit verhältnismäßig großem runden oder ovalem Kern, der scharf ausgeprägte Umrisse und eine geringe Schicht Protoplasma fast ohne Körner besitzen, keine Neigung zur Bildung von Pseudopodien aufweisen und wahrscheinlich junge Exemplare von Riesenzellen darstellen. „Dagegen haben die Zellen deren Protoplasma mit Körnern vollgestopft ist, die sich zuweilen schon in kompakte Gruppen zusammengehäuft haben — d. h. alte Zellen —, gewöhnlich einen verschwommenen, mit undeutlichen Um-

rissen versehenen, bleichen Kern“, schreibt weiter *Stradomskij*. Wenn wir uns auf diesen Boden stellen, so können wir sagen, daß wir in den Präparaten ausschließlich jungen Formen von Megakaryocyten begegneten. In den Fällen 29 und 32 wurden die Megakaryocyten nur in den allerletzten Ausstrichen verzeichnet; im Falle 36 waren ihrer noch mehr; deren Vorhandensein wurde von dem 3. Ausstriche an festgestellt, während in dem allerletzten Ausstriche sie nicht mehr anzutreffen waren. Das

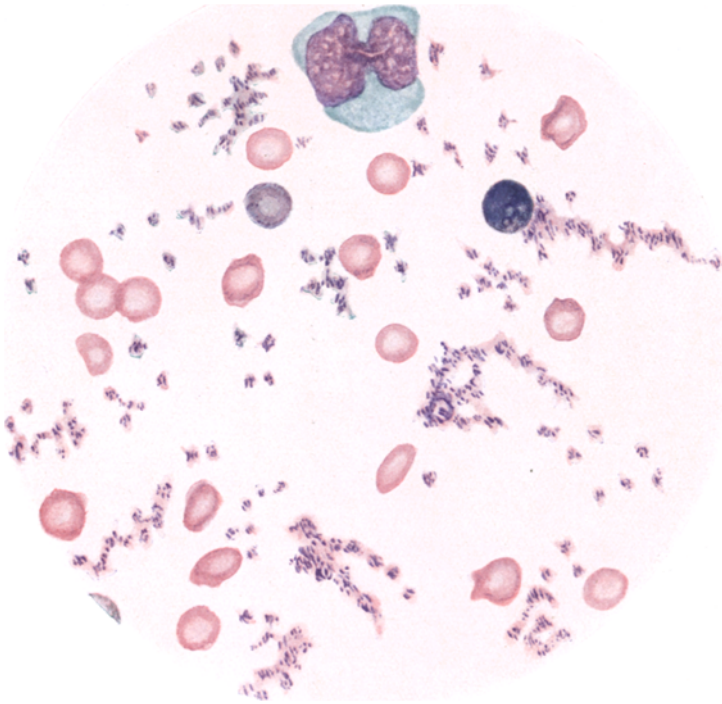


Abb. 14. Die Blutplättchen nach dem Tod.

Anwachsen ihrer Werte geht mit der Steigerung der gesamten Blutplättchenzahl nicht parallel. Jedoch müssen wir hervorheben, daß, wie schon oben erwähnt, in Fällen von Erhöhung der Blutplättchenzahl die Megakaryocyten auch dort erschienen, wo sie früher nicht nachgewiesen wurden, wobei es nicht *vor*, sondern *nachdem* geschah, als die Plättchen eine deutliche Steigerung ihrer Werte aufzuweisen begonnen hatten.

In solcher Weise gewährten uns einige Fälle mit mehrfachen Untersuchungen des Blutes die Möglichkeit drei bemerkenswerte Tatsachen festzustellen, und zwar das Erscheinen von jüngeren Zellen dort, wo dieselben

bei den ersten Ausstrichen nach dem Tode nicht nachgewiesen wurden, die sonderbare Steigerung der Blutplättchenwerte und das Auftreten von atypischen Trombocytenformen gleichfalls nicht in den ersten, sondern in den nachfolgenden Analysen. Womit sollen diese Tatsachen erklärt werden und wie beantworten wir die Frage, die wir schon früher aufgestellt haben — und zwar über die Erklärung der postmortalen Schwankungen in der Leukocytenzahl?

Am Anfange unserer Arbeit erwähnten wir schon, daß die Erklärung die *Litten* dafür vorschlägt, — d. h. die Theorie der Randstellung der Leukocyten — als Ursache für die agonale und postmortale Leukocytose von den nachfolgenden Verfassern verworfen wurde. *Donath* und *Perlstein* weisen unter anderen darauf hin, daß der zwischen dem agonalen

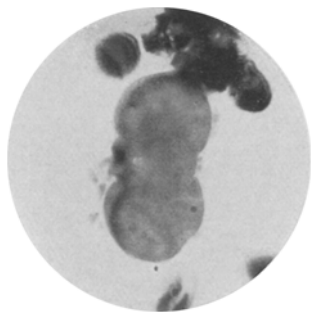


Abb. 15. Megakaryocytenkern mit Blutplättchen. Mikrophotogramm.

und dem postmortalen Blute bestehende Unterschied weder durch die Randstellung der Leukocyten, noch durch eine Niederschlagsbildung von dessen einzelnen Bestandteilen erklärt werden könne. Die Verfasser schreiben, daß wenn das Niederschlagen eine Rolle gespielt hätte, so würde sich das besonders deutlich bei den vergleichenden Zählungen der Erythrocyten vor und nach dem Tode äußern. Die Verfasser konnten jedoch keine wesentlichen Schwankungen bei ihren Zählungen feststellen. Endlich würde man in solchem Falle einen großen Unterschied in dem

Blutbestande wahrnehmen, je nach dem Körperteile, von wo das Blut zur gleichen Zeit entnommen wurde, da noch das Niederschlagen der Blutbestandteile in verschiedenen Bezirken nicht in der gleichen Weise verlaufen würde. Die erwähnten Verfasser konnten jedoch bei solchen vergleichenden Unternehmungen (Capillar-, Jugularvenen- und Herzblut) weder in den Werten der Formenelemente, noch in deren Bestande der Formeln bemerkbare Unterschiede feststellen.

Nachdem *Donath* und *Perlstein*, auf Grund ihrer eigenen und dem Schrifttum entnommenen Angaben, die Randstellung als Erklärung der besprochenen Erscheinungen verworfen hatten, wandten sie sich der Theorie von *Cohnheim* zu, wobei sie derselben eine größere Bedeutung beimessen. Dieser Theorie gemäß verändert sich der Flüssigkeitswechsel in den Capillaren infolge des Sinkens des arteriellen Blutdruckes und der Verminderung der Blutstromgeschwindigkeit in solcher Weise, daß die Diffusion und die Aufsaugung von außen nach innen vor sich geht und die Lymphe aus dem Ductus thoracicus in die Vena subclavia mit einer größeren Geschwindigkeit fließt. *Rieder* versuchte es mittels dieser Theorie das Vorhandensein der agonalen Leukocytose zu erklären.

Falls diese Theorie richtig wäre, müßte, so meint *Arneth*, unbedingt eine Vermehrung der Lymphzellen eintreten, während nach seinen eigenen und den Angaben anderer Verfasser nach, eine Vermehrung der Neutrophilen erfolgt. Deswegen verwarf *Arneth* auch diese Theorie. *Donath* und *Perlstein*, die sich sonst *Arneth* anschlossen, wiesen aber daraufhin, daß sie in 7 von 12 ihrer Fälle eine Steigerung der Lymphocytenwerte im postmortalen Blute im Verhältnis zu dem agonalen beobachteten, und daß sie zugleich schon nach dem Eintritt des Todes das Erscheinen von jungen (großen) Lymphocyten in einer größeren Anzahl feststellten, als es während des Todeskampfes der Fall war. Auf Grund dieser Befunde halten *Donath* und *Perlstein* es für möglich, für die Aufklärung dieses Teiles ihres Materiales die Theorie von *Cohnheim* zuzulassen, wobei sie noch dazu den Einfluß des Sauerstoffmangels und die Einwirkung des sich paralysierenden vegetativen Nervensystems heranziehen.

Was können wir auf Grund unseres Materials behaupten? Wir haben Sterbende nicht untersucht, wie es *Donath* und *Perlstein* getan haben, und Analysen des während des Todeskampfes entnommenen Blutes wurden von uns nur beiläufig in 4 Fällen vollzogen (Fälle 39, 36, 34 und 19), wobei das Blut nicht unmittelbar vor dem Eintritt des Todes, sondern einige Stunden vorher genommen wurde und nur im Falle 34 geschah es ungefähr 10 Minuten vor dem Tode. Dennoch können wir, wenn wir die Tabelle, wo die Angaben der letzten Analysen, die bei Lebzeiten vollzogen wurden, angeführt sind, betrachten, sehen, daß in allen diesen Fällen tatsächlich ein deutliches Anwachsen der Lymphocytenwerte wahrzunehmen ist.

Im Falle 32, wo der Tod ohne Todeskampf, ganz plötzlich eintrat und wo zufällig am Morgen eine Blutuntersuchung stattgefunden hatte, die in dieser Weise sich als eine $3\frac{1}{2}$ Stunden vor dem Tode vollzogene erwies, ergab der erste postmortale Ausstrich keine scharfen Abweichungen gegenüber dem während des Lebens entnommenen Blute, während die nachfolgenden Untersuchungen eine Steigerung der Lymphocytenwerte zeigten. Es scheint also, daß *Donath* und *Perlstein* Recht hatten, als sie die *Cohnheimsche* Theorie für die Erklärung der uns beschäftigenden Erscheinungen heranzogen. Wenn es jedoch wirklich der Fall gewesen wäre, hätten wir in den nachfolgenden Ausstrichen eine anwachsende Steigerung der Lymphocytenzahl zu beobachten haben, oder sie würden, wenigstens in den Grenzen der erhöhten Werte, die sie in dem ersten postmortalen Ausstriche erreichten, geblieben sein. Jedoch ergaben unsere Fälle mit mehrmaligen Untersuchungen (mit Ausnahme des Falles 32 — plötzlich eingetretener Tod) keine solche Steigerung der Lymphocytenzahl. In 11 von den 12 Fällen zeigten sich in den zuletzt vollzogenen Ausstrichen weniger Lymphocyten, als in dem ersten.

Zwar haben wir oben erwähnt, daß gerade die Lymphocyten uns den größten Hundertsatz von zerfallenden Zellen ergaben, jedoch waren

ihrer nicht so viel, daß man das Fehlen einer Steigerung damit erklären könnte. In solcher Weise erweist sich die *Cohnheimsche* Theorie nur für die Verhältnisse in den ersten Minuten nach dem Tode als zulässig, für die Erklärung der nachfolgenden Veränderungen erscheint sie etwas zweifelhaft; wie sich die Sache in Wirklichkeit verhält, werden wir später sehen.

Die Frage über die Einwirkung des sich paralysierenden vegetativen Nervensystems lassen wir einstweilen bei Seite, da sie einer besonders eingehenden experimentellen Prüfung bedarf.

Der Mangel an Sauerstoff muß von uns in Betracht gezogen werden. Es ist bekannt, daß beim Ersticken erst eine sehr bedeutende Steigerung der Lymphocytenwerte beobachtet wird, welcher später eine Neutrophilie folgt (*Fränkel* und *Hochstetter*). Bei uns wurde bei unzweifelhaftem Vorhandensein und Steigerung von Sauerstoffhunger ein solcher Wechsel nicht wahrgenommen, ebenso wie auch keine Lymphocytose stattfand. Wir wiesen schon im Gegenteil darauf hin, daß gerade die Lymphzellen am häufigsten niedrigere Werte gegenüber der Norm aufwiesen, als es in bezug auf andere Zellen der Fall war. Während wir einer Lymphocytose nicht begegneten, trafen wir dagegen Neutrophilie oft an. Diese muß jedoch durch das Wesen des Krankheitsprozesses selbst erklärt und nicht als eine zweite Phase des Sauerstoffhungers aufgefaßt werden.

Unserer Meinung nach, muß eine besondere Bedeutung der Erscheinung des Überlebens des Momentes des klinischen Todes seitens verschiedener Organe beigemessen werden. *Schorschreibt* (S. 60), „daß das Herz nur in einigen Fällen im Momente des klinischen Todes des Individuums sterbe und es könne in diesem Falle nicht mehr belebt werden, da der wirkliche Tod ein unwiderruflicher Zustand sei“. „Mittels eines Elektrokardiographen kann man auch postmortal die Aktivität der Herzabteile wahrnehmen, deren einfache Untersuchung schon nicht mehr irgendeine Tätigkeit nachweisen kann“ (S. 58). *Robinson*, *Schellong* und andere untersuchten mittels eines Elektrokardiographen menschliche Herzen im Zeitpunkt des Sterbens bei verschiedenen Krankheiten und auch nach dem Eintreten des klinischen Todes. Es gelang ihnen festzustellen, daß in einigen Fällen das Herz nach dem Tode noch während 35 Minuten schlage. *Vogelson* weist in seiner Arbeit „Elektrokardiographie des sterbenden Herzens“ darauf hin, daß man im Verlaufe des Sterbens des Herzens den klinischen und den funktionellen Tod unterscheiden müsse.

Bei *Langendorff* finden wir folgende Zeilen: „Nach dem Tode . . . findet ein ferneres Auspressen des Blutes aus der Arterie in die Venen statt, jedoch vollzieht es sich schon dank den aktiven Kräften, die sich in der arterialen Wand entwickeln, infolge der Kontraktionswelle, die sich in zentrifugaler Richtung längs der Arterien verbreitet. Deshalb sind auch die Arterien der Leiche immer leer, wogegen die

Venen immer mit Blut angefüllt sind¹⁴. *Ignatowskij* schreibt: „Durch die dauerhafte Arbeit der glatten Muskulatur wird der Umstand erklärt, daß die Arterien sehr schnell leer werden, und das Blut sich in den Venen ansammelt: die arteriale Hyperämie verschwindet an den Leichen, wogegen die Cyanosis zurückbleibt¹⁵. *Schor* schreibt (S. 97): „Ich denke, daß die den Tod des Individuums überlebenden Capillargefäße noch während einiger Zeit die ihnen eigene Fähigkeit sich automatisch zu kontrahieren ausüben; infolge dessen wird das ganze Blut aus den Arterien und der Aorte nach dem Gesetze des Siphons abgesaugt. „Durch diese sich fortsetzende Arbeit der Capillaren erklärt *Schor* hauptsächlich das postmortale Überpumpen des ganzen Blutes aus dem arterialen in das venöse System. *Bechterew* meint, daß das autonome glattmuskelige Gefäßsystem sein eigenes Leben lebt, seine eigene Pathologie besitzt, sich paralysieren, sich in einem Zustande von Pseudotod befinden und wiederbelebt werden kann, überleben und sterben kann. *W. A. Waldmann* hält den Automatismus nicht nur der Arterien selbst, sondern auch den der Capillaren für bewiesen. Endlich schreibt *Schor* (S. 158): „Die Frage über die Bewertung der Topographie der Blutverteilung in den Organen und den Gefäßbereichen der Leiche erscheint als noch völlig unerforscht. Hier müssen außer dem Spiel des Gefäßtonus noch postmortale Erscheinungen in Betracht gezogen werden: das Fortbewegen des Blutes in den, den Tod des Individuums überlebenden Gefäßen und die Translokation des Blutes infolge des Druckes der sich in der Leiche entwickelnden Gasen.“

Wir haben dieses Schrifttum speziell angeführt, um sie den von uns erhaltenen Ergebnissen gegenüberzustellen. Der Umstand, daß das Blut nach dem Tode sich bei unseren Untersuchungen nicht als beständig und stationär erwies, sondern die von uns geschilderten Veränderungen ergab, muß bis zu einem gewissen Grade durch dieses Überleben der Gefäße erklärt werden, durch ihre sich fortsetzende Tätigkeit, Verschiebungen und Fortbewegungen des Blutes nach dem Eintritt des „klinischen Todes“.

Jedoch würde dieser Umstand nicht genügen; wir halten es für möglich, folgende Erwägungen heranzuziehen: In der letzten Zeit wird durch viele Arbeiten die Tatsache der extramedullären Bluterzeugung bei Bedingungen, die eine Übertragung aus dem Knochenmark ausschließen, bestätigt. *Maximow* und dessen Schule erzeugten Granulocyten aus eingewanderten Blutlymphocyten; *Marchand* und *Herzog* beobachteten die Umbildung von Granulocyten aus Endothelien und adventitialen Gebilden. *Helene Herzenberg* kommt auf Grund ihres Materials zu dem Schlusse, daß eine örtliche extramedulläre Bluterzeugung bei Infektion unzweifelhaft bestehe. *I. W. Dawidowskij* und *P. P. Dwischkow* weisen darauf hin, daß die Bildung weißer Blutzellen, unter anderem auch die von Neutrophilen, bei akuter Entzündung, wie es scheint, nicht nur auf dem Wege der Auswanderung (aus den Gefäßen), sondern auch aus den Geweben geschehe. Die Beobachtungen von *Borst*, *Steinberg*, *Sisojew* und anderer haben erwiesen, daß bei Entzündungsvorgängen eine reichliche Wucherung des Gefäßendothels und der adventitialen Zellen und deren Umwandlung in verschiedene

¹⁴ Angeführt nach *Schor*.

Leukocytenformen vor sich gehe. *Aschoff*, *Eppinger* und *Spielmeyer* und andere sind der Meinung, daß alle Zellen von mesenchymalem Ursprung (Endothel, Fibroblasten, Neutrophile und Eosinophile, und plasmatische Zellen) in einem engen genetischen Verhältnis zueinander stehen, indem sie Umbildungsformen des Retikuloendothels vorstellen. *Sigmund* schreibt, daß an einer jeden Körperstelle das mesenchymale Gewebe ein autochtones embryonales Gewebe für alle möglichen Zellformen darstellt, deren Entwicklung lokal in der oder jener Richtung vor sich geht (Granulocyten, Lymphocyten, Erythroblasten) und von der Art des einwirkenden Reizes und der Eigenschaft des in die Zelle übertragenen Stoffes abhängt. *N. M. Nikolajew* meint, daß „die Bluterzeugung als eine Funktion einer jeden Zelle mesenchymalen Ursprungs erscheint, die ihre embryonale Eigenschaft der Pluripotenz bewahrt hat.

Es genügt der angeführten Schrifttum-Angaben um die Möglichkeit der extramedullären Bluterzeugung zuzulassen. Wir sind der Meinung, daß diese Erwägungen in Zusammenhang mit den obengeschilderten Erscheinungen der postmortalen Blutverschiebung und der überlebenden Gefäße bei der Erklärung einiger von den Veränderungen, die wir an dem Blute der Gestorbenen beobachteten, in Betracht gezogen werden müssen. Dann wird auch der Verlauf der postmortalen Leukocytose verständlicher. Während der ersten postmortalen Analyse erhielten wir Werte, die diejenigen des Blutes, das zu Lebzeiten während des Todeskampfes entnommen wurde, übertrafen. Das war gleichweise der Ausdruck des letzten Höhepunktes, welches das sterbende Individuum gewähren konnte. Die verhältnismäßige Steigerung der Lymphocytenwerte ließ hier die Möglichkeit der Verwertung der *Cohnheimschen* Theorie für die Erklärung zu. In den nachfolgenden Analysen gewährten wir meistens ein sich mehr oder weniger rasch vollziehendes Sinken der weißen Blutzellenzahl. Das geschah, wahrscheinlich infolgedessen, daß die geschwächten Gefäße das Blut nicht mehr mit der gleichen Stärke zu übertragen vermochten, wie es beim Vorhandensein der Arbeit des Herzens der Fall gewesen war. Bei sinkender Arbeitskraft der Gefäße veränderte sich auch die Fortbewegung des Blutes. Zugleich ist es völlig zulässig, daß jetzt wirklich der Flüssigkeitswechsel, die Diffusion und die Resorption in den Capillaren von außen nach innen stattfand (*Cohnheim*). Jedoch im Gegensatz zu den allerersten Minuten nach dem Tode war es hauptsächlich die Zwischengewebeflüssigkeit, ohne Formenbestandteile, die fortfuhr zuzunehmen. Dann wird auch der Umstand verständlich, daß je weiter, desto mehr die Verdünnung des Blutes sich steigerte, desto geringere Werte der Erythrocytose und der Leukocytose wir erhielten, desto bleicher jedesmal das aus dem Stiche hervorquellende Blut erschien; es wird auch verständlich, weshalb wir keine fortschreitende Steigerung der Lymphocytenwerte wahrnahmen, die doch, wie bekannt,

den Hauptbestandteil der Lymphe bilden. Die Verminderung geschah auch, natürlich, auf Kosten des Zerfalls der Formelemente des Blutes, wovon die verschiedenen Zerfallsformen, die wir früher eingehend berücksichtigt haben, deutlich zeugen.

Da die „überlebenden“ Gefäße nach Kräften das Blut noch weiter zu befördern fortsetzten, so hatten wir die Möglichkeit während der nachfolgenden Untersuchungen das Vorhandensein der Zellen wahrzunehmen, die vor diesem Ausstriche gar nicht in dem Blute beobachtet wurden, oder in sehr geringer Zahl auftraten. Das bedeutet keinesfalls, daß die jetzt erscheinende Zelle unbedingt den ganzen Weg vom Knochenmark bis zur Peripherie zurücklegen mußte, was in den Bedingungen des Fehlens der Herztätigkeit als wenig wahrscheinlich erscheint; jedoch bei Zulassen der extramedullären Bluterzeugung, konnte sich der Weg der Zelle bis zur Peripherie als viel kürzer erweisen.

Der Fall 32, in dem wir im Gegenteil eine fortschreitende Steigerung der Leukocytose beobachteten, war gerade der einzige, wo der Tod plötzlich eingetreten war. Es ist möglich, daß das Fehlen einer Übergangszeit zum Tode und das plötzliche Eintreten desselben den Verlauf der postmortalen Leukocytose beeinflusste. In diesem Falle konnte der Organismus nach dem plötzlichen Tode eine schärfere leukocytäre Reaktion ergeben, als es bei Vorhandensein eines allmählichen Überganges gewesen wäre. Das Kontraktionsvermögen der Gefäße konnte hier in höherem Grade vor sich gehen; später würde womöglich ein Sinken der Leukocytose eingetreten sein, wie es in den anderen Fällen zu verzeichnen war. Leider konnten in diesem Falle keine ferneren Beobachtungen vollzogen werden. Es ist bemerkenswert, daß in den nachfolgenden Ausstrichen Normoblasten und Zerfallsformen auftraten, die früher nicht da gewesen waren.

L. M. Eidlin untersuchte ebenfalls das Verhalten der weißen Körperchen im Leichenblute. Das Blut wurde von ihm aus der Oberschenkelvene entnommen, und zwar nach verschiedenen Zeiträumen nach dem Eintreten des Todes, wobei der kürzeste Zeitraum 5 Stunden, der längste ungefähr 800 Stunden erreichte. Es wurden im ganzen 30 Leichen untersucht, wobei in einigen Fällen das Blut mehrmals der Untersuchung unterzogen wurde (bis 5mal), und zwar mit Zwischenräumen von ungefähr 24 Stunden. Dieser Verfasser sammelte ein recht lehrreiches, fast ausschließlich gerichtsarztliches Material. Leider sind hier viele Ungenauigkeiten zu beklagen, und das sowohl in den Erörterungen wie in der Bearbeitung des Materials (z. B. hält Verfasser die Werte von 0 bis 1% für die stäbchenkernige Neutrophilen für normal, nachdem er den kürzesten Zeitzwischenraum für die Entnahme des Blutes als gleich 5 Stunden nach dem Tode angegeben hat (S. 64), schreibt er weiter: Also unmittelbar nach dem Tode... usw.). Auf Grund seiner Untersuchungen gelangt *Eidlin* zu dem Schlusse, daß am frühesten die neutrophilen

Leukocyten zerfallen und aus dem Blute verschwinden — und zwar als Regel gegen das Ende des dritten Tages. Die Lymphzellen dagegen, erscheinen als die standhaftesten Gebilde, die sich bis zum Augenblick des Verschwindens des Blutes aus den Gefäßen erhalten. Am vierten Tage bilden die Lymphzellen schon 95—100% aller morphologisch erhaltener Zellen. Diese Schlußfolgerungen weichen sehr scharf von den von uns ermittelten Tatsachen ab; jedoch beziehen sich unsere Beobachtungen auf einen früheren Zeitpunkt nach dem Tode, und sie sind außerdem an einem klinischen und nicht an einem gerichtsarztlichen Material durchgeführt worden. Es ist bemerkenswert, daß in einem sich zu unserem Material nähernden Falle (Anthrax) *Eidlin* auch deutlich einen ausgeprägten bedeutenderen Zerfall der Lymphocyten im Vergleich zu den Neutrophilen zu verzeichnen hatte (S. 64). Inwiefern wir jedoch keine so dauerhaften Untersuchungen vollzogen hatten und unser Material, wie auch das Verfahren der Blutentnahme in beiden Fällen abweicht, enthalten wir uns fernerer Erörterungen und beschränken uns mit der Anführung des obenerwähnten aus den Arbeiten von *Eidlin*, da sie unseres Erachtens ein großes Interesse bieten.

Über das ungemein lange Erhaltenbleiben der roten Blutkörperchen nach dem Tode berichtet *G. Straßmann*: „In einem Blutgerinnsel aus der Brusthöhle einer Leiche, die nach einem 6 $\frac{1}{2}$ monatlichen Verbleiben in der Erde seziiert wurde, fanden sich unveränderte, gut erhaltene rote Blutkörperchen und auch einzelne Lymphocyten, während es unmöglich war, andere Leukocytenformen nachzuweisen.“

Als weniger verständlich erscheint die ungeheure Steigerung der Werte der Blutplättchen, die wir vorher erwähnten. Man könnte annehmen, daß diese in bezug auf ihr spezifisches Gewicht leichtesten und kleinsten Formenelemente sich rein mechanisch leichter unter dem Einfluß der sich fortsetzenden Zusammenziehungen der überlebenden Gefäße bewegen müßten. Jedoch sprechen gegen diesen mechanischen Faktor das Erscheinen von einigen Megakaryocyten und die unzweifelhaften Veränderungen in dem Bestande der Blutplättchen.

Bianchini hatte eine Steigerung der Blutplättchenwerte bei der Asphyxie bei Katzen zu verzeichnen; jedoch werden seine Schlußfolgerungen zur Zeit bestritten (*Oselladore, Guido*). Bei ihm waren jedoch die Tiere dauernd täglich der Einwirkung von CO₂ ausgesetzt. *Nägeli* weist auf das Erscheinen von atypischen Formen von Trombocyten im Blute von Leichen bei einigen Erkrankungen hin. Dagegen konnten wir in dem uns zugänglichen Schrifttum keine Hinweise auf eine Steigerung der Blutplättchenwerte im postmortalen Blute überhaupt und speziell im menschlichen Blute finden. In unseren Fällen konnte unter überall bestehendem unzweifelhaftem Anwachsen des Sauerstoffmangels eine scharfe Steigerung der Blutplättchenwerte nur an einem Teile des Materials nachgewiesen werden. Im Blut, das

während der Agonie entnommen wurde, konnte keine Steigerung der Blutplättchenzahl festgestellt werden.

Es ist uns einstweilen unmöglich die Frage nach dem Ursprung dieser Blutplättchen zu beantworten. Besondere Beachtung verdient der Bericht von *Wade K. Brown*, welcher in 1913 bei Einspritzung einer Hämatinlösung bei Tieren eine verstärkte Bildung (Umwandlung) von Plättchen nicht nur aus Megakaryocyten, sondern auch aus hypertrophierten Endothelzellen und aus Übergangsformen der Leukocyten beobachtete. Einige Verfasser meinen, daß die Lamellen mittels Abspaltung des Kern- und Zelleibs der Leukocyten entstehen. *Al. Schmidt, Dominici, Decastello* und *Krükow* verbinden die Entstehung der Blutplättchen entweder mit dem Zerfall der weißen Blutkörperchen, oder mit der Erscheinung der bei Lebzeiten stattfindenden Abschnürung von Protoplasmateilchen. *Tatarinow, Arnold, Schtschastnij* und andere Verfasser lassen sie aus roten Blutzellen entstehen. *N. M. Nikolajew* meint, daß verschiedene weiße Blutzellen als Quelle der Trombocyten erscheinen können, welche auf dem Wege der von *Ranvier* zuerst beschriebenen Klamacytose gebildet werden. Jedoch erlaubt uns das Vorhandensein von einigen Megakaryocyten das Anwachsen der Blutplättchenwerte nicht nur als ein Ergebnis der Abschnürung von Protoplasmateilchen von Leukocyten und Endothelzellen aufzufassen.

Wir können die Frage, weshalb in einigen Fällen eine Steigerung der Blutplättchenwerte stattfand und in anderen dagegen nicht, nicht beantworten. Vielleicht werden ergänzende Nachforschungen und Versuche uns helfen, diese Frage zu lösen.

Wir versuchten einen Zusammenhang zwischen der Todesursache, der Grundkrankheit und den Veränderungen, die im postmortalen Blute nachgewiesen wurden, festzustellen. Jedoch erwies sich unser Material als für diesen Zweck zu gering, was uns nicht erlaubte charakteristische Kennzeichen zu ermitteln.

Schlußfolgerungen.

Auf Grund der von uns angeführten 40 Fälle gelangten wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. In dem nach dem Tode entnommenen Blute wurden oft hohe Werte von farblosen Blutzellen festgestellt.
2. Als der Hauptbestandteil der postmortalen Leukocytose erschienen gewöhnlich Neutrophile.
3. Es wurde im postmortalen neutrophilen Blute immer eine deutliche Verschiebung nach links, bis zu den Myelocyten nachgewiesen.
4. Je jünger die Gruppe war, zu der die neutrophilen Zellen gehörten, desto kleiner war die Anzahl, in der sie gewöhnlich anzutreffen waren. Eine Ausnahme bildeten in dieser Hinsicht recht oft die Stäbchenkernigen.

5. Im Vergleich zu den Neutrophilen und den Monocyten ergaben die Lymphzellen am häufigsten ein Sinken und am seltensten eine Steigerung ihrer Werte, und zwar sowohl der absoluten wie prozentualen.

6. Unter den zerfallenden Zellen war der Überschuß an Lymphocyten deutlich ausgeprägt.

7. In 12 Fällen wurden mehrmalige Untersuchungen des nach dem Tode entnommenen Blutes vollzogen. Das Blut wurde zum ersten Male 3—5 Minuten nach dem Eintritt des Todes, zum zweiten Male nach 10—20 Minuten, zum dritten Male nach 30 Minuten, zum vierten Male nach 45 Minuten, zum fünften Male nach einer Stunde entnommen. In zwei Fällen wurde das Blut auch nach 3 Stunden entnommen. In 7 Fällen wurde ein deutliches Sinken der Leukocytenwerte wahrgenommen, in 2 Fällen — eine Neigung zum Sinken; in 2 Fällen schwankten die Werte innerhalb der ursprünglichen Grenzen; in einem Falle wurde eine deutliche Steigerung nachgewiesen. Dieses war der einzige, wo der Tod plötzlich eingetreten war.

8. In Fällen mit Sinken der Leukocyten wurden, je später das Blut entnommen war, desto niedrigere Werte beobachtet; jedoch wurde solch ein Sinken nicht immer wahrgenommen.

9. An den Veränderungen der Leukocytose waren alle Zellenarten beteiligt, jedoch blieben die Neutrophilen immer der Hauptbestandteil.

10. Die Schwankungen der Erythrocytenwerte folgten bei mehrmaligen Untersuchungen öfters dem Verlaufe der Leukocytose.

11. In den Fällen, wo die ersten Ausstriche eine normale Form und Größe der roten Blutzellen ergaben, wurde bei den nachfolgenden Analysen eine Aniso- und besonders eine Poikilocytose nachgewiesen.

12. Es wurde ganz bestimmt in einem Teile der Fälle in späteren Ausstrichen das Erscheinen von jüngeren Formen festgestellt, ebenso wie ein geringes Anwachsen derjenigen, die früher in kleinerer Anzahl auftraten.

13. In einem Teile der Fälle wurde bei späteren Analysen eine starke Steigerung der Blutplättchenwerte zusammen mit teilweisen Veränderungen in ihrem Bestand wahrgenommen.

14. Als Ursache der erwähnten Veränderungen muß, wie es scheint, in Betracht gezogen werden: der Zellzerfall, die sich fortsetzende Tätigkeit der „überlebenden“ Gefäße und Capillaren, der Mangel an Sauerstoff, und die Verdünnung des austretenden Blutes durch Zwischen gewebebeflüssigkeit, daneben muß auch mit der Möglichkeit der extramedullären Bluterzeugung gerechnet werden.

Zum Schluß halten wir es für eine angenehme Pflicht, unsere innige Dankbarkeit Prof. *I. W. Sawadskij* und Prof. *B. N. Stradomskij* für ihre wertvollen Anweisungen und Ratschläge auszusprechen.

Schrifttum.

Anitschkow, N. N.: Über die Stellen der Präzipitation der Kolloidstoffe in dem Organismus (russ.) *Ther. Arch.* **11**, Lief. 1 (1925). — *Arneth*: *Münch. med. Wschr.* **1904**, 27. — *Bianchini*: *Arch. di Biol.* **76**, H. 2 (1926). — *Dieckmann*: Histologische und experimentelle Untersuchungen über extramedulläre Blutbildung. *Virchows Arch.* **239** (1922). — *Donath, F. u. A. Perlstein*: Über die Veränderungen des peripheren leukocytären Blutbildes durch den eintretenden Tod. *Wien. Arch. inn. Med.* **9** (1925). — *Eidlin, L. M.*: Die weißen Körperchen im Leichenblute. *Sudebno-medizinskaja Expertisa Buch 9.* **1928** (russ.). — *Fraenkel u. Hochstetter*: *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, 36. — *Krükow, A. N.*: Die Morphologie des Blutes (russ.). Moskau 1920. — *Litten, M.*: Zur Pathologie des Blutes. *Berl. klin. Wschr.* **1883**, 27. — *Lubarsch, O.*: Über die Phagocytose und die Phagocyten. *Kuban. naučno-med. Vestn. (russ.)* **4**, 15. Krasnodar 1924. — *Möllendorf*: *Münch. med. Wschr.* **1926**, 192. — *Naegeli*: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1.* Berlin: Julius Springer 1923. — *Nikolajew, N. M.*: Stoffwechsel und das Problem der Bluterzeugung. Moskau 1927 (russ.). — *Oselladore, Guido*: *Haematologia (Palermo)* **9**, H. 1 (1928). — *Schilling, V.*: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena: Gustav Fischer 1924. — *Schittenhelm, A.*: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Julius Springer 1925. — *Schor, G. W.*: Über den Tod des Menschen (russ.) Leningrad: Kubutsch 1925. — *Stradomskij, B. N.*: Jugo-Wostot. *Vestn. Sdrawooch. (russ.)* **1924**, Nr 1/2. — Über den Ursprung der Blutplättchen. *Isv. don. gosudarsto. U. (russ.)* **1** (1921). — *Straßmann, Georg*: *Berl. klin. Wschr.* **1919**, Nr 42.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Dnjepropetrowsk
[Ekaterinoslaw] Vorstand: Prof. J. Kerner.)

Über ungewöhnliche Lungenarterien- und Herzveränderungen bei Mitralstenose. (Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Endokard- verdickungen und des Endokards selbst.)

Von

Dr. P. A. Eliaschewitsch,

Assistent am Institut.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Mai 1930.)

Das klassische Bild, das wir bei jeder langdauernden Stenose des linken venösen Ostiums zu finden erwarten, ist bekanntlich das der früher oder später zustandekommenden rechtsseitigen Herzhypertrophie. Zwar betrifft die Hypertrophie zuerst den linken Vorhof, der aber dem erhöhten Blutdruck nicht widerstehen kann, und der Ausgleich erfolgt durch vermehrte Tätigkeit des rechten Herzens. Daß dabei unter Umständen die in gewissen Verhältnissen weitgehenden bemerkenswerten Abweichungen von dieser üblichen Art des Ausgleichstypus auftreten können, zeigt der folgende Fall von Mitralstenose, der zugleich Anlaß gab, einige der Herzveränderungen auch bei anderen betreffenden Fällen zu untersuchen:

Patientin — 37 Jahre alte Bäuerin — am 23. 10. 27 in der II. hiesigen Medizinalklinik (Vorstand: Prof. Penkoslawsky) aufgenommen, wo sie — von zwei Zwischenräumen abgesehen — bis zum Tode am 17. 2. 28 blieb. Frühere Krankheiten: Flecktyphus, Bauchtyphus, dreimal Angina. 3 gesunde Kinder. Vor 3 Jahren — nach der letzten Geburt — Puerperalfieber mit Ödemen; seitdem Atemnot, Herzklopfen. Hauptklagen: Herzklopfen sogar in Bettruhe, Atemnot nach geringen Bewegungen, starke Müdigkeit, Schmerzen in Herzgegend.

Aufnahmebefund 23. 10. 27: Schwach gebaute Frau von schlechtem Ernährungszustand. Gewicht 46 Kilo. Blausucht der peripheren Körperteile. Geringe Ödeme. Am unteren Rande der linken Lunge feuchte Geräusche. Herz: rechte Grenze überragt um 2 Finger den rechten Sternalrand; nach oben beginnt die Herzdämpfung vom II. Rippenknorpel; linke Grenze an der vorderen Achsellinie. Spitzenstoß diffus, im V.—VI. Interostalraum, außerhalb der Linea medio-clavicularis sin. An der Herzspitze ein präsysolisches, sowie systolisches und diastolisches Geräusch. Puls kaum fühlbar, unregelmäßig, 72 in 1 Minute. Röntgenaufnahme: Cor bovinum. Unterer Lebertrand an der rechten Brustdrüselinie überragt um 5 Querfinger den Rippenbogen. Milz nicht tastbar. Urinmenge: 1490 ccm. Im Harn

Spuren von Eiweiß, Urobilin. Im Zentrifugat: Oxalate, Leukocyten (1—3 in jedem Gesichtsfeld), Plattenepithelien in geringer Menge. — Seit dem 18. 11. Zustand sehr schlecht. Zunahme der Atembeschwerden. In unteren Lungenlappen reichliche feuchte kleinblasige Rasselgeräusche. Herzschlag 72, Puls 52 in 1 Minute. Arrhythmie. Urinmenge 500 ccm. Ödeme. Starke Blausucht. — Seit 13. 12. Bauchwassersucht. 13. 1. 28: Starker Ascites. Bauchumfang 98 cm. Harnmenge nur 260 ccm. Die nämlichen (s. oben), nur mehr ausgeprägten Herzgeräusche. Seit 30. 1. zweimal Punktio. Am 17. 2. nach Aufstehen und geringen Bewegungen plötzlicher Tod. — Bei diesem Krankheitsverlaufe auch einige Besserungszeiten (seit 6. 10. bis zu 3. 11. und seit 17. 12. bis 13. 1.) deutlich.

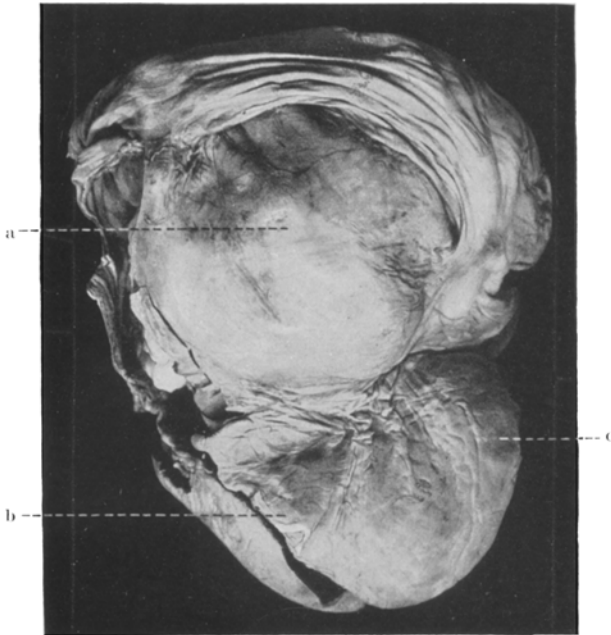


Abb. 1. Die hintere Oberfläche des Herzens. a linker Vorhof; b linke Kammer; c rechte Kammer.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht (S. 32/28): Stark abgemagerte weibliche Leiche mit Ödemen an unteren Gliedmaßen; weiche Hirnhaut blutreich, ödematös; in der Bauchhöhle etwa 500 ccm gelber klarer Flüssigkeit. Mehr als $\frac{1}{2}$ Liter derselben in jeder Pleurahöhle. Im Herzbeutel 70 ccm etwas trüber Flüssigkeit. Rechte Lunge frei, Lungengewebe etwas derb, von rotbrauner Färbung, blutreich, ödematös. Linke Lunge stellenweise verwachsen, Lungengewebe blaßbraun, atelektatisch, von häutiger Konsistenz. Innere Haut der Lungenarterienäste mit gelben Fleckchen. Gehirn, Halsorgane — ohne Besonderheiten. Milzgewicht 420 g; Milzkapsel stellenweise weißlich; das Gewebe dunkelrot, derb; Pulpa nicht abstreifbar; Balken, Krötenchen deutlich. Leber: Gewicht 2010; Oberfläche nicht ganz glatt, teils weißlich. Lebergewebe graurot, blutreich, derb; Läppchenzeichnung deutlich. Magen- und Darmschleimhaut stellenweise geschwollen, mit vom Blut gefüllten Gefäßen. Bauchspeicheldrüse, Nebennieren o. B. Nieren: Kapsel abziehbar, Nierengewebe von vermehrter Konsistenz, blutreich; Nierenrinde vom Mark

deutlich abgrenzbar. Blase, Gebärmutter, Eileiter, Eierstöcke ohne abnormen Befund. Aortenintima mit kleinen, etwas sich erhebenden gelben Fleckchen, besonders in der Bauchaorta. Herz (Befund ergänzt durch Beschreibung des in Formollösung aufgehobenen Präparates): Beide Kammern erscheinen als Anhang eines kugeligen Sackes, auf dem sie liegen, und der auf allen Seiten die Grenzen der Kammern überragt. Dieser Sack ist hauptsächlich durch den linken Vorhof gebildet (s. Abb. 1, 2), der die linke Lunge nach hinten und oben, den rechten Vorhof nach rechts vorn abdrängt. So ist das Herz auf Kosten der Vorhöfe sehr vergrößert. Gewicht samt Herzbeutel 484 g. Epikard glatt, glänzend, arm an Fettgewebe. Höhe beider Kammern

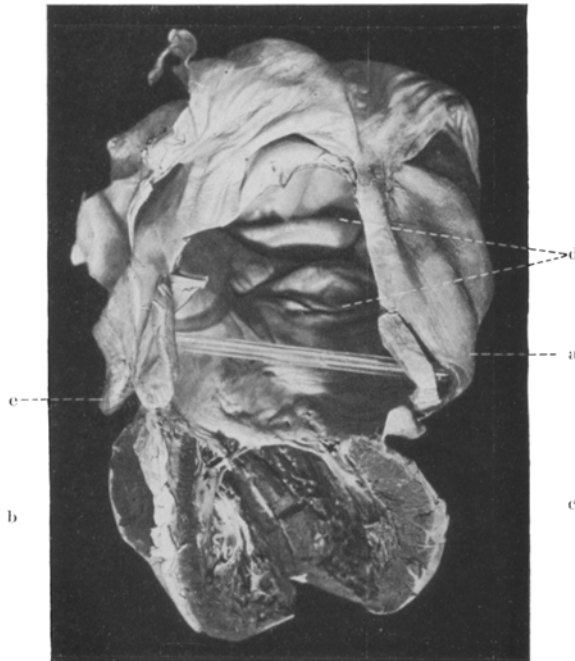


Abb. 2. Von der linken Seite eröffnetes Herz. a linker Vorhof; b linke Kammer; c verwachsene Mitralszipfel; d Fossa ovalis; e linkes Herzohr.

9,5 cm; die größte Breite der Ventrikel 10 cm; die der Vorhöfe etwa 19 cm. Umfang beider Ventrikel 25 cm, der der Vorhöfe 39,5 cm. Linker Vorhof fast kindskopfgroß, rechter ebenfalls, aber nicht so sehr erweitert. Fossa ovalis von 6 cm (!) Durchmesser, geschlossen. Höhe des linken Vorhofs 12 cm, sagittaler Durchmesser 13,5 cm; Querdurchmesser 11,5 cm. Entsprechende Durchmesser für den rechten Vorhof: 9,0 cm, 10,0 cm, 5,5 cm. Wandung des linken Ventrikels 1,1 cm dick, die des rechten 0,3 cm dick. Dicke der Wand des linken Vorhofs unten 0,4 cm, oben 0,15–0,2 cm. Wandung des rechten Vorhofs dünn, stellenweise durchschimmernd. Semilunarklappen ohne Veränderungen. Tricuspidalisegel dünn, glatt. Mitrals in Form einer dicken, weißen Haut; die Zipfel der Mitrals derb, verwachsen, wenig bewegbar. Linkes venöses Ostium nur für 1 Finger durchgängig. Umfang der Aorta 6 cm, der Lungenarterie 6,5 cm, des rechten venösen Ostiums 11,5 cm. Aortenintima glatt. Herzfleisch von mäßiger Konsistenz, braunrot gefärbt. Parietales Kammerendokard o. B. Endokard des rechten Vorhofs nur

im Sinusteil weiß, linkes Vorhofsendokard überall weiß, diffus verdickt. — *Anatomische Diagnose: Endocarditis chronica fibrosa mitralis cum stenosi ostii venosi sinistri. Dilatatio atrii sinistri permagna. Ascites. Anasarca. Hydrothorax bilateralis. Induratio fusca et oedema pulmonum. Atelectasis pulmonis sin. Induratio cyanotica hepatis, lienis renunquae. Perisplenitis et perihepatitis chr. fibrosa. Adhaesiones pleurales partiales sinistrae.* Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke von Lungen, Herz, Milz, Leber und anderen parenchymatösen Organen sowie von Gefäßen genommen. Celloidinschnitte mit Hämalauneosin, Elasticafärbung, nach *van Gieson*, Gefrierschnitte mit Sudan III-Hämatoxylin behandelt. Auch *van Gieson*-Färbung mit Resorcin-Fuchsinvorfärbung wurde angewandt. Ergebnis war folgendes: Herz: linke Kammer — im Myokard außer mäßiger Menge von Lipofuscin in Muskelfasern nichts Besonderes; Endokard nicht verdickt. Rechte Kammer: ebenfalls keine Anzeichen von Hypertrophie oder Bindegewebsvermehrung. Muskelkerne von gewöhnlicher Gestalt und Größe, mit abgerundeten Enden. Vor allem keine starke Ungleichmäßigkeit ihres Durchmessers. Keine Verfettung der Muskelfasern. Wandung des linken Vorhofs: Epikard dick, sehr arm an Fettgewebe, aus groben Bindegewebszügen zusammengesetzt, bildet stellenweise einen größeren Teil der Wanddicke, sich auf Kosten des Myokards verbreitend; in äußeren Schichten vielfach strangförmige und drüsenähnliche Deckzellenwucherungen. In den in einigen Schnitten angetroffenen Gruppen von Ganglienzellen Vermehrung der Satelliten, Dezentralisation und Pyknose der Kerne, Neuronophagie. Epikardgefäße erweitert. Myokard: in dickeren Stellen — entsprechend den unteren Teilen des linken Vorhofs, wo die Dicke der Vorhofswand die des rechten Ventrikels überwiegt, Muskelfasern entweder sehr grob, breit, hypertrophisch, oder sehr dünn, gewellt oder längsgestreckt, jede von einem breiten kollagenen Mantel umgeben. Mehrfach Reste von Muskelbändern inmitten des Bindegewebes. Stellenweise Verfettung und grobe Vakulisierung. Ausgesprochene Polymorphie der Muskelkerne: diese oft sehr dünn, dunkel gefärbt, stäbchenförmig, sehr lang, meist geknickt, mitunter am Rande der Fasern gelegen; solche Kerne gehören wie den schmalen, so auch den breiten Muskelbändern; öfters große „Plattenkerne“ mit mehreren hohen Leisten, die auf den Querschnitten als lange geknickte Zacken erscheinen; auf Längsschnitten ihre Enden schräg abgeschnitten, größtenteils ausgefranst. Einige Kerne mit vielen Zacken versehen, ungeheuer groß, vom sonderbaren Aussehen einer Spinne, dabei chromatinreich oder blaß, mitunter nur die Leisten der Kerne scharf gefärbt, das übrige Kernteil aber schattenartig oder ganz unsichtbar. In zugrundegehenden, undeutlich begrenzten Muskelfasern Kerne kaum merklich. Stellenweise große, plumpe, verunstaltete Kerne von verdünnten, gewellten Muskelfasern nicht umfaßbar, aus Muskelsubstanz wie hervorragend, von kollagenen Massen begrenzt. In dünneren Stellen der Vorhofswandung („Sinusteil“) Myokard aus wenigen, schmalen Muskelbändern gebaut. Hier vielfach verkleinerte, pyknotische Kerne, Kernbruchstücke, Schattenkerne, zuweilen frei im Zwischenbindegewebe liegend, von vermehrten Bindegewebszellen umgeben. Zuletzt — mitunter auf einer großen Ausdehnung — im oberen Teil des Vorhofes vom Myokard gar nichts zu sehen. Bindegewebsstroma des Myokards stark verbreitet, hier und da bringt eigentliches Muskelgewebe in Hintergrund, besteht teils aus vorgebildetem verdicktem Bindegewebsgerüste, teils aus anscheinend neugebildeten feineren Fasern und ein feinmaschiges Geflecht bildenden retikulären Fibrillen. Bindegewebszellen vermehrt, protoplasmareich. Rundzellenansammlungen selten. Myokardbindegewebe unmerklich mit Epikard zusammenfließend, mit kompakter äußerer Bindegewebshaut des Endokards locker verbunden. Das elastische Gerüst des Myokards ebenfalls deutlich verstärkt.

Grobe elastische Fasern verlaufen samt den kollagenen Bündeln überall zwischen den einzelnen Muskelfasern und geben zahlreiche feinere Verzweigungen ab. — Endokard: meist überwiegt an Dicke die sämtlichen übrigen Schichten der Vorhofs-

wand, beträgt stellenweise 1,2 mm Dicke, am stärksten in oberen Teilen des Vorhofes verbreitet. Verschiedene Endokardbestandteile — d. h. außer dem Endothelüberzuge innere Bindegewebsschicht, mittlere elastisch-bindegewebige Schicht, Schicht der glatten Muskelzellen, äußere Bindegewebsschicht — überall gut ausgebildet, voneinander deutlich abgrenzbar. Dickenverhältnisse dieser Schichten an verschiedenen Vorhofsabschnitten verschieden. Innere Bindegewebshaut beträgt oft 500 μ , im allgemeinen aber von wechselnder Dicke, stellt ein lockeres, an homogener Zwischensubstanz reiches Gewebe dar (s. Abb. 3, 4). Zellen meist ausgezogen, verästelt, mit sich verbindenden Fortsätzen, regellos gelegen. Gewebsfärbung nach *van Gieson* leuchtend rot, feinere etwas basophile Fibrillen in Zwischensubstanz erkennbar. Dadurch ganzes Aussehen des Gewebes etwas myxomatös. Nach außen

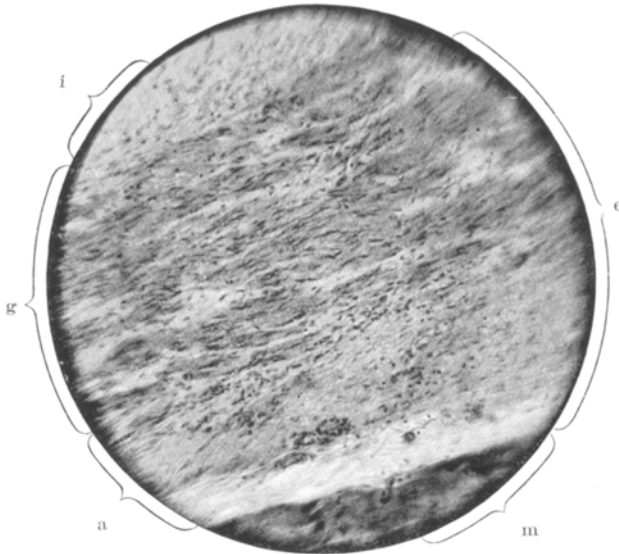


Abb. 3. Endokard des linken Vorhofs. Hypertrophie der glatten Muskelschicht. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). Obj. 8. Apochrom. (Zeiss) Ok. 2. e Endokard; m Myokard; i innere Bindegewebsschicht; g glatte Muskelschicht; a äußere Bindegewebsschicht des Endokards.

übrigens diese Schicht aus derberen, regelmäßig parallel verlaufenden Gewebslagen mit länglichen Zellen aufgebaut. Bei Elasticafärbung einzelne feinste elastische Fäserchen in der Nähe der Zellen, bei nicht vollständiger Differenzierung diffuser bläulicher Ton. Bei Sudanfärbung Fetttröpfchen in Zellen und Zwischensubstanz der tieferen Lagen dieser Schicht. Innere Bindegewebsschicht des Endokards entweder von dicker zusammenhängender elastischer Grenzshaut oder von aus dicht durcheinander geflochtenen elastischen Fasern bestehender Schicht (mittlere elastisch-bindegewebige Schicht *Nagayos*) in der Tiefe abgegrenzt. Durch Spaltung der innersten elastischen Grenzmembran auf einzelne Lamellen und Auftreten glatter Muskelzellen zwischen ihnen kommt es nicht selten im Bereiche der inneren Bindegewebsschicht zur Ausbildung einer neuen wie elastisch-muskulöse Längsschicht großer Gefäße aussehenden Gewebslage. — Nach außen von der elastischen Grenzshaut — eine breite Lage von glatter Muskulatur bald aus vielen dicht gepackten mächtigen Bündeln, bald aus einzelnen (5–7) Schichtungen, die von Bindegewebssepten geschieden sind, bestehend. Diese Endokardschicht von glatten Muskelzellen 3–5mal stärker als sonst, beträgt 444–566 μ Dicke (s. Abb. 3),

was bei gleichzeitiger hochgradiger Vorhofvergrößerung besonders auffallend ist. In untersten Teilen des linken Vorhofs springt sie im Verhältnis mit mächtiger spezifischer Herzmuskulatur nicht so stark hervor. Auf der übrigen Ausdehnung aber (im Sinusteil) kommt sie an Breite dem verdünnten Myokard gleich, ja überwiegt sogar dasselbe und macht etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{3}$ der Gesamtdicke der Vorhofswandung aus, die außerdem an einigen Stellen bemerkenswerterweise nur aus breiter innerer Bindegewebsschicht des Endokards und aus Epikard besteht und keine Reste vom Myokard erkennen läßt (s. Abb. 4). Parallel verlaufende Muskelbündel meist längs, nur selten quer oder schräg angeordnet. Mitunter nach innen von längs verlaufenden Muskelschichtungen eine schmale, quer verlaufende sichtbare Muskelkerne gut färbbar; Protoplasma von gewöhnlicher Ausbildung, eher

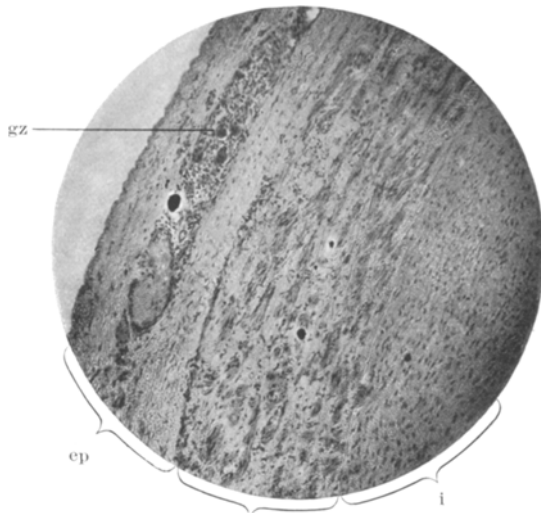


Abb. 4. Verdünnte Wandung des linken Vorhofs mit fehlendem Myokard (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). Obj. 8 Apochrom. (Zeiss) Ok. 2. ep Epikard; g glatte Muskelschicht des Endokards; i innere Bindegewebsschicht; gz Ganglienzellen im Epikard.

breiter als sonst, keine Anzeichen von Atrophie oder Schwund von Muskelzellen. Bei dichtem Aneinanderliegen der glatten Muskelbündel Bindegewebsfasern kaum vermehrt, meist aber zwischen einzelnen Reihen bzw. Schichtungen von glatter Muskulatur ganz gleichmäßig verteilt. Keine Ersatzercheinungen seitens des Bindegewebes bzw. herdförmige Schwielenbildung. Elastische Fasern sehr reich, dick. Längsverlaufende glatte Muskelschichtungen mit zwischenliegenden elastischen Lamellen und Bindegewebszügen dieser Endokardschicht erinnern in ihrer regelmäßigen Anordnung an Media großer Gefäße. Äußere gefäßhaltige Bindegewebsschicht des Endokards aus groben kollagenen, teils quer-, teils längsangetroffenen Fasern zusammengesetzt, nach *van Gieson* viel stärker als innere Bindegewebsschicht gefärbt, von glatter Muskelschicht meist gut abtrennbar, mit Myokard durch lockeres Bindegewebe verbunden. Beim Fehlen des Myokardgewebes geht sie unmittelbar in das Epikard über. Dicke elastische Lamellen zwischen kollagenen Bändern, wie in muskelhaltiger Endokardschicht, regelmäßig verteilt. Kollagene Fasern oft wie grob fragmentiert, auf einzelne dunkler gefärbte Bruchstücke geteilt. Gefäße stellenweise erweitert. — Die Wandung des rechten Vorhofs: Epikard

dick; Rundzellenansammlungen. Myokardfasern sehr dünn, gewellt; Muskelkerne meist schmal, zackig, dunkel gefärbt, oft längsgestreckt. Im eigentlichen Vorhofe — entsprechend der *Mm. pectinati* — Endokard sehr dünn und besteht nur aus Endothel und einfacher schmaler Bindegewebsunterlage. Im Sinusteil dagegen kommt das Endokard an Dicke ($400\ \mu$) fast dem Myokard gleich und besitzt zwei

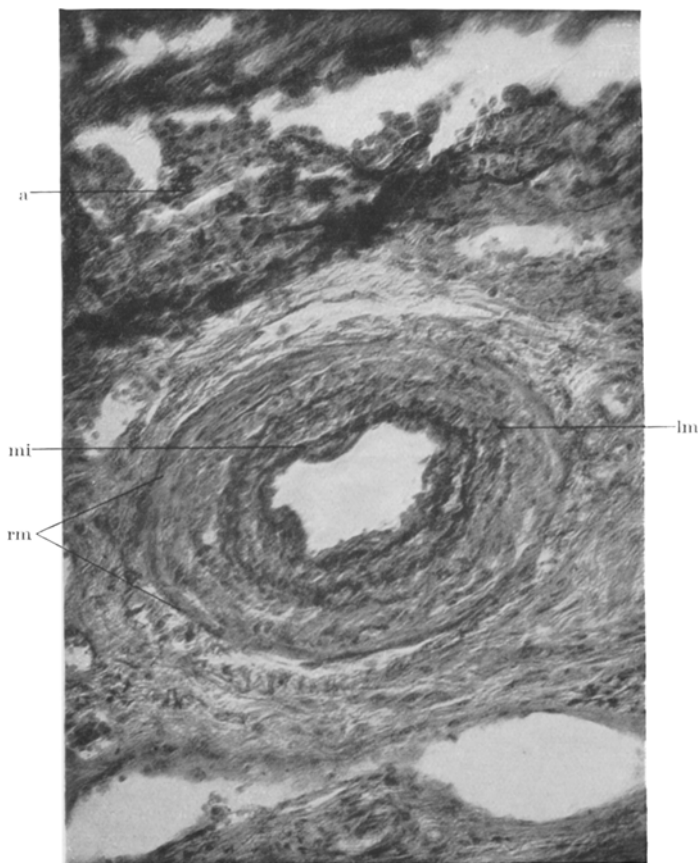


Abb. 5. Mediahypertrophie eine Lungenarterienästchens (von $188\ \mu$ Umfang; Elasticafärbung). Obj. 8 Apochrom. (ZEISS) Ok. 4. mi innere elastische Haut; lm dicke innere Längsmuskelschicht der Media; rm dünne äußere Ringmuskellage; a Alveolarepithelien.

ziemlich mächtige, insgesamt $67\ \mu$ dicke, von reichlichen Bindegewebszügen voneinandergerückte Schichtungen der glatten Muskelzellen. Auch eine innere und äußere Bindegewebschicht des Endokards hier wohl ausgebildet, obzwar ebenfalls gar nicht so stark wie im linken Vorhofe. — *Lungen*: Verdickung der Alveolarwände. Ödem und ausgedehnte Abstoßung der Alveolarepithelien. Bindegewebige Verdichtungsherde teils knötchenförmig überall zerstreut, teils in Form von mächtigeren Bezirken in der Nähe von Gefäßen und Bronchien gelegen, besonders in Wurzellungenabschnitten. Im Bindegewebe, wie auch in Alveolen zahlreiche vom gelbbraunen Pigment beladene Zellen. Es fallen ins Auge die Wandverände-

rungen der kleinen und kleinsten Arterien: Media in letzteren stark verdickt; die Lichtung im Verhältnis zum Gesamtumfang viel zu klein. So erreicht in Arterien von 188 μ Durchmesser Mediadicke 74 μ (s. Abb. 5). Dabei Intima nur in Form einer einfachen Endothellage. Dadurch vielfach quergeschnittene Gefäßchen als verdickte Muskelringe bemerkbar. Manchmal fast alle glatten Muskelfasern der Media longitudinal und allein in dünner (ein- oder zweischichtiger) äußerster Lage kreisförmig angeordnet (s. Abb. 5). Membrana elastica int. gut entwickelt, unter ihr in inneren Mediaschichten ziemlich kräftige elastische Fasern vorhanden. In etwas größeren Gefäßen oft außerhalb der inneren elastischen Membran ein ringsherum verlaufender, nach *van Gieson* rot gefärbter, bindegewebiger Saum. Arterien von etwa 280 μ Durchmesser: einfache innere Endothelauskleidung, kein subendotheliales Bindegewebe; in der Media zwei durch eine besondere mehr minder

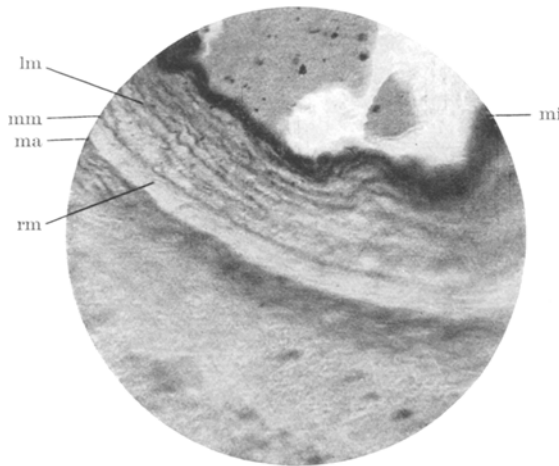


Abb. 6. Wandabschnitt eines Lungenarterienastes von 280 μ Umfang. Elastisch-muskulöse Längsschicht der Media überwiegt an Dicke um mehrfach äußere Ringmuskellage (Elastica-färbung). Obj. 4 APOCHROM. (Zeiss) Ok. 2. mi, ma, mm innere, äußere, „mittlere“ elastische Membran; lm Längsmuskelschicht; rm Ringschicht der Media.

ausgeprägte, aber stets nachweisbare, dünne, zusammenhängende, gewellte, elastische Lamelle getrennte Schichten deutlich unterscheidbar; äußere — Ringmuskelschicht verhältnismäßig dünn, sehr arm an feinen elastischen Fasern; demgegenüber innere — Längsmuskelschicht mächtig (mitunter etwa 70 μ dick) und überwiegt meist an Dicke um mehrfach die äußere Mediaschicht (s. Abb. 6). In dieser Längsmuskelschicht zahlreiche grobe Fasern bzw. elastische Lamellen mit zwischenliegenden, teils sie verbindenden feineren Fäserchen vorhanden. Diese Fasern der Längsschicht der Media dick, unterbrochen, oft gestreckt und unterscheiden sich dadurch von der oben erwähnten dünnen zusammenhängenden gewellten elastischen Haut, die als äußere Grenze dieser elastisch-muskulösen inneren Mediaschicht erscheint. Zwischen inneren elastischen Lamellen der Media stellenweise anstatt der Muskelzellen homogene kollagene (tiefrote nach *van Gieson*) Massen; kollagene Substanz zungenartig bis zu der äußeren Ringmuskelschicht ausgebreitet; in ihr Reste von Muskelzellen oder von diesen nichts mehr zu sehen (s. Abb. 7). Solch bindegewebige Umwandlung immer nur herdförmig und allein in der Längsschicht der Media. An anderen Stellen Muskulatur durch das Bindegewebe nicht ersetzt, nur ein gleichmäßiges, etwas vermehrtes, bindegewebiges Stützgerüst sichtbar. In Arterien von 400 μ Umfang Muskulatur der Media ebenfalls vermehrt

(Mediadicke 111—148 μ), aber hier hauptsächlich auf Kosten der verdickten kreisförmigen Schicht der Muskelfasern (s. Abb. 8); innere elastisch-muskulöse Längsschicht der Media ausgebildet, aber nicht so sehr dick, als in oben beschriebenen Gefäßchen. Auch hier innere Schicht der Media reich, äußere sehr arm an elastischen Fasern, und Grenze zwischen beiden Schichten der Muskularis durch eine zusammenhängende elastische Lamelle, die wir als mittlere elastische Membran zu bezeichnen geneigt sind, ebenfalls klar angedeutet. Intima dünn, fast ausschließlich aus Endothellage gebildet. — Lungenarterienzweige der I. Ordnung: an Stelle eines gelblichen Fleckes: Intima verbreitet 333 μ dick, kommt der Media an Dicke

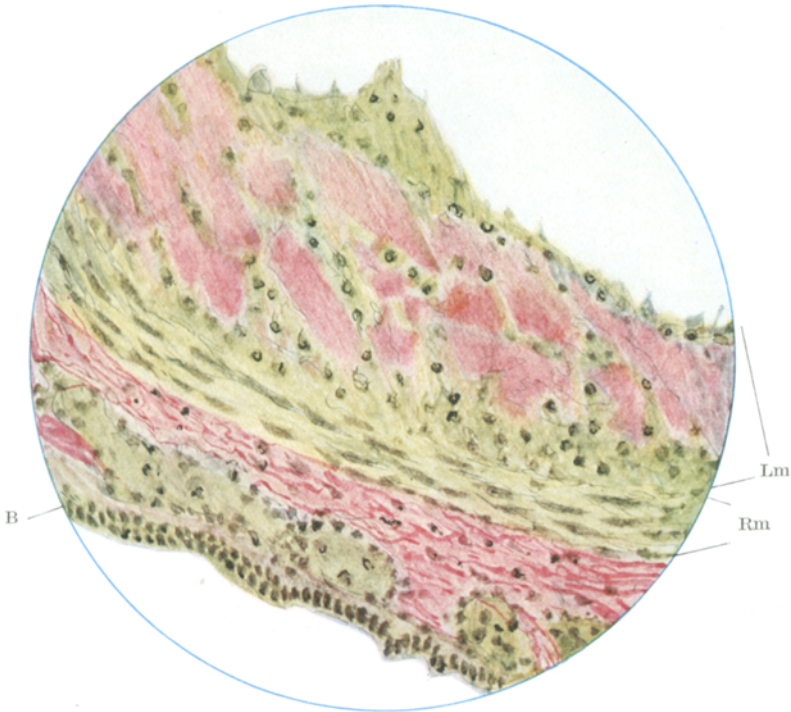


Abb. 7. Fibröse Umwandlung der Längsmuskelschicht der Media einer Lungenarterie (entsprechend Abb. 6). Van Giesonfärbung. Lm dicke, fibrös umgewandelte Längsschicht der Media; Rm Ringmuskelschicht; B Bronchialepithelien.

gleich, dabei zellreich und dicht verfettet. Media: Bindegewebe diffus vermehrt. Media unter der Intimaverdickung verschmälert (200 μ), so ist aber 333 μ dick; in ihr einzelne Kalkschollen; keine besondere Längsmuskelschicht. In der Adventitia reichliche paravasale Rundzellenanhäufungen. Hauptast der Pulmonalarterie: innere Haut 540 μ dick, ihre innersten Schichten locker gebaut, verfettet; darunter mehr derbes Bindegewebe mit spärlichen länglichen Zellen; elastische Fibrillen fehlen; in der Tiefe der Intima glattmuskulöse, ringförmig oder schräg angeordnete, 75 μ messende Schichtung; hier wieder Verfettung, besonders entlang der Membrana elastica interna; diese meist gut ausgebildet, in Form einer dicken Haut, nur stellenweise Verwischung durch Aufsplitterung. Media 520 μ dick; Verlaufsrichtung der Muskelfasern wechselnd; mehrfach Längsmuskelbündel; eine besondere

innere Längsschicht aber, wie in kleinen Arterien, nicht nachweisbar. Elastisches und Bindegewebsgerüst etwas verstärkt. Ziemlich oft längliche Kalkstreifen entsprechend den gestreckten elastischen Lamellen. Adventitia von der Media gut abgrenzbar. Hauptstamm der Lungenarterie: Intima 37–55 μ messend, stellenweise geringe Verfettung. Media 1184 μ dick.

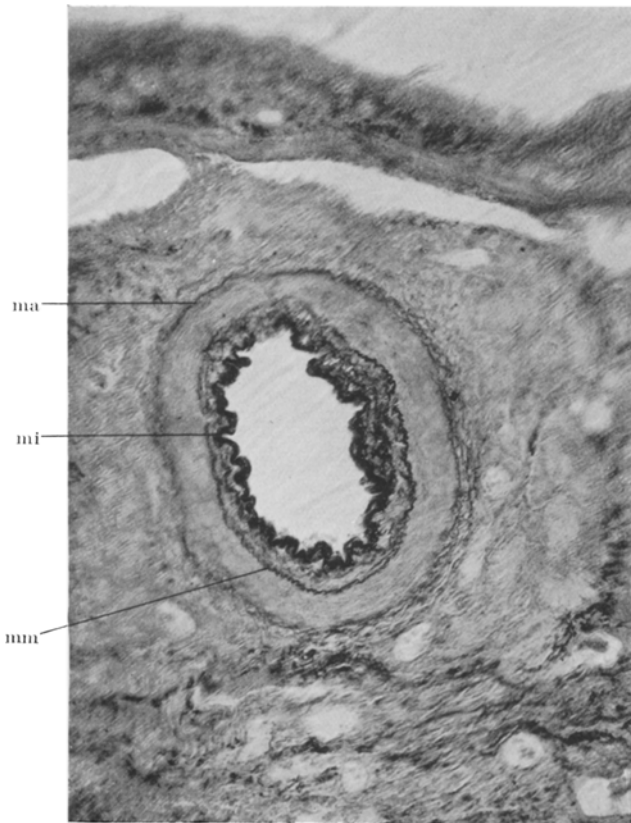


Abb. 8. Lungenarterienast von 400 μ Umfang. Mediahypertrophie (Elasticafärbung). Obj. 16 Apochrom. (ZEISS) Ok. 4. mi, ma, mm innere, äußere, „mittlere“ elastische Membran; zwischen mi und mm innere elastisch-muskulöse Längsschicht der Media; zwischen mm und ma Ringmuskelschicht.

Lungenvenen: große intrapulmonale Äste: innere Haut deutlich verdickt, 18–44 μ messend; darunter in der 111–148 μ dicken Media ziemlich mächtige kreisförmige Muskelbündel, zuweilen zweischichtig angeordnet. Media geht unmerklich in äußere Gefäßhaut über. Hauptstämme: die Wandung auf der intraperikardialen Ausdehnung: Intima 45 μ dick; Mediadicke 230 μ . Media von der Adventitia nicht besonders deutlich abgrenzbar, von muskulös-bindegewebiger Bauart; in inneren Mediaschichten Muskelbündel reichlicher, rings oder schräg verlaufend. — Milz: stark erweiterte, vom Blut gefüllte Sinusse und Trabekelvenen; Hyalinose der kleinen Arterien; breites, verdicktes Kapsel- und Trabekelgewebe. — Leber: venöse Hyperämie mit nur teilweiser herdförmiger Fettinfil-

tration und ohne ausgesprochenen Parenchymschwund. — Schilddrüse: große Follikel mit flacher Epithelauskleidung; Gefäßerweiterung. — Hirnanhang: starkes Hervortreten von basophilen Zellen; mittelgroße Cysten in der Pars intermedia. — Nebennieren, Bauchspeicheldrüse o. B.

So liegt in unserem 1. Falle eine klinisch langdauernde, pathologisch anatomisch voll ausgebildete, aber auffallenderweise ohne ausgleichende Vergrößerung der rechten Herzkammer verlaufende Mitralstenose vor. Im Anschluß an diese haben wir 1. eine riesige Erweiterung des linken Vorhofs mit soeben geschilderten Myokard- und insbesondere Endokardveränderungen, 2. eigentümliche, ausgedehnte Lungenarterienveränderungen. Im Schrifttum kann man nur vereinzelte Hinweise auf solche bemerkenswerten Fälle von außerordentlicher Vergrößerung des linken Vorhofs finden (*I. Owen* und *Fenton*, *G. Müller*, *Minkowski*, *Marchand*, *v. Hansemann*, *Schlagenhauser*, *Kaufmann*, *Ortner*, *Erdheim*, *Schott*, *Goedel*). Aber die genaueren Beschreibungen der Vorhofswandung und die Angaben über das gleichzeitige Verhalten der rechten Kammer, sowie besonders über das der Arterien des kleinen Kreislaufes fehlen fast ganz. Im Falle *Kaufmanns* betrug der Vorhofsumfang 20 (quer): 14 (sagittal) cm. Im Falle *I. Owen* und *Fenton* enthielt der Vorhof 900 ccm, von *G. Müller* 2,5 Liter, von *Minkowski* 3 Liter, *Goedel* 2 Liter und 900 ccm Blut. Die Höhe, Breite, Dicke des linken Vorhofs in unserem Falle (s. oben) lassen sein Fassungsvermögen ungefähr mit 2000 ccm angeben. Außerordentliche Vorhofvergrößerung erklärt *G. Müller* durch eine chronische Myokarditis, *A. Goedel* aber durch eine frühzeitige Querverlagerung des Herzens und einen Einfluß des Blutdruckstoßes (bei Mitralinsuffizienz) auf rechtsseitige am meisten dehnbare Vorhofswandung.

Was zunächst die oben beschriebenen Herzmuskelveränderungen des linken Vorhofs betrifft, so ist zu betonen, daß diese einen starken Grad erreichen, während die Muskulatur der rechten sowie der linken Kammer in scharfem Gegensatz dazu ganz normales Verhalten zeigt. Vor allem ist das linke Vorhofsmyokard durch eine ausgesprochene Kernverschiedenheit der Muskelfasern ausgezeichnet. Geht man auf die Formbesonderheiten der Herzmuskelkerne ein, so ist nach *Albrecht* zwischen verlängerten, stark gefärbten Kernen und blaß gefärbten Plattenkernen als degenerativen und anderen Plattenkernen, nämlich „einfachen Leistenkernen“ als hypertrophischen zu unterscheiden. Die letztgenannte hält *Inada* ebenfalls für degenerative Formen. Die „pathologischen“ Kernformen findet man auch in der Norm (*Aschoff-Tawara*), aber nicht in so großer Menge (*Inada*). *Förster* bringt „anscheinbare“ Formveränderungen der Muskelkerne mit einer Spiralwindung der Kerne bzw. einem Kontraktionszustand der Zellen in Zusammenhang. Die Verschiedenheit der Muskelkerne ist für die hypertrophischen Herzen kennzeichnend (*Lissauer*). Sollen in unserem Falle die groben dicken Muskelfasern mit deutlicher Streifung und hiermit die großen, gut erhaltenen

und färbbaren Kerne auf einen Hypertrophiezustand hinweisen, so können wir dünne, strukturlose, gewellte Fasern mit verklumpten, pyknotischen Kernen und Kernresten diesen kaum zugliedern, vielmehr als degenerativ-atrophisch ansprechen. Schwieriger ist aber die Deutung der vergrößerten Fasern mit schmalen, dunklen Kernen, oder umgekehrt, der verdünnten Muskelfasern mit großen, zwar aber meist verunstalteten Kernen. Wann und wo das hypertrophische Stadium bereits in das regressive übergeht, ist freilich morphologisch mit Genauigkeit schwer zu bestimmen. Dabei bin ich geneigt, die großen sog. Leistenkerne, soviel sie gut färbbar sind, als hypertrophisch (*Albrecht*) anzusehen, da sie sich meist in den entsprechend vergrößerten, ganz erhaltenen Muskelfasern finden. Nach alledem scheinen diese Kern- und Protoplasmaveränderungen der Vorhofsmuskulatur unseres I. Falles für eine langdauernde Hypertrophie, die an einigen Muskelfasern als noch vorhanden und ausgesprochen erscheint, an anderen aber sich schon durch ausgedehnte regressive Veränderungen ablöst, für eine außerordentliche Überlastung des Herzmuskelgewebes des linken Vorhofs, das einer vermehrten Arbeit nachgibt und stellenweise zugrundegeht, zu sprechen. Ein ausgeprägter Bindegewebsreichtum des Vorhofsmyokards ist wohl nicht als Myofibrose (*Dehio*) im Sinne eines Ersatzvorganges, sondern als Teilerscheinung der allgemeinen Hypertrophie der Gesamtwand des linken Vorhofs zu betrachten. Es handelt sich hauptsächlich um eine Verstärkung der schon vorhandenen Bindegewebssepten. Bilder von herdförmigen Schwielen oder Organisierung irgendwelcher nekrotischen Herde sind nicht zu beobachten (s. oben histologischer Befund). Nach Zurücktreten der atrophierenden, verschwindenden Muskelfasern tritt das erhaltengebliebene vergrößerte Bindegewebsgerüst des Vorhofmyokards in den Vordergrund. Diese Erscheinung kann unter Umständen — in anderen Fällen von außerordentlicher Erweiterung des linken Vorhofs — einen stärkeren Grad erreichen. So waren im Falle von *Minkowski* die Wandungen der Vorhöfe membranös. „Es ist kaum anzunehmen, daß die Vorhöfe sich noch kontrahiert hatten.“ Im Falle von *G. Müller* wurde die ganze Vorhofswandung ebenfalls bindegewebig umgewandelt, so daß *M.* von dem Ausfall der Funktion des linken Vorhofs spricht.

Ich gehe zur allgemeinen Besprechung der Endokardveränderungen des linken Vorhofs über. Zuerst über die gefäßlose innere Bindegewebschicht des Endokards. Nach *Königer* und *Nagayo* beteiligt sich diese Schicht am wesentlichsten an den Endokardverdickungen (die sog. „diffuse fibröse Wandendokarditis“). Die Verdickungen des Endokards sind hauptsächlich durch die der inneren Bindegewebschicht bedingt. In Fällen *Nagayos* sah er außer dem eigentlichen Bindegewebe dieser Schicht noch diesem aufsitzende, aus feinen, lockeren Bindegewebsmassen mit schmutzig gefärbten elastischen Bestandteilen und gelb-

braunem Pigment bestehende, „pathologische“ Bindegewebsschicht, und erklärt ihre Entstehung im Sinne eines später als Endokardthrombosklerose aufgefaßten Vorganges. In unseren Präparaten habe ich nicht diese „pathologische“ Schicht gesehen; die ganze innere Schicht hatte überall den gleichen, teils lockeren, teils derberen Bau; mithin soll sie nicht als durch Thrombosklerose entstandene angesehen werden. Im allgemeinen kann man sagen, daß innere Endokardhaut mehr in dünnen, als in dickeren Stellen mit mächtigem Myokard ausgebildet ist, — durchaus entsprechend der ausgleichenden Intimawucherung. Aber auch da, wo nach *Nagayo* das gesamte Endokard eines Vorhofs normalerweise nur in Form einfacher Endothel- und schmaler Bindegewebsschicht vorkommt (der eigentliche Vorhofsteil), ist diese innere Bindegewebsschicht in unserem Falle, wie alle anderen Endokardschichten, gut erkennbar. Die zuerst von *Zahn* beschriebenen, nicht entzündlichen, mechanisch bei Herzklappeninsuffizienzen entstehenden Endokardveränderungen, die sog. Endokardschwielen wurden eingehend von *Herxheimer*, *Schmincke*, *Wilke*, *Sotti*, *Dewitzky*, *Rosenbusch* untersucht. *Herxheimer* betont die Wucherung des Bindegewebes oberhalb der elastischen Fasernlamelle, den kernarmen, derben Charakter desselben, Auffaserung und Einbiegung der elastischen Grenzlamelle. *Dewitzky* unterscheidet Sclerosis endocardii parietalis striata — mit typischem Sitz auf der Scheidewand des linken Ventrikels bedingt durch den direkten Rückstoß des Blutes bei Aorteninsuffizienz und Sclerosis endocardii elastica — von ausschließlich elastischem Bau, die durch diffuse, nicht beständige Lokalisation ausgezeichnet und auf den Einfluß eines allgemeinen erhöhten Blutdruckes zurückzuführen ist. Schon *Nagayo* erwähnt, daß bei alten Personen, besonders bei Aortenfehlern, die Endokardveränderungen sich nur auf die innere Bindegewebsschicht und die elastische Grenzschicht beschränken und daß Hauptveränderung die starke Wucherung der elastischen Fasern ist. Nach *Rosenbusch* ist der Gehalt der Endokardschwielen an elastischen Fasern überaus wechselnd, die Bindegewebswucherungen finden sich zwischen dem Endothel und der elastischen Grenzschicht — oberhalb der letzteren (d. h. sie entsprechen der inneren Bindegewebsschicht von *Königer-Nagayo*). Und so den Untersuchungen dieser Forscher zufolge ist der Sitz der Veränderungen bei sog. Endokardschwielen und -taschen die innere bindegewebige Endokardhaut sowie die elastische Grenzschicht. Wir haben schon früher die Endokardverdickungen bei sog. klappenartigen Endokardtaschen untersucht, und jetzt wurde von neuem diesbezügliches Material zur Untersuchung gezogen mit besonderer Berücksichtigung der genauen Lagebeziehungen der Endokardveränderungen sowie auch der Beteiligung des elastischen und glattmuskulösen Gewebes:

Fall 2. Herz von einem 40jährigen Manne. *Anatomische Diagnose:* *Endocarditis chronica fibrosa cum stenosi ostii venosi sinistri et insufficientia ostii aortalis. Gangraena polycis* (S. 67/26). Im hinteren Teil der Kammerscheidewand 3 subaortal gelegene „Endokardtaschen“. *Histologisch:* umschriebene buckelförmige Verdickung des Endokards, welche nur den oberhalb der elastischen Grenzschicht liegenden Teil betrifft. Elastische Grenzlamelle dick, dem Myokard dicht anliegend, an einer Stelle grob aufgefaserter Muskelschicht fehlt. Die der inneren Bindegewebsschicht entsprechenden, die Erhebung des Endokards bildenden Massen mit länglichen Kernen versehen, färben sich nach *Weigert* etwas diffus bläulich; glatte Muskelzellen, elastische Fasern nicht nachweisbar. Der Grundteil einer der Taschen von der teils durch Bindegewebe ersetzten Herzmuskulatur gebildet.

Fall 3: Herz einer 22jährigen Frau. *Anatomische Diagnose* (S. 73/26): *Endocarditis chronica fibrosa ad valvulam mitralem cum stenosi ostii venosi sinistri.* — Hintere Aortenklappe etwas verdickt und unbeweglich. Dieser entsprechend in der Mitte der Ventrikelscheidewand 2 „Taschen“ angedeutet. Eine dritte ausgeprägt klappenartige Tasche etwas nach vorn. *Histologisch:* dem Myokard angrenzende, größtenteils aufgefaserter elastische Grenzlamelle in der Mitte der Endokardverdickung eingebogen; zwischen ihren Fasern einzelne verstreute glatte Muskelzellen sichtbar. Aus den Endokardschichtungen nur innere Bindegewebsschicht buckelförmig verdickt, aus groben kollagenen Massen und spärlichen ausgezogenen Bindegewebzellen bestehend; zentralwärts in diesen Massen-Gruppen der den glatten Muskelfasern sehr ähnlichen Zellen; elastische Fasern meist peripherwärts, schräg und quer angetroffen; sie bilden an der inneren Oberfläche einer Tasche fast subendothelial gelegene zusammenhängende Haut. In einer der Tasche ebenfalls unter der bindegewebigen Endokardkuppe ein myokardialer Grundteil deutlich.

Fall 4: Das große Herz eines Erwachsenen mit Aorteninsuffizienz (S. 31/26). — Bogenförmige, parallel verlaufende, teils taschenbildende typische Endokardschwielen subaortal sowie auch in der Tiefe der Scheidewand gelegen. *Histologisch:* in der elastischen Grenzschicht starke Auffaserung; unterhalb derselben keine glattmuskulöse Schichtung; im Myokard Atrophie der Muskelfasern, ziemlich starke Bindegewebsvermehrung. Oberhalb der elastischen Grenzschicht erheben sich zungenartig unregelmäßig gebaute Bindegewebsmassen; sie bestehen aus derbem kernarmem Gewebe mit reichlich dicht gereihten groben, gewellten, elastischen Fasern, die teilweise besonders an Enden der Verdickung von der elastischen Grenzschicht ausgehen.

Fall 5: Herz einer 30jährigen Frau. *Anatomische Diagnose:* *Endocarditis chronica ad valvulam mitralem. Hypertrophia cordis.* Hintere und linke Aortenklappen bindegewebig umgewandelt, etwas zur Aortenwand angezogen. In tieferen hinteren Teilen der Kammerscheidewand 2 ausgesprochene, zwischen Muskelleisten befindliche „Taschen“. *Histologisch:* innere Bindegewebsschicht des Endokards nur wenig verdickt, hyalinisiert; mächtige elastische Grenzschicht; ganz vereinzelte glatte Muskelzellen. Äußere Bindegewebsschicht breit, steht mit vermehrtem Bindegewebe der Muskulatur in Zusammenhang. Hier schwierige Herde. Die als Endokardverdickung erscheinenden Gewebsmassen sind fast ausschließlich auf Verbreitung des subendokardialen, hyalinisierten Myokardbindegewebes zurückzuführen. — Dazu kommt auch ein neuer Fall:

Fall 6: Herz eines 16jährigen Mädchen. *Anatomische Diagnose* (S. 24/29): *Endocarditis ulcerosa polyposa aortica. Hypertrophia excentrica cordis totius. Cicatrices endocardii parietalis subaortales.* Unter dem Aortenostium 3 nebeneinanderfolgende „Endokardtaschen“. *Histologisch:* in der Tiefe der Endokardverdickung eine gut ausgeprägte, aus mehreren dicht aneinanderliegenden Fasern bzw. Lamellen bestehende elastische Grenzschicht, die in der Mitte eine Umbiegung zeigt.

Darunter — an den Enden der Verdickung — eine schmale glatte Muskelschicht, die übrigens in der Mitte ganz fehlt. Äußere Bindegewebsschicht des Endokards ziemlich verbreitert, mit groben elastischen Fasern. Elastische Schicht stellenweise unterbrochen, und gerade eben hier im Myokard eine die Muskelfasern ersetzende Bindegewebswucherung. Oberhalb der elastischen Grenzschiicht — derbes, an feinen elastischen Fasern reiches, die eigentliche Endokardverdickung bildendes Bindegewebe. Auch gröbere elastische Fasern dringen aus der elastischen Grenzschiicht in diese Verdickung ein, wo sie sich stark aufsplintern. In dieser schwieligen verdickten inneren Endokardschiicht zwischen den Bindegewebsfasern hier und da schmale Bündel von den wie glatte Muskelfasern aussehenden Zellen zerstreut.

So geht aus der histologischen Untersuchung dieser Endokardschielen bzw. Endokardtaschen hervor, daß die Endokardverdickungen hier auf Kosten der inneren Bindegewebsschiicht zurückzuführen sind (vgl. *Herxheimer, Dewitzky, Rosenbusch*). Die Beteiligung von elastischem Gewebe ist wechselnd (vgl. *Rosenbusch*) und nicht charakteristisch. Von der Beteiligung irgendwelcher bedeutenden Menge der glatten Muskelzellen ist gar nicht zu reden. Fast in allen Fällen kann man auch subendokardial — im Herzmuskel — Atrophie und Schwund der Muskelfasern mit schwieliger Bindegewebswucherung bemerken. Einige, außerhalb der Pars glabra in dem trabekulären Anteil der Kammerscheidewand gelegene Endokardtaschen sind als wenigstens teilweise durch fibröse Umwandlung der hier ursprünglich befindlichen Muskelleisten bzw. „Muskeltaschen“ entstandene anzusehen (*Sotti, Eliaschewitsch*). — Wenn nun die Wucherung der inneren Bindegewebsschiicht des Vorhofsendokards in unserem I. Falle nach ihrer Entstehung (erhöhter Blutdruck) und diffuser Lokalisation mehr der Sclerosis endocardii elastica von *Dewitzky* nahe kommt, ist sie aber nicht aus dem elastischen, sondern aus dem leimgebenden Gewebe zusammengesetzt. Andererseits ist sie von lockerer Bauart, als umschriebene Endokardschielen, und zeigt nirgends grobe Hyalinisierungserscheinungen. Am meisten ähnelt diese verbreitete innere Bindegewebsschiicht des Endokards der rein bindegewebigen Schicht einer Gefäßintima im Zustande einer Auflockerung und Verquellung. — Es ist folglich sofort zu betonen, daß der Begriff der unter verschiedenen Namen — Endokardschielen (*Zahn, Herxheimer* u. a.), Endokardflecken (*Dewitzky*), mechanische Endokardveränderungen (*Rosenbusch*) und andere — beschriebenen Verdickungen des parietalen Endocards keineswegs mit den hier, in unserem Falle von außerordentlicher Vorhofserweiterung, zu besprechenden Veränderungen vollkommen zusammenfällt. In unserem I. Falle handelt es sich um eine diffuse Verdickung, die nicht allein die innere Bindegewebsschiicht, sondern auch die sämtlichen übrigen Endokardschiichten des linken Vorhofs betrifft, vor allem die Schicht der glatten Muskelfasern, die sich stellenweise am wesentlichsten an der Verbreitung des Endokards beteiligt (s. oben histologischer Befund bei Fall 1).

Nagayo teilt folgende Angaben über diese Muskelschicht mit: seit 2. Monat merkliche, mit zunehmendem Alter an Dicke zunehmende

Muskelschicht ist proportionell mit anderen Endokardschichten, nicht mit dem Myokard entwickelt und besonders deutlich an glatten Herzabschnitten, d. h. an der Pars glabra der Kammerscheidewand und dem Sinusteil der Vorhöfe. Auch *Schweigger-Seidel*, wie später *Mönckeberg* nahmen das stärkste Auftreten der glatten Muskelzellen an dem oberen Teile der Aortenausflußbahn an. In dem in Rede stehenden I. Falle tritt eine glatte Muskelschicht, wie auch die sie immer begleitende elastische Grenzschiebt in der ganzen Ausdehnung des linken Vorhofs sehr mächtig auf. Einen besonderen Parallelismus zwischen der Dicke anderer Endokardteile und der der Muskelschicht habe ich nicht beobachtet. Eher — im Gegenteil — fand sich stellenweise bei weitester Muskellage eine dünnere als sonst innere Bindegewebsschicht, und umgekehrt. An einigen Stellen verdankte die ganze Verdickung des Endokards ihre Entstehung fast ausschließlich einer mächtigen Muskelschicht (s. oben). Dies fällt besonders beim Vergleich mit dem in der Arbeit *Nagayos* abgebildeten verdickten Vorhofsendokard, in welchem gerade eben die Muskelschicht als ziemlich dünn erscheint, ins Auge. Dasselbe findet auch bei einigen sonstigen von mir untersuchten Fällen von Mitralistenose statt (s. unten). — Da das Gebiet der Ausbreitung glatter Muskelbündel an der Scheidewand der linken Kammer dem des Reizleitungssystems entspricht, so soll nach *Nagayo* ihr Tonus die schädigenden für dieses System starken Schiebungen und Zerrungen, denen das Endokard ausgesetzt ist, regeln. Diese spezielle von *Nagayo* angenommene defensive Bedeutung der auf einer bestimmten Weise verteilten glatten Muskelbündel des Kammerendokards kommt für die zusammenhängende, diffus verbreitete endokardiale Vorhofsmuskellage unseres I. Falles nicht in Betracht. Breite, ungeachtet der ungewöhnlichen Vorhofserweiterung bzw. entsprechenden Wandverdünnung deutlich hypertrophische glatte Muskelschicht des linken Vorhofs, über deren Auftreten wir bei gewöhnlichen Endokardschwielen, sowie bei mehr diffusen Endokardflecken und bei sonstigen Verdickungen entzündlichen oder thrombosklerotischen Ursprungs keine Angaben finden konnten (nur *Nagayo* erwähnt, daß in einem seiner Fälle — Herz a — die Muskelschicht des linken Kammerendokards „ziemlich hypertrophisch“ war), und deren mehr oder minder mächtige Entwicklung auch in unseren Fällen von Endokardschwielen, wie bemerkt, nicht beobachtet wurde, — spricht ohne weiteres für eine große, ihr zukommende funktionelle Rolle im Sinne einer Beteiligung an der Gesamtarbeit des linken Vorhofs. Es ist schwer, eine funktionelle Bedeutung dem stellenweise sehr verdünnten Vorhofsmuskard zuzugeben und gleichzeitig diese der nebenliegenden verdickten Schicht von glatten Muskelfasern abzusprechen. Nach allen diesen Erörterungen ergibt sich, daß das Zustandekommen verdickter endokardialer Muskelschicht insbesondere an Stellen mit atrophischem oder ganz fehlendem Myokard des linken Vorhofs bei gleichzeitiger Abwesenheit irgendwelcher

Anzeichen einer Hypertrophie der rechten Kammer im Sinne einer funktionellen Hypertrophie zu deuten ist, die zum Ausgleich der hier vorhandenen Mitralsstenose dient. Es soll aber auch in Erwägung gezogen werden, ob hier nicht eine Entwicklungsanomalie, nämlich eine übermäßige Anlage von glatten Muskelzellen oder eine ungenügende Differenzierung der Wandung des linken Vorhofs bzw. des Vorhofsmuskels vorliege. An der 13. Pathologentagung (1909) im Anschluß an die Demonstration von *Marchand* („mehrere Fälle von ungewöhnlicher Ausdehnung des linken Vorhofs bei Stenose und Insuffizienz der Valv. mitralis“) berichtet doch *v. Hansemann* über eine starke Erweiterung des linken Vorhofs ohne Klappenfehler, bei der „die Muskulatur außerordentlich dünn, wahrscheinlich auf *angeborener* Basis“ ist. Aus dem Bericht über diese bemerkenswerte Demonstration wie auch über die nachfolgenden Bemerkungen in der Aussprache (*v. Hansemann, Schlagenhauer* u. a.) konnte ich leider nichts betreffs der Bauart von Vorhofswandungen entsprechender Fälle entnehmen.

Im Jahre 1925 veröffentlichte ich einen Fall von Mißbildung der Tricuspidalis, bei dem es sich um eine Entwicklungshemmung des Einstromungsteiles der rechten Kammer handelte, und der mit den von *Ebstein, Marxsen, Mac-Callum, Geipel, Heigel* und später von *Arnstein* beschriebenen fast vollkommen übereinstimmt. Ich gestatte mir, einige Angaben über dies Herz kurz anzuführen:

Fall 7: Herz eines 35jährigen Mannes; Gewicht 400 g; Vergrößerung fast ausschließlich auf Kosten der rechten Hälfte. Umfang des Ostium venosum dextrum 16 cm. Verhalten der Tricuspidalis durchweg ungewöhnlich. Die Vorhofshöhle setzt sich in die rechte Kammerhöhle, ohne sich von dieser am Orte des Annulus fibrosus abzutrennen. Der hintere große Tricuspidaliszipfel liegt fast auf seiner ganzen Ausdehnung der hinteren Kammerwandung nicht losgehend dicht an. Darum innere, sonst mit Trabekeln versehene Oberfläche der hinteren Ventrikelwand ohne jedes Relief, mit einer glatten endokardialen, nach oben in das Vorhofsendokard übergehenden Bedeckung. Medialer Zipfel zeigt im allgemeinen ähnliche Verhältnisse zur Kammerscheidewand. Medialwärts aber trennt er sich von dieser ab und läßt zwischen ihm und vorderem Zipfel eine Spalte vorkommen, die als Eingang zu dem Conus arteriosus dient. Muskelgruppe entsprechend dem vorderen Papillarmuskel schlecht entwickelt, hinterer und medialer Papillarmuskel fehlen ganz wegen des völligen Anliegens der Zipfel an der Kammerwand.

Dieser Fall wurde als tiefe Hemmungsmißbildung des rechten Herzens bzw. der Tricuspidalis angesprochen, die nicht nur als fehlende Rückbildung und ungenügende Weiterentwicklung des ursprünglichen Endothelrohres (s. *Geipel*) zu halten war, sondern (wie auch später und unabhängig von mir *Arnstein* annahm) auch die Herzmuskulatur betraf. Der Erfolg der mikroskopischen Untersuchung, zu der jetzt die neu ausgeschnittenen Stücke der Kammer- und Vorhofswandung des rechten Herzens, um speziell das Verhalten der glatten Muskulatur des Endokards zu verfolgen, gelangten, war folgender:

Wandung des rechten Vorhofs: Endokard größtenteils nur 15–35 μ dick, mit spärlichen einzelnen Muskelzellen oder einer dünnen glatten Muskellage ausgestattet; darunter 110 μ messendes Myokard. Nur im Sinusteil des Vorhofs besonders auf einer kurzen Ausdehnung unterhalb der Valvula Eustachii Endokard dicker: unter der 26 μ messenden inneren Bindegewebsschicht eine 110 μ dicke Schicht von glatten Muskelfasern und dünne äußere Bindegewebshaut. Myokard hier ebenfalls mächtiger, 455 μ dick. Epikardiales Bindegewebe breit, derb. — Hintere Wandung der rechten Kammer an ihrem glatten mißbildeten Abschnitte, d. h. oberhalb der Ansatzstelle des hinteren Segels: subepikardiales Fettgewebe macht einen durchaus größten Teil der Wanddicke aus; Myokard außerordentlich dünn (118 μ), besteht in querer Richtung nur aus 3–5 schmalen Muskelbändern; 92 μ dickes Endokard nur von Endothelschicht und wenig Bindegewebe gebildet: sehr spärlich und ganz vereinzelt Zellen, welche nach färberischem Verhalten als Muskelzellen angesprochen werden können. Hintere rechte Kammerwandung unter der Ansatzlinie der Tricuspidalis, d. h. in der Nähe der Kammerspitze: Endokard 44 μ , Myokard etwa 3,0 mm, Epikard durchschnittlich 0,7 mm dick. Auch hier im Endokard von glatten Muskelzellen so gut wie gar nichts zu bemerken.

So kann in diesem Falle von ausgeprägter Hemmungsmißbildung des Herzens, von Dickenzunahme der Endokardmuskelschicht insbesondere an entsprechenden mißbildeten, d. h. glatten Wandabschnitten der rechten Ventrikelwand keine Rede sein. Dieser Fall weist nach, daß eine ungenügende Differenzierung der Herzmuskulatur mit Vorkommen einer überschüssigen glattnuskulösen Endokardschicht notwendigerweise nicht verbunden ist.

Um sich der Lösung der Frage nach dem Auftreten des vermehrten glatten Muskelgewebes im Endokard zu nähern, wurden auch andere Fälle von Erweiterung des linken Vorhofs bei Mitralfehlern mit mehr oder minder stark ausgesprochener diffuser „Endokardfibrose“ untersucht:

Fall 8: Sammlungspräparat Nr. 49 (*Endocarditis chr. fibrosa ad valvulam mitralem cum stenosi ostii venosi sin.*) Herz eines Erwachsenen. Hypertrophie der rechten Kammer. Nicht besonders erweiterter linker Vorhof mit überall verdicktem weißem Endokard. *Histologisch:* Endokard des linken Vorhofs 636 μ dick, und nämlich innere Bindegewebsschicht 74 μ , mittlere elastisch-bindegewebige Schicht 259 μ (!), Muskelschicht 192 μ , äußere Bindegewebsschicht 111 μ . Die ein Drittel der Endokarddicke bildende glatte Muskelhaut besteht aus einzelnen Bündeln mit reichlichem zwischenliegendem Bindegewebe. Innere Haut derbfaserig. Mittlere Endokardschicht besonders dick, in innersten Teilen zur einen elastischen Haut verdichtet. Einzelne Endokardschichten stellenweise nicht ganz gut voneinander abgrenzbar. Myokard: Hypertrophie. Bindegewebsvermehrung. Epikard: in den Ganglienzellen Degenerationserscheinungen, Vermehrung der Kapselzellen.

Fall 9: Sammlungspräparat Nr. 52 (*Endocarditis chr. fibr. ad valv. mitralem c. stenosi et insufficientia ostii venosi sin. Hypertrophia cordis totius*). Stark erweiterter linker Vorhof mit ausgeprägter Endokardverdickung. *Histologisch:* Endokarddicke 518 μ . Eine Hälfte dieser bildet Schicht von glatten Muskelzellen (248 μ), die aus dicht gepackten Bündeln besteht. Nicht deutlich abgrenzbare innere Bindegewebsschicht und mittlere elastisch-bindegewebige Schicht locker gebaut, insgesamt 110 μ dick; in der inneren Schicht einzelne glatte Muskelzellen. Äußere Bindegewebshaut beträgt 148 μ Dicke. Im Myokard: Vergrößerung der Muskelfasern. Bindegewebsvermehrung.

Fall 10: Sammlungspräparat Nr. 53 (*Endocarditis chr. fibr. ad valv. mitralem c. stenosi et insufficientia ostii ven. sin. Hypertrophia cordis totius*). Ein übergroßes Herz mit starker Erweiterung aller Höhlen, vor allem der des linken Vorhofs. Vorhofsendokard links besonders dick, weiß. *Histologisch:* Endokarddicke des linken Vorhofs mißt durchschnittlich 558 μ . Verbreiterung fast ausschließlich durch Dickenzunahme der 288—381 μ ausmachenden glatten Muskelschicht bedingt, die an Dicke stellenweise das verdünnte, 277 μ messende Myokard überwiegt und als eine dicht gebündelte Muskelhaut auftritt. Innere Bindegewebsschicht 30—50 μ dick; an einigen Stellen auch mittlere Endokardschicht breit, von der ersteren wegen des Reichtums an elastischem Gewebe unterscheidbar.

Fall 11: Herz gehört einem 21jährigen Manne. *Anatomische Diagnose* (S. 3/26): *Periarteriitis nodosa. Endocarditis chronica mitralis. Stenosis ostii venosi sin. Hypertrophia et dilatatio cordis, praecipue atrii sinistri et ventriculi dextri. Mikroskopisch:* Wandung des linken Vorhofs: Endokard beträgt durchschnittlich 444 μ Dicke; mehr als die Hälfte dieser bildet muskelhaltige Schicht (203—296 μ), die aus schräg, quer und längs getroffenen Muskelfasern besteht. Innere Bindegewebsschicht nicht verdickt. In mittlerer elastisch-bindegebewiger Schicht reichliche glatte Muskelzellen; dadurch erscheint sie als elastisch-muskulöse Haut. Diese beiden Schichten insgesamt 74 μ dick. In 2,2 mm dickem Myokard reichliche große Leistenkerne. Bindegewebsgerüst des Myokards etwas verstärkt.

Fall 12: Herz eines 30jährigen Mannes. *Anatomische Diagnose* (S. 14/27): *Endocarditis fibrosa et recurrens totalis cum stenosi et insufficientia ostii venosi utriusque et insufficientia ostii arteriosi utriusque. Hypertrophia cordis totius permagna. Mikroskopisch:* Linkes Vorhofsendokard: innere Bindegewebsschicht — aus einfacher Endothellage mit unbedeutender Menge von Bindegewebe (20—40 μ dick); darunter mächtige 259 μ messende Haut der glatten Muskelfasern mit 2—4 einzelnen Muskelschichtungen ausgestattet. Äußere Bindegewebsschicht meist 74 μ dick, auf hinterer Vorhofswandung viel dicker (222 μ) mit erweiterten Gefäßen und kleinzelligen Herden. Myokard: Muskelfasern hypertrophisch; Muskelkerne groß, plump; Bindegewebsreichtum.

Zum Vergleich mit diesen Fällen kommt z. B. ein Fall mit erweiterten Herzhöhlen, bei welchem ungeachtet der deutlichen Zunahme der Gesamtdicke des linken Vorhofsendokards glatte Muskelschicht desselben absolut und im Verhältnis mit übrigen Endokardschichten nicht bemerklich verdickt auftritt. Dabei kein Mitralfehler.

Fall 13: Herz eines 55jährigen Mannes. *Anatomische Diagnose* (S. 6/29): *Emphysema chronicum pulmonis utriusque. Atherosclerosis gravis aortae et arteriarum coronarum. Sclerosis myocardi. Hypertrophia cordis totius permagna. — Fibröse Umwandlung der Papillarmuskel links. Überall weißliche Verdickung des Endokards einschließlich des der linken Vorkammer. Erweiterung aller Herzhöhlen. Mikroskopisch:* Wandung des linken Vorhofs: äußere Bindegewebsschicht 75—110 μ dick. Die 148—185 μ dicke glatte Muskelschicht bald mehr dicht gebündelt, bald sehr reich an Bindegewebe, durch das einzelne Muskelbündel geschieden. Darüber stellen innere Haut und mittlere elastisch-bindegebewige Schicht insgesamt ein 260—500 μ breites, teils grobfaseriges, teils aus dünneren kollagenen Fasern zusammengesetztes Gewebe mit spärlichen Zellen dar, unter welchen einzelne möglicherweise als Muskelzellen angesehen werden können. Myokard: ausgedehnte schwielige, die Muskelfasern ersetzende Bindegewebswucherung mit Gefäßerweiterung und kleinzelliger Infiltration.

So stellt die histologische Untersuchung dieser Fälle eine beträchtliche Beteiligung der glatten Muskulatur an einschlägigen Endokardver-

dickungen der linken Vorkammer fest. Es entpuppten sich diese „Endokardfibrosen“ wenigstens in einigen Fällen von Mitralfehlern als nicht fibrös, vielmehr als vorwiegend oder fast ausschließlich „muskulös“ gebaute Verdickungen (z. B. besonders Fall 10; gerade eben auch hier, wie in unserem I. Falle, kommt glatte Muskelschicht des linken Vorhofs-
endokards dem Myokard an Dicke gleich). Dabei werden die glatten Muskelzellen nicht nur in der eigentlichen Muskelschicht des Endokards, sondern manchmal auch in der elastisch-bindegewebigen Haut oder — oberhalb der elastischen Grenzschrift — in der inneren Bindegewebsschicht beobachtet. In unserem I. Falle finden sie sich, wie bemerkt, in der Tiefe der letzteren ähnlich der elastisch-muskulösen Längsschicht einer Aortenintima. Man dürfte sich vorstellen, daß sie ihren Ursprung hier den gewöhnlichen Bindegewebszellen verdanken. Über die Entstehung der glatten Muskelzellen aus Fibrocyten berichten eingehend *Zimmermann*, *Werthemann*, und speziell im Endokard *Benninghoff*.

Nun zurück zu unserem I. Falle. Die Bindegewebszüge, die sich zwischen einzelnen Muskelbündeln bzw. -schichtungen einschieben, stören nicht den allgemeinen regelmäßigen Aufbau der endokardialen Muskelschicht. Die glatten Muskelzellen werden nirgends atrophisch, degeneriert, wie dies in der Nähe liegenden Myokard vorkommt. Es erscheint daher die Annahme nicht unwahrscheinlich, daß das höher entwickelte spezifische Myokardgewebe nach dem vorhergehenden Hypertrophiezustand eher rückschrittlichen Vorgängen anheimfällt, als weniger differenzierte und desto widerstandsfähigere glatte Muskulatur des Endokards. Man kann auch denken, daß erhöhter Blutdruck bei Mitralstenose früher das Myokard des Vorhofes und erst später — nach Schwächung desselben — die glatten Muskelzellen zur Hypertrophie bringt. Das Bindegewebe der endokardialen Muskelschicht und die äußere Bindegewebsschicht nehmen an der Gesamthypertrophie des Vorhofs-
endokards einen merklichen Teil ein. Außer der eigentlichen elastischen Haut, tritt das elastische Gerüst der Muskel- und äußeren Bindegewebsschicht des Endokards, gleichwie in einer Gefäßwandung regelmäßig lamellär angeordnet und dabei viel stärker als im benachbarten Myokard auf. Dies vermittelt offenbar die Verstärkung der Vorhofswandung und bekundet eine elektiv-vermehrte Leistung dieser Endokardschichten.

Was zuletzt das seitliche Endokard im ganzen unseres I. Falles anbelangt, so kann folglich eine diffuse Endokardverdickung des linken Vorhofes wegen ihres regelmäßigen und entwickelten Aufbaues, wegen der Teilnahme aller Endokardschichten an dieser Verdickung mit den Endokardschwielen und Endokardthrombosklerosen keinesfalls in eine Reihe gestellt werden. Auch ist sie von den entzündlich-fibrösen Endokardveränderungen oder von vom Myokard selbst ausgehenden Bindegewebswucherungen, d. h. bindegewebigen Entartungen der innersten sub-

endokardial gelegenen Myokardschichten scharf zu trennen. Man soll diese wie „Endokardfibrose“ aussehende Erscheinung als einen rein funktionell-hypertrophischen Vorgang bezeichnen, der sich in der ganzen Dicke des Vorhofsendokards abspielt. Eine funktionelle Bedeutung des Endokards im Sinne einer ersetzenden Vergrößerung bei Schwächung der Herzmuskulatur wurde schon von *Königer* angenommen. In dem in Rede stehenden 1. Falle kommt sie, wie bemerkt, da, wo die Myokardbestandteile zugrundegegangen sind, besonders deutlich zutage. Abgesehen von mehr passiver Funktion des mächtigen elastisch-kollagenen Stützgerüsts der Vorhofswand springt hier die Rolle der hypertrophischen glatten Endokardmuskulatur, als eines einzig aktiven Teiles der ganzen Wandung, besonders hervor.

Ich bin mit *Nagayo* völlig einverstanden, wenn er (wie schon früher *Luschka*, *Schweigger-Seidel*) nicht nur die Intima der Gefäße, sondern die gesamte Gefäßwandung mit dem Endokard des Herzens an die Seite stellt. Auch *W. Koch* und *Favaro* vertreten einen ähnlichen Standpunkt. Und wirklich, wie wiederholt oben betont, sind die innere Bindegewebsschicht, Muskel- und äußere Bindegewebsschicht des Endokards strukturell den betreffenden Schichten der Gefäßwand-Intima, Media, Adventitia sehr nahestehend. Meine Befunde gestatten sogar weiter zu gehen und die Anfänge von Ausbildung eines der elastisch-muskulösen Längsschicht der Aortenintima entsprechenden Anteiles an einigen Stellen der inneren Endokardschicht festzustellen. Merkwürdigerweise gerade eben hier — in der Tiefe der inneren Bindegewebsschicht des Vorhofsendokards kommt es — ganz entsprechend den Anfangsstadien der Atherosklerose von großen Arterien — zur Ablagerung von Lipoiden (s. oben histologischer Befund bei Fall 1). — Nach *Mönckeberg*, *Aschoff* und *Tawara*, *Nagayo* besteht keine Verbindung zwischen den glatten Muskelfasern der linken Kammer und der Aorta, ebenso wie zwischen denen der Vorhofs- und Kammerwand. Dies gilt nach *Seipp* auch für elastische Bestandteile der Aorta und Pulmonalis einerseits und des Endokards andererseits. Etwas anders mit den Venen. *W. Koch* gibt an, daß „die Cava nichts anders als eine Verlängerung des Endokardschlauches, der ja bekanntlich gleichfalls spärliche glatte Muskelfasern enthält“, ist. Darum ist es bei Beurteilung der Deutung glatter Muskulatur des linken Vorhofs von Wert, solche Verbindungsverhältnisse zwischen dem Vorhof und den Vv. pulmonales an den Einmündungsstellen der letzteren zu untersuchen. Ich wählte zur Untersuchung wie normale Fälle, so auch solche von ausgeprägter Endokardverdickung, und meine Befunde stimmen vor allem mit der Ansicht von *Favaro*, der zufolge nicht nur die Intima, sondern auch die Media einer Pulmonalvene sich in das Endokard des linken Vorhofs fortsetzt. Dabei besonders beim Endokard mit gut ausgebildeten, deutlich abtrennbaren Einzelschichten (Fälle 1, 8, 9, 10) konnte man sogar einen unmittel-

baren Übergang der Intima in die innere Bindegewebsschicht des Endokards, der Membrana elastica interna — in die elastische Grenzschicht, der Media — in die glatte Muskelschicht und der Adventitia — in die äußere Bindegewebsschicht mit Genauigkeit verfolgen. Es verschmälert sich die verdickte innere Endokardhaut und geht in dünne Venenintima über. An Stelle des Überganges selber kann man wieder eine Verdickung der inneren Bindegewebsschicht des Endokards bzw. der Intima der Pulmonalvene bemerken. Die an den Venenmündungen

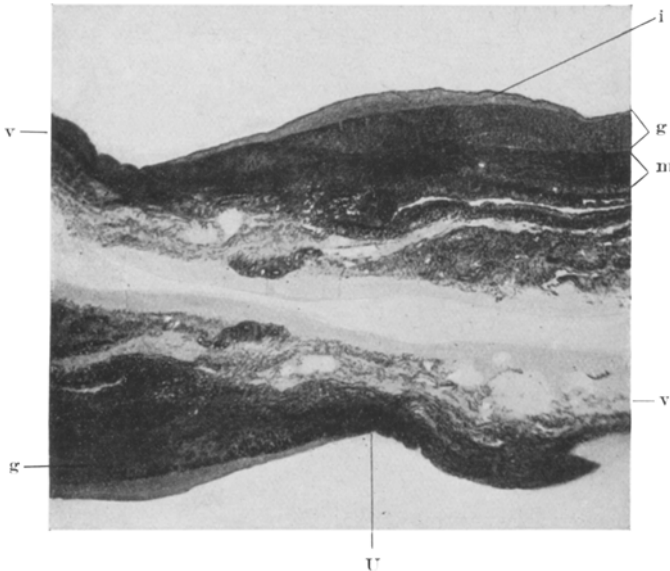


Abb. 9. Übergangsstelle der Wandung des linken Vorhofs in eine Lungenvene. m Myokard; g glatte Muskelschicht des Endokards; i innere Bindegewebsschicht des Endokards; v Lungenvene; U Übergangsstelle der glatten Muskelschicht in die Venenmedia.

besonders mächtig entwickelte glatte Muskelschicht, welche hier meist einen größten Teil des Endokards ausmacht, setzt sich unmittelbar — unter allmählicher Verschmälerung, eventuell Veränderung der Verlaufsrichtung der Muskelbündel und stärkerem Hinzutreten des Bindegewebes in die muskulös-bindegewebig gebaute Media einer Lungenvene fort. Gleichfalls erweist sich die äußere Bindegewebsschicht des Endokards mit der Adventitia der Vene unmittelbar verbunden (s. Abb. 9). In Venenadventitia sind auf einiger Ausdehnung verstreute Bündel von Herzmuskulatur auffindbar (vgl. *Stieda*).

Wie sonst bei Mitralstenose, so liegt auch im Fall I eine Pulmonalsklerose mit schon makroskopisch sichtbaren gelben Flecken der Intima vor. Bei Mitralfehlern und durch Blutdruckerhöhung entstandener

Pulmonalsklerose erwies sich gewöhnlich die Media der Lungenschlagadern als fast unverändert: die Veränderungen beschränken sich auf ihre Kittsubstanz (*Torhorst*). Auch *Ljungdahl*, dem wir eine der ausführlichsten Arbeiten in diesem Gebiete verdanken, gibt an, daß die Mediaveränderungen bei Mitralfehlern bzw. Pulmonalsklerose „meist nur undeutlich oder gar nicht zum Vorschein kommen“. Zwar gibt er die Dickenzunahme von 1,088 mm bis zu 1,200—1,44 mm für die Media des Hauptstammes der Lungenarterie an; über die Mediaverdickung der kleinen Arterien aber finden wir bei ihm keine Angaben, während die bedeutenden Intimawucherungen sogar in kleinsten Arterien von ihm beobachtet wurden. In unseren Präparaten zeigen die Wandungen kleinster (vom 180 μ Durchmesser) Lungenarterien eine starke Dickenzunahme, die ausschließlich auf Kosten der Media erfolgt, während die Intima nur einfache Endothellage darbietet (s. oben histologischer Befund bei Fall 1). Nach *Chelchowski*, *Tugendreich*, *Ljungdahl* gehören die Arterien des kleinen Kreislaufes im allgemeinen denen von elastischem Typus an. Diese kleinsten Schlagadern sind aber oft nur mit der Lamina elastica interna und externa versehen und kommen eher den peripheren muskulösen Arterien des großen Kreislaufs gleich, deren Media sich gerade in Hypertoniefällen verdickt. Es ergibt sich, daß unter Umständen die gleiche Ursache — erhöhter Blutdruck — auch im kleinen Kreislaufe zur ausgesprochenen Hypertrophie der aktiven muskulösen Gefäßwandbestandteile führen kann. In sonstigen von mir untersuchten Fällen von Mitralfehlern habe ich ähnliches nicht gesehen, wenigstens in so ausgeprägter Form. Übrigens heben *Miura*, *Lénart*, *Moscowitz* eine Hypertrophie der Muscularis von Lungenarterien bei Mitralfehlern hervor.

Ehlers beschreibt — nur für große Hilusstämme der Lungenschlagader — eine innere Längsschicht der Media, die er als Analogon der elastisch-muskulösen Schicht der Aortenintima ansieht. *Jores* erwähnt, daß er bei Kaninchen eine dicke elastisch-muskulöse, zwischen zwei Blättern der Lamina elastica interna gelagerte Intimaschicht in den kleinsten Lungenarterien sah. Meines Erachtens könnte man sie vielleicht der Media zuzählen. Nach *Torhorst* fehlt (beim Menschen) eine besondere Längsschicht in den kleinen Lungenschlagadern. Auch *Ljungdahl* weist darauf hin, daß die Media der kleineren Äste der Lungenarterie aus kreisförmigen muskulös-elastischen Systemen besteht und daß dabei bei Mitralfehlern eine innere Lage der Media in den Hauptästen oft sehr deutlich entwickelt ist. In unserem 1. Falle kommt es zur außerordentlichen Hypertrophie gerade dieser elastisch-muskulösen Längsschicht der Media und nämlich in kleineren Arterien (von 280 μ Durchmesser); hier überwiegt sie, wie oben bemerkt, mitunter um Mehrfaches die äußere Ringfaserschicht der Gefäßmuskulatur.

In der Media dieser kleinen Gefäße kommt außerdem, wie oben angeführt, ein bemerkenswerter Vorgang zum Vorschein, der dem

Begriffe einer „Mediafibrose“ (*Schmiedl*) oder einer fibrösen Umwandlung der Arterienmuskulatur (*Staemmler*) am besten zugeordnet werden muß. In diesem Vorgang unterscheidet *Staemmler* zwei Stadien: 1. ein rein hyperplastisches — mit diffuser Wucherung des Bindegewebes und 2. ein degeneratives Stadium mit nachfolgender herdförmiger Schwielenbildung und eventuell Zerfall der elastischen Fasern. In unserem Falle, außer dem mehr diffusen Auftreten des Bindegewebes ringsherum, außerhalb der Membrana elastica int., sind öfters auch solche mehr dem 2. Stadium *Staemmlers* gleichkommende herdförmige Ersatzercheinungen seitens des kollagenen Gewebes an den kleinen Lungenarterien zu beobachten. Dabei weist *Staemmler* darauf hin, daß die kleineren Organarterien im allgemeinen fast völlig unverändert bleiben und nur die Media großer Gefäße einer solchen bindegewebigen Umwandlung anheimfällt. Eine ausgedehnte, als Systemerkrankung auftretende fibröse Entartung der Media der kleinen Arterien und in kleinem Kreisläufe, wie in vorliegendem Falle, scheint noch nicht beschrieben zu sein. Ja sogar — übrigens in bezug auf die großen Lungenarterienäste — fehlt es nicht an ganz entgegengesetzten Angaben (*Torhorst*, *Ljungdahl*). Nur *Ehlers* gibt an, daß in einem seiner Fälle (gerade eben Mitralstenose!) eine bindegewebige Umwandlung der Längsschicht vorkam, und nicht in den kleinen, sondern in den großen Lungenarterienästen (Hilusstämmen), die allein von ihm untersucht wurden. Diese Mediafibrose traf sich in unserem Falle in Arterien von etwa 200—300 μ Durchmesser und nicht in den kleinsten bzw. Arteriolen. Darum handelte es sich nicht um einen der eingehend von *Fahr* und *Herxheimer* untersuchten Arteriolsklerose der Milz-, Nieren- und Pankreasgefäße nahestehenden Vorgang. Nach *Herxheimer*, *Roth* zeigen die Lungen nie die Erscheinungen der Arteriolsklerose. — Da Mediafibrose in sonstigen Arterien unseres Falles fehlt, und dabei die Bedingungen zur Ausbildung der Mediaveränderungen im Gebiete des Lungenschlagadersystems vorhanden sind (erhöhte funktionelle Inanspruchnahme desselben bei Mitralisstenose), so soll man die oben beschriebenen fibrösen Veränderungen der kleinen Lungenarterien nicht als Spätzustand einer infektiös-toxischen Schädigung der Gefäßwandung (*Wiesel-Wiesner*) ansprechen, sondern als mechanisch bedingt erachten. *Staemmler* sieht die bindegewebige Entartung der Arterienmuskulatur im allgemeinen als durch physikalisch-mechanische Schädigungen verursachte an. Das Befallensein gerade eben der kleineren Lungengefäße erklärt sich zwanglos durch den Umstand, daß die größeren, dem elastischen Typus angehörend, mehr auf Spannung eingestellt sind als jene. Das Gebiet der Membrana elastica interna ist den mechanischen Einwirkungen besonders ausgesetzt (*Jores*) und erscheint darum als Locus minoris resistentiae der Gefäßwandung. Von hier aus, in tieferen Teilen der Intima nehmen die atheromatösen Veränderungen ihren Anfang. Bei Periarteriitis nodosa

pflegen allerfrüheste akute Entzündungserscheinungen sich vor allem auf beiden Seiten der Membrana elastica int. zu lokalisieren (*Gruber, Fishberg*). Darum ist es nicht zu verwundern, daß Bindegewebsvermehrung in unserem Falle gerade an diesen besonders geschädigten Stellen der Media, unter der Lamina elastica int. stattfindet. Auf große Bedeutung bzw. die Gefäßwandung störende Wirkung der Längsspannungen wurde schon lange und mehrfach hingewiesen (*Fuchs, Thoma, Aschoff, Ranke, Kerner, Staemmler* u. a.). Diese nehmen am stärksten die Längsstrukturen der Gefäßwandung in Anspruch und bringen sie zur Hypertrophie bzw. Ausbildung und später zur Abnutzung. Daher entwickelt sich mit zunehmendem Alter eine elastisch-muskulöse Längsschicht der Aorta (*Thoma*), in der Adventitia einiger Gefäße kommt die glatte Längsmuskulatur, die sonst meist fehlt, zustande (*Stämmeler*). In unserem Falle hat sich eine Längsschicht der Media in kleinen Lungengefäßen ausgebildet und war besonders verdickt. Sie wurde anscheinend mehr als Ringsmuskelschicht in Anspruch genommen und dadurch abgenutzt und stellenweise fibrös umgewandelt.

Daß die Herztätigkeit durch die Zusammenziehung der peripheren Gefäße unterstützt wird, ist keinesfalls von der Hand zu weisen (*Grützner, Hasebroek, Schorr* u. a.). Wohl bezeichnen einige Untersucher die Gesamtmasse der muskulären Arterien des großen Kreislaufes als ein „peripheres Herz“ (*Janowsky* u. a.). Dieselbe Bedeutung ist auch den Gefäßen des kleinen Kreislaufes zuzuschreiben (*Hasebroek, Schorr*). — Aus oben Gesagtem ist ersichtlich, daß die gefundenen Mediaveränderungen der kleinen Lungenarterien bei Mitralstenose nicht als Ausdruck einer passiven Überdehnung, sondern als Folge einer aktiven Ausgleichsarbeit aufzufassen sind, die sich in deutlicher Hypertrophie der Gefäßmuskulatur, Auftreten einer besonderen elastisch-muskulösen Längsschicht der Media und bindegewebigen Umwandlung dieser Schicht, als Spätzustand, kundgibt.

Und so glauben wir uns berechtigt, den ganzen Ausgleichsvorgang bei unserem I. Falle von Mitralstenose als durch die Hypertrophie nicht des rechten Herzens, sondern des linken Vorhofsmyokards und besonders — bei stellenweise schon verdünntem und schwindendem Myokard — durch die Hypertrophie der glatten Muskulatur von linkem Vorhof und kleinen Lungenarterien bewerkstelligt annehmen zu dürfen.

Inwiefern solche Ausgleichserscheinungen als besonderer Typus bei Mitralstenose betrachtet werden können und sollen, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls stehen sie anscheinend nicht ganz vereinzelt da. — Die anderen Fälle von hochgradiger Vergrößerung des linken Vorhofs (s. oben) — beim eventuellen Fehlen der rechtsseitigen Herzhypertrophie (z. B. Fall *Minkowskis*; *Minkowski* gibt an, daß die Hypertrophie der Kammer in seinem Falle sehr geringfügig war), die von mir gefundenen Fälle von

vorwiegend muskulösen Endokardverdickungen bei scheinbar gewöhnlichen Mitralfehlerfällen, die Angaben von *Miura*, *Lénart*, *Moscowitz* über die Mediahypertrophie von Lungenarterien bei Mitralstenose, die Angaben von *Ehlers* über die stärkere Ausbildung der Längsmuskelschicht der Media in den großen Lungenarterienästen bei Mitralstenose, — geben Anlaß anzunehmen, daß eine Neigung zu solchen Ausgleichsvorgängen schon bei gewöhnlicheren Bedingungen vorhanden ist, und daß unser I. Fall nur einen äußersten Ausdruck dieser Neigung darbietet, als die latenten, der glatten Muskulatur der Lungenarterien und des Herzens innewohnenden Kräfte besonders in Tätigkeit traten und mithin morphologisch zutage kamen.

Dadurch aber erschöpft sich nicht meines Erachtens die Erklärung des Zustandekommens von solch ungewöhnlichen ausgleichenden Lungenarterien- und Herzveränderungen. Man kann doch vielleicht auch eine angeborene in verschiedenen Fällen verschieden ausgesprochene Bereitschaft zu ihrer Ausbildung annehmen, und nicht an eine überschüssige Anlage glatter Muskulatur allein im sonst normalen Endokard bzw. glatter Muskulatur des Endokards und der Lungenarterien insgesamt, sondern am ehesten — beim Vorhandensein der oben nachgewiesenen innigen Verbindungsverhältnisse zwischen Pulmonalvenenschichten und Vorhofsendokardschichten — an eine wechselnde Ausdifferenzierung des linken Vorhofs (besonders aber des linken Vorhofsinusteiles) von dem zu seiner Ausbildung dienenden Abschnitte des ursprünglichen Gefäßrohres denken. Der so gleichwie übermäßig angelegte linke Vorhof (besonders Sinusteil desselben) behält außerdem die einer Gefäßwandung zukommenden Eigenschaften bei, d. h. besitzt unter anderem eine dickere Schicht von glatten Muskelzellen, die sich noch unter funktionell-mechanischen Bedingungen vergrößert und ungeachtet der starken Erweiterung des linken Vorhofs und Verdünnung des Vorhofsmyokards doch so breit erscheint. Für eine angeborene Anlage der linken Vorhofvergrößerung in obigem Sinne spricht auch der große Umfang der rechten Vorkammer und der Fossa ovalis.

Es liegt der Gedanke sehr nahe, daß auch andere Fälle von Mitralfehlern mit den den oben beschriebenen nahekommenden Veränderungen der Lungengefäße und des linken Vorhofs eine Art mehr oder minder ausgesprochene „Verschiebung“ der ausgleichenden Vorgänge zur Seite der Teilnahme der glatten Vorhofs- und Lungenarterienmuskulatur statt der eigentlichen Herzmuskulatur darstellen, besonders wenn man dabei auch die Hypertrophie der rechten Kammer vermißt.

Schlußfolgerungen:

1. Das Endokard, besonders das hypertrophische Endokard des linken Vorhofs besitzt alle Strukturbestandteile einer Gefäßwandung

und ist daher nicht nur der Intima, sondern der Gesamtwand eines Blutgefäßes gleichzustellen. Dies bestätigt auch die Untersuchung der Übergangsstellen der Vorhofswand in die Lungenvenen.

2. Von den unter den Namen Endokardschwielen, Endokardfibrose oder -sklerose bekannten Endokardverdickungen muß man rein hypertrophische, regelmäßig gebaute Endokardverdickungen aussondern, bei denen es sich um eine funktionelle Hypertrophie aller Bestandteile des Endokards, einschließlich besonders der glatten Muskelschicht handelt. — Es treffen sich vorwiegend muskulöse Endokardverdickungen.

3. In untersuchtem (1.) Falle von außerordentlicher Vergrößerung des linken Vorhofs war an dem Ausgleich der Mitralstenose beim Fehlen rechtsseitiger Herzhypertrophie — außer dem Vorhofsmyokard — auch die Beteiligung der glatten Muskulatur des Vorkammerendokards und der der kleinen Lungengefäße und somit ihre aktive funktionelle Bedeutung festzustellen.

4. Dabei ist eine Hypertrophie der glatten Endokardmuskelschicht des linken Vorhofs, eine Hypertrophie der Media der kleinen Lungenarterien, Auftreten einer besonderen breiten Längsmuskelschicht der Media mit teilweiser bindegewebiger Umwandlung derselben in diesen Schlagadern besonders zu betonen.

Schrifttum.

- ¹ *Albrecht, E.*: Der Herzmuskel. Berlin 1903. — ² *Arnstein*: Virchows Arch. **266**. — ³ *Aschoff*: Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — ⁴ *Aschoff* u. *Tawara*: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906. — ⁵ *Benninghoff*: Z. Zellforschg **1926**, 4. — ⁶ *Chelchowsky*: Zit. nach *Tugendreich*. — ⁷ *Dewitzky*: Frankf. Z. Path. **1911**, 9. — ⁸ *Dehio*: Dtsch. med. Wschr. **1910**, 47. — ⁹ *Ebstein*: Zit. nach *Geipel*. — ¹⁰ *Ehlers*: Virchows Arch. **178**. — ¹¹ *Eliaschewitsch*: Dnjepropetr. med. J. (russ.) **1925**, 3—4 u. **1927**, 9—12. — ¹² *Erdheim*: Zit. nach *Goedel*. — ¹³ *Fahr*: Virchows Arch. **239**. — ¹⁴ *Favarò*: Anat. Anz. **1910**, 35. — ¹⁵ *Fishberg*: Virchows Arch. **240**, H. 3. — ¹⁶ *Förster*: Dtsch. Arch. klin. Med. **86**. — ¹⁷ *Fuchs*: Arch. f. Physiol. **1900**. — ¹⁸ *Geipel*: Virchows Arch. **171**. — ¹⁹ *Goedel*: Wien. klin. Wschr. **1929**, Nr 14. — ²⁰ *Gruber*: Virchows Arch. **258**. — ²¹ *Grützner*: Zit. nach *Ljungdahl*. — ²² *Hansemann, v.*: Verh. dtsh. path. Ges. 13. Tagg. — ²³ *Hasebroek*: Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914. — ²⁴ *Heigel*: Virchows Arch. **214**. — ²⁵ *Herxheimer*: Beitr. path. Anat. **32**. — ²⁶ *Herxheimer*: In *Schwalbe*: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, 1910. — ²⁷ *Herxheimer*: Zbl. Path. **33**. Festschrift f. *M. B. Schmidt*. — ²⁸ *Inada*: Dtsch. Arch. klin. Med. **83**. — ²⁹ *Isambard Owen* u. *Fenton*: Dtsch. med. Wschr. **1901**. — ³⁰ *Janowsky*: Z. klin. Med. **98** (1924). — ³¹ *Jores*: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — ³² *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1922. — ³³ *Kerner*: Ukr. med. Arch. (ukrain.) **1929**. — ³⁴ *Koch, W.*: Beitr. path. Anat. **42**. — ³⁵ *Königer*: Zit. nach *Nagayo*. — ³⁶ *Lénart*: Zbl. Path. **34**. — ³⁷ *Lissauer*: Münch. med. Wschr. **1909**, 36. — ³⁸ *Ljungdahl*: Die Arteriosklerose im kleinen Kreislaufe. Lund 1915. — ³⁹ *Luschka*: Zit. nach *Nagayo*, *Tandler*. — ⁴⁰ *Mac Callum*: Zit. nach *Herxheimer*. — ⁴¹ *Marchand*: Verh. dtsh. path. Ges. 13. Tagg. — ⁴² *Marxsen*: Inaug.-Diss. Kiel 1886. —

- ⁴¹ *Minkowski*: Münch. med. Wschr. **1904**, 182. — ⁴² *Miura*: Zit. nach *Ljungdahl*. — ⁴³ *Mönckeberg*: Virchows Arch. **176**. — ⁴⁴ *Moscowitz*: Amer. J. med. Sci. **178**, Nr 2 (1929). — ⁴⁵ *Müller, G.*: Z. klin. Med. **56** (1905). — ⁴⁶ *Nagayo*: Beitr. path. Anat. **45**. — ^{46a} *Ortner*: Wien. klin. Wschr. **1897**. — ⁴⁷ *Poirier et Charpy*: Traité d'Anatomie humaine T. II. Paris 1920. — ⁴⁸ *Ranke*: Beitr. path. Anat. **71**. — ⁴⁹ *Rosenbusch*: Frankf. Z. Path. **14** (1913). — ⁵⁰ *Roth*: Zbl. Path. **34**. — ⁵¹ *Schlagenhauer*: Dtsch. path. Ges. 13. Tagg. — ⁵² *Schmiedl*: Z. Heilk. **1907**, Nr 28. — ⁵³ *Schmincke*: Virchows Arch. **192**. — ⁵⁴ *Schorr*: Einführung in die Thanatologie. Leningrad 1925 (russ.). — ^{54a} *Schott*: Klin. Wschr. **1924**, 20, 24. — ⁵⁵ *Schweigger-Seidel*: Zit. nach *Nagayo*, *Tandler*. — ⁵⁶ *Seipp*: Zit. nach *Tandler*. — ⁵⁷ *Stieda*: Zit. nach *Poirier-Charpy*. — ⁵⁸ *Sotti*: Zbl. Path. **17**, 310. — ⁵⁹ *Stämmle*: Zbl. Path. **34**. — ⁶⁰ *Tandler*: Anatomie des Herzens. Jena 1913. — ⁶¹ *Thoma*: Virchows Arch. **245**; Beitr. path. Anat. **66**. — ⁶² *Torkhorst*: Beitr. path. Anat. **36**. — ⁶³ *Tugendreich*: Inaug.-Diss. Berlin 1912. — ⁶⁴ *Werthemann*: Virchows Arch. **270**. — ⁶⁵ *Wiesel*: Wien. klin. Wschr. **1906**. — ⁶⁶ *Wiesner*: Wien. klin. Wschr. **1906**. — ⁶⁷ *Wilke*: Dtsch. Arch. klin. Med. **99** (1910). — ⁶⁸ *Zahn*: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1895**. — ⁹ *Zimmermann*: Z. Anat. **68**.
-

(Aus der morphologischen Abteilung [Prof. Dr. *B. I. Lawrentjew*] des physiologischen Laboratorium [Prof. Dr. *I. P. Rasenkow*], des W. A. Obuch-Instituts und aus dem pathologisch-anatomischen Institut der 1. Staatsuniversität Moskau [Prof. Dr. *A. I. Abrikossoff*].)

Normale und pathologische Histologie der Herzganglien des Menschen.

Von

J. M. Lasowsky.

Mit 18 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Mai 1930.)

Der Ganglienapparat des Herzens wird schon seit langer Zeit von Anatomen, Physiologen und Pathologen erforscht. Am besten bearbeitet erscheint jetzt die Anatomie des Nervensystems des Herzens. Die Arbeiten von *Worobiew* und seiner Schule (*Anufriew*, *Belowa*, *Schurawlew*, *Wolhynsky*) haben ermöglicht die Lage von einzelnen Ganglien, den sog. Knotenfeldern, ziemlich genau im Herzen des Menschen und der höheren Tiere festzustellen.

Am wenigsten erforscht ist die Histopathologie des gangliösen Herzapparates. Überhaupt ist die Pathologie des intramuralen Nervensystems, wie *Ernst Herzog* richtig bemerkt hat, fast gar nicht bekannt. Große Monographien und Referate von *Aschoff* und *Tawara*, *Moenckeburg*, *Danielopolu*, *Oberndorfer* u. a., wo die anatomischen Grundlagen der Herzinsuffizienz sehr gründlich beschrieben werden, die Frage nach den morphologischen Veränderungen des intrakardialen Nervensystems bei verschiedenen Erkrankungen dieses Organs aber nur sehr flüchtig berührt wird, beweisen dies aufs deutlichste. Die Ursache liegt nicht darin, daß dieser Abteilung des vegetativen Nervensystems wenig Untersuchungen gewidmet worden sind. Im Gegenteil, das betreffende Schrifttum ist sehr groß (s. Literatur in den Monographien von *Wenuleit* und *Mogilnitsky*). Aber die meisten Arbeiten wurden in jener Zeit ausgeführt, als die neurohistologischen Methoden noch sehr schwach ausgearbeitet waren und die Autoren (*Eisenlohr*, *Kuznetzow* u. a.) vom jetzigen Standpunkt aus sich noch primitiver Untersuchungsmethoden (z. B. Färbung der Nervenzellen mit Karmin) bedienen mußten. Außerdem begnügten sich manche Forscher mit der Untersuchung der Herzganglien nur an dem einen oder zwei Fällen irgendeines rätselhaften Todes. Aus

solchen Untersuchungen ist es freilich schwer, eine Vorstellung von den pathologischen Veränderungen, welche sich in den Herzganglien bei verschiedenen Erkrankungen dieses Organs abspielen, zu bilden.

In unserer Arbeit haben wir uns zur Grundaufgabe gestellt, uns klarzumachen, in welcher Weise die Erkrankungen des Endo-, Myo- und Epikards und der Herzgefäße auf den Zustand der intrakardialen Ganglien zurückwirken.

Material und Methodik der Untersuchung.

Wir untersuchten den Ganglienapparat von 45 Herzen an folgenden Krankheiten gestorbener Personen: Coronarsklerose mit Myomalacie und Kardiosklerose, Endocarditis verrucosa, Endocarditis lenta und diffuse Sklerose der Mitralis rheumatischen Ursprungs.

Das Material stammt aus dem pathologisch-anatomischen Institut der 1. Moskauer Universität und aus einigen städtischen Prosekturen.

Um etwaige Artefakte, welche bei Leichenveränderungen entstehen könnten, zu vermeiden, haben wir unser Material nicht später als 12 Stunden nach dem Tode entnommen. Unsere Erfahrung hat uns gezeigt, daß die Frische des Materials keine so große Rolle spielt wie *Aschoff* meint, der für das Studium der intrakardialen Ganglien es für nötig erachtet, die Herzen gleich nach dem Tode zu fixieren¹.

Die Herzganglien liegen, wie bekannt, vorwiegend im Gebiete der Vorkammern, in dem Epikard selbst in Form von sog. Knotenfeldern. Die Topographie dieser wurde beim Menschen sehr eingehend hauptsächlich von *Worobiew* beschrieben. Indem wir das von ihm angebotene Schema benutzten, haben wir für die Untersuchung der intramuralen Ganglien folgende Herzabschnitte ausgeschnitten:

1. Arteriellen Konus (das Feld des ersten und zweiten Plexus).
2. Rechte Vorkammer zwischen den Venae cavae inferior und superior (das Feld des dritten Plexus).
3. Die hintere Wand der linken Vorkammer zwischen den hinteren Lungenvenen und dem Sinus coronarius (das Feld des vierten Plexus).
4. Die vordere Wand der linken Vorkammer (das Feld des fünften Plexus).
5. Hintere Wand der linken Vorkammer zwischen den vorderen Stämmen der Lungenvenen (Feld des sechsten Plexus).

Jeder weiß, daß der Erfolg der feinen morphologischen Untersuchung des Nervensystems überhaupt und des sympathischen im speziellen hauptsächlich von der angewendeten neurohistologischen Methodik abhängt. Am besten haben sich die drei Methoden von *Cajal*, *Bielschowsky* und *Nissl* bewährt. Wir benutzen in unserer Arbeit die von *Gros* geänderte Methode *Bielschowskys*. In manchen Fällen färbten die Herzganglien mit Kresylviolett (vorhergehende Fixierung mit starkem Alkohol), um Nisslsubstanz sichtbar zu machen.

Die ausgeschnittenen Herzstückchen aus entsprechenden Abschnitten (s. oben) wurden entweder direkt in 20%igem neutralem Formalin fixiert, oder sie wurden vorher in folgende Mischung (Ac. arsenic. 1%, Spirit. vini 96%, Formalin aa) auf eine Stunde gelegt und danach in 20%iges neutrales Formalin übertragen. Das letzte Verfahren wurde von *Lawrentjew* empfohlen und wir haben uns überzeugt, daß diese Methodik viel besser die Ganglienzellen des Herzens imprägniert

¹ Wir haben fast immer in den Präparaten der 24 Stunden nach dem Tode und noch später fixierten Herzen sehr deutliche Bilder der Ganglienzellen ohne jegliche Leichenveränderungen gesehen. Dasselbe sagt auch *Herzog* in seiner Arbeit über die Pathologie des Sympathicus.

und der Hundertsatz der mangelhaften Imprägnierung stark herabsetzt. Nachdem die Herzstückchen wenigstens 7 Tage in der Fixierungsflüssigkeit gelegen hatten, fertigten wir auf dem Gefriermikrotom Schnitte 30–40 μ dick an und ließen sie nach dem Verfahren *Gros-Bielschowsky* mit Silber imprägnieren. Nach der Imprägnierung wurden die Schnitte noch nachträglich mit Hämatoxylin *Ehrlichs* und manchmal mit Scharlachrot gefärbt, um das Fett in degenerierenden Nervenfasern hervortreten und das Lipofuscin in den Nervenzellen sich besser färben zu lassen¹.

Normale Struktur des Herzganglienapparates.

Um über verschiedene Veränderungen des Ganglienapparates des Herzens bei verschiedenen Vorgängen zu urteilen, ist es notwendig, über die normale Struktur dieses Apparates eine Vorstellung zu haben.

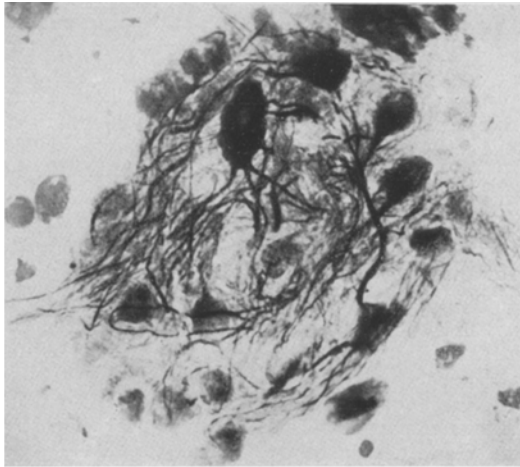


Abb. 1. (Photo.)

Die grundlegenden Arbeiten in dieser Beziehung wurden von *Dogiel*, *Michailow*, *Laurentjew* hauptsächlich am Tiermaterial ausgeführt. Wir mußten deshalb erstens den normalen Bau der Herzganglien des Menschen erlernen. Wir benutzten dazu Herzen, welche keine besondere Abweichungen von der Norm beim Sezieren (hauptsächlich bei gerichtlichen Sektionen) aufgewiesen haben. Wir wollten die Morphologie der intrakardialen Ganglienzellen bei Personen verschiedenen Alters (von Geburt an bis zum höchsten Alter) verfolgen. Auf solche Weise konnte man sich eine Vorstellung über die Entwicklung resp. Altersveränderungen der Nervenknotten im Menschenherzen bilden!

In Betreff der Ganglien des Grenzstranges und großer extramuralen Ganglien (z. B. Gangl. cervic. sup.) ist ihre postembryonale Entwicklung

¹ Die Färbung des Lipofuscins mit Scharlachrot wird besonders von *Spielmeyer* empfohlen.

ziemlich gut von *Cajal*, *de Castro*, *Hrintschak* und in letzter Zeit von *Herzog* verfolgt worden. Intramurales Nervensystem wurde in dieser Hinsicht wenig untersucht (in der letzten Zeit verfolgte *Naiditsch* die Altersveränderungen der Nervenzellen der Uterusganglien).

Die Herznervenzellen des Neugeborenen, gleichviel aus welchem Knotenfelde wir sie auch nehmen, werden durch kleine Maße (im Durchschnitt $18-20\ \mu$) und schwach entwickeltes System der Fortsätze gekennzeichnet. Die meisten Nervenzellen sind schwach differenziert, sie nähern sich dem Neuroblastentypus (Mikrophotogramm 1). Zwischen der vorherrschenden Masse von schwach differenzierten Zellen finden

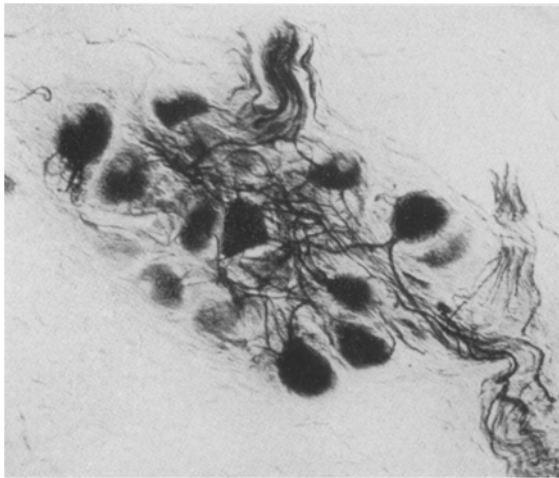


Abb. 2. (Photo.)

sich mehr entwickelte (auf dem Mikrophotogramm 1, im Zentrum), welche durch größere Ausmaße (im Durchschnitt $30\ \mu$) und zahlreiche Fortsätze gekennzeichnet sind.

Sehr dünne Nervenfasern, welche uns sowohl innerhalb als außerhalb der Ganglien begegnen, sind fast alle frei von Myelin, auf der ganzen Präparatenreihe aus verschiedenen Gegenden kann man nur einigen Fäserchen begegnen, die sehr zarte feine Myelinscheide besitzen. Die Myelinisation der Nervenfasern des Grenzstranges beginnt dagegen viel früher und *Stoeck* berichtet, daß man sie schon vom Ende des 6. Monats des Embryonallebens an beobachten kann.

Das Herz eines 15jährigen Jünglings hat weiter entwickelte Nervenzellen. Fast alle sind größere (im Durchschnitt $30-32\ \mu$) und besitzen mehr Fortsätze als diejenigen der Neugeborenen. Auf dem Mikrophotogramm 2 ist ein Ganglion aus der hinteren Wand der linken Vorkammer dargestellt: man sieht eine Gruppe Nervenzellen, aus welchen sehr zarte,

feine Fortsätze entspringen. Diese gehen fast ausschließlich von einem Pol der Zellen ab. Die Zellkerne haben eine Bläschenform, sie liegen teilweise peripherisch, teilweise zentral. Es ist bekannt, daß die peripherische Lage der Kerne in den Zellen des Zentralnervensystems als Merkmal des pathologischen Zustandes der Zelle dient (Zellen der unteren Olive und der *Klarkschen* Säulen ausgenommen). Für das vegetative Nervensystem, wenigstens für die intrakardialen Knoten, muß nun dieses Merkmal wegfallen, da in normalen Ganglien wir vielen Zellen mit peripherischer Lage der Kerne begegnen.

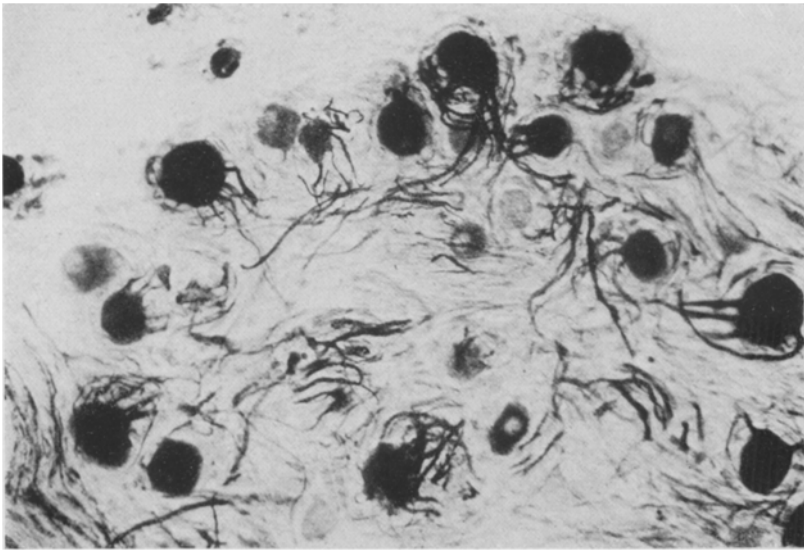


Abb. 3. (Photo.)

Die in dem epikardialen Zellbindegewebe sowohl außerhalb als innerhalb der Ganglien befindlichen Nervenfasern gehören vorwiegend dem marklosen Typus an, es gibt aber auch Myelinfasern in etwas größerer Zahl als im Herzen des Neugeborenen.

Wir betrachten weiter die Ganglienzellen eines 30jährigen Menschen. In diesem Alter werden die Nervenzellen, wie es auf dem Mikrophotogramm 3 zu sehen ist, erstens durch ihre Größe (32—40 μ) und zweitens durch die viel größere Zahl der von der Zelle abgehenden Fortsätze gekennzeichnet. Während bei dem Neugeborenen und bei dem 15jährigen die Fortsätze gewöhnlich an einem Zellpol entspringen, besitzen hier fast alle Zellen viele Fortsätze, die von der ganzen Peripherie des Zellkörpers abgehen.

Altersveränderungen der intrakardialen Ganglien haben wir bei einigen Individuen untersucht, welche mehr als 80 Jahre alt waren

und keine besonderen Abweichungen von der Norm bei der Sektion aufwiesen (Kranzschlagader hatten gut erhaltene Wände und Lichtung, im Herzmuskel weder makro- noch mikroskopisch grobe sklerotische Veränderungen). Am Mikrophotogramm 4 ist ein Teil eines großen Ganglions aus der hinteren Wand der linken Vorkammer des Herzens dargestellt. Es fällt in die Augen die Größe der Zellen ($45\text{--}50\ \mu$) und die riesige Zahl der von der ganzen Zelloberfläche entspringenden Fortsätze. Im jungen Alter haben wir nie eine solche ungeheure Entwicklung



Abb. 4. (Photo.)

der Fortsätze beobachtet. Es ist wichtig, zu vermerken, daß die Fortsätze einzelner Nervenzellen sich spiralig um den Zellkörper drehen, wobei sich echte Knäuel bilden. Bildungen solcher Art sind im normalen älteren Herzen selten, aber bei einigen krankhaften Zuständen (wie wir weiter sehen werden) treten sie in großer Zahl auf¹.

Es ist notwendig, noch auf das Lipofuscin hinzuweisen, welches oft in den Ganglienzellen des Nervensystems zu finden ist. Es ist von *Abrikossoff*, *Spiegel* und *Adolf* bemerkt worden, daß die Speicherung ungeheurer Mengen Lipofuscin in den sympathischen Zellen als ein Merkmal ihres hohen Alters gilt. Dies wurde hinsichtlich der großen extramuralen Ganglien (Gangl. cerv. super) bewiesen. Bei der Untersuchung der intrakardialen Ganglienzellen konnte man sich überzeugen, daß

¹ Auch *Stoehr* vermerkt in dem Leitfaden zur Morphologie des vegetativen Nervensystems, daß die Bildung der Knäuel an normalen sympathischen Zellen nur selten beobachtet wird.

die Lipofuscinspeicherung hier viel schwächer verläuft: im Herzen eines 90jährigen Greises sahen wir nur unbedeutende Mengen des Pigmentes im Leib der Nervenzellen¹.

Bei einigen krankhaften Zuständen, z. B. bei schweren Formen der Coronarsklerose, findet eine ungeheure Speicherung Lipofuscine sogar bei solchen Individuen, welche das höchste Alter nicht erreicht haben, statt. Entsprechende Bilder beobachtet man auch hinsichtlich der Schrumpfung der Nervenzellen. In dem extramuralen System gilt die Schrumpfung der Zelle im hohen Alter als eine physiologische Erscheinung; in den intramuralen Herzganglien kommt dieser Prozeß

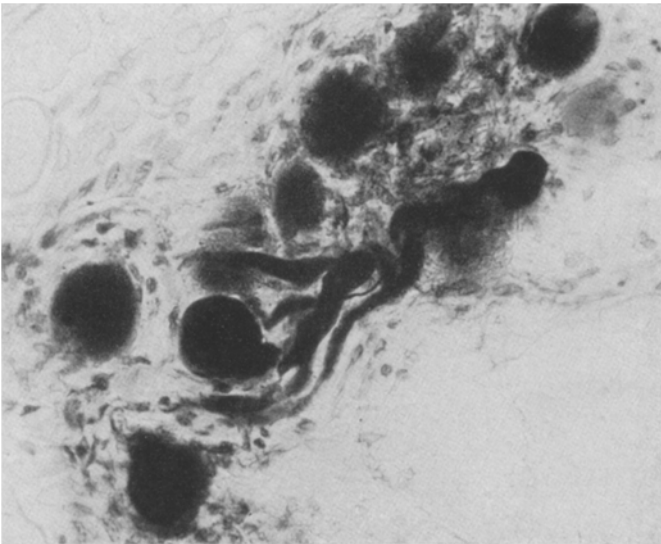


Abb. 5. (Photo.)

viel seltener vor und man bemerkt nur einzelne geschrumpfte Zellen in den Ganglien. *Es scheint, daß die Nervenzellen der intramuralen Ganglien im Alter keinen solchen Veränderungen ausgesetzt werden wie die extramuralen Ganglien.*

Bezüglich der Herzganglien im hohen Alter wollen wir noch auf eine sehr bemerkenswerte Veränderungsform der Nervenfasern und Nervenzellen hinweisen, welche wir bei einer 85 Jahre alten Frau beobachtet haben. Bei der Sektion wurde mäßig entwickelte Sklerose nachgewiesen. Seitens des Herzens waren keine besondere Abweichungen von der Norm zu vermerken, Kranzschlagadern im Zustande unbedeutender Sklerose; ihre

¹ Spiegel und Adolf wiesen in ihrer Arbeit daraufhin, daß die Nervenzellen der intramuralen Ganglien weniger Pigment erhalten als z. B. die des Grenzstranges.

Lichtung überall durchgängig. Die Veränderungen der intrakardialen Nervenfasern und Nervenzellen traten zutage hauptsächlich als starke Homogenisation und Quellung. Auf dem Mikrophotogramm 5 sieht man eine Gruppe von Zellen und Fasern in dem Ganglion, die solche Veränderungen zeigen. Alle Zellen des auf dem Mikrophotogramm dargestellten Ganglion haben sich diffus durch Silber imprägnieren lassen und es ist nicht möglich, in ihnen den neurofibrillären Apparat zu bemerken. Bei ungenügend starker Imprägnierung (manchmal auch bei sehr schwacher) sieht man im Leib mancher Nervenzellen homogene Kugeln, welche an die sog. Corpora amylacea des zentralen Nervensystems erinnern. Die Nervenfasern, die sowohl außerhalb als innerhalb der Ganglien gelagert sind, werden dicker und bekommen das Aussehen homogener, dicker Schnüre (Mikrophotogramm 5). Diese Veränderungen

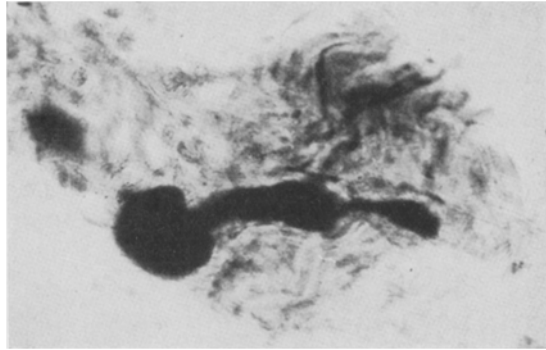


Abb. 6. (Photo.)

entstehen meistens in den Myelinfasern, die marklosen Fasern bleiben in ihrer größeren Anzahl unbeschädigt. Manchmal neben der Homogenisation der Zelle homogenisieren auch manchmal die aus ihr entspringenden Fortsätze (Mikrophotogramm 6).

Von den 55 von uns untersuchten Herzen haben wir nur in einem Falle die oben beschriebenen eigenartigen Veränderungen des intrakardialen Nervensystems beobachtet. Wir sind nicht imstande, die Entstehung aller dieser Veränderungen zu erklären und sie mit diesem oder jenem krankhaften Zustand des Herzens selbst, inwiefern es keine besondere Abweichungen von der Norm aufwies, in Zusammenhang zu bringen. Leider haben wir in diesem Falle nicht das ganze vegetative System untersucht; es ist sehr wahrscheinlich, daß auch dasselbe in entsprechender Weise verändert war. In dem diesbezüglichen Schrifttum haben wir keine genauen Angaben betreffs dieser Frage gefunden. Nur *Herzog* hat in einem Falle von Paralysis agitans und Arteriosklerose bei einem Manne von 74 Jahren entsprechende Veränderungen der extra-

muralen Ganglien beobachtet; die in seiner Arbeit dargestellten Zeichnungen (Nr. 36 und 37 S. 24) geben im wesentlichen dieselben Bilder, die wir in unserem Falle beobachtet haben, wieder.

Wenn wir die von uns beobachtete Homogenisation der Nervenfasern und Nervenzellen im Kapitel, welches die Zustände des intrakardialen Nervensystems im hohen Alter behandelt, beschrieben, so wollen wir damit nicht sagen, daß alle diese Veränderungen für das

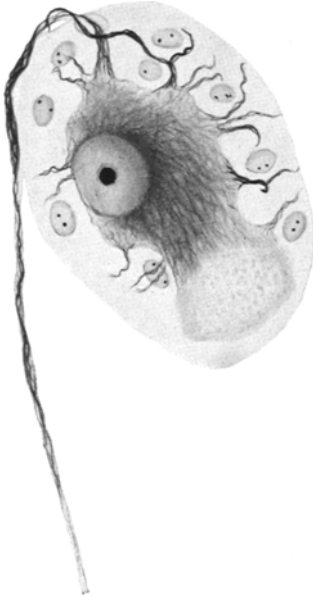


Abb. 7.

Greisenalter charakteristisch sind. Vielleicht spielt hier das Greisenalter die Rolle eines begünstigenden Umstandes, die wirkliche Ursache aber bleibt uns völlig unbekannt. Nur sehr sorgfältiges Studium solch eines Materials und vielleicht des Tierversuchs werden uns helfen, die Natur dieser rätselhaften pathologischen Veränderung aufzudecken. Die von manchen Forschern (*Bielschowsky, Spielmeyer, Lafora* und *Westphal*) beschriebenen sehr ähnlichen Veränderungen in den Zellen des zentralen Nervensystems (Bildung homogener Kugeln in den Zellen) sind auch nicht erklärt und *Spielmeyer* findet es zur Zeit unmöglich, sie mit irgendeiner bestimmten Erkrankung in Zusammenhang zu bringen.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich: Die Tatsache der postembryonalen Entwicklung der Nervenzellen des peripherischen autonomen Systems, welche Tatsache schon von *Cajal, de Castro, Hrintschak* und letzteres von *Herzog* und *Naiditsch* festgestellt

worden ist, findet auch in den intrakardialen Ganglien statt. Die Nervenzellen im Herzen des Neugeborenen enthalten eine unbedeutende Zahl von Fortsätzen und nur später findet ihr sekundäres Wachstum statt, welches im Greisenalter seinen höchsten Grad erreicht. Die Bedeutung der Dendritenvermehrung besteht, unserer Meinung nach, hauptsächlich in der Vergrößerung der rezeptorischen Oberfläche der Nervenzelle, wie das auch im Zentralnervensystem statt hat. Was die große Dendritenzahl bei Greisen anbetrifft, so ist möglich, daß wir hier mit der Erscheinung des überschüssigen Wachstums zu tun haben. Ungemein stark entwickelte Fortsätze der Nervenzellen des Menschen und vor allem deren Länge machen die Unterscheidung von Dendriten und Neuriten sehr schwierig, wie es *Lawrentjew* in seiner Arbeit bemerkt hat. Es ist uns doch bei sorgfältigen Durchsehen der Präparate (besonders der dicken Schnitte) gelungen, Neurite vieler Nervenzellen zu bestimmen und in

manchen Fällen sie auf sehr lange Strecken zu verfolgen. Der auf der Abb. 7 dargestellte Zellneurit ist von uns bis zum Muskel verfolgt worden. Als charakteristische Besonderheit der Neuriten soll ihre ungemein ebene, glatte Oberfläche, beträchtliche Dicke und das Fehlen von Seitenzweigen gelten.

In vergleichend-histologischer Beziehung ist es lehrreich, eine Parallele zwischen den intramuralen Ganglien des Menschen und einiger Tiere zu ziehen. Die Herzganglien des Neugeborenen und des 15jährigen Individuums erinnern sehr an die Ganglien des Hundes und der Katze. Starke Entwicklung des Fortsatzsystems der Nervenzellen ist schon ein kennzeichnendes Merkmal eines erwachsenen Menschen, das seine Ganglien von denselben der Katze und des Hundes unterscheidet. Wenn wir die von uns erhaltenen Bilder der Ganglienzellen bei Neugeborenen mit der von *Naiditsch* in intramuralen Uterusganglien beobachteten Bildern vergleichen, so müssen wir feststellen, daß die Entwicklung der Nerven-elemente im Herzen zur Zeit der Geburt viel höher ist.

Veränderungen der intrakardialen Ganglien bei Kranzschlagadersklerose.

Manche Forscher (*Poletika*, *Hoffman* u. a.) haben in einzelnen Fällen von Kranzschlagadersklerose eine übermäßige Entwicklung des Bindegewebes in den Nervenknotten und Schrumpfung der Zellen selbst mit Anhäufung von Pigment in ihnen beobachtet. Gewiß können diese einzelnen und technisch sehr unvollkommenen Angaben keine Vorstellung über den Verlauf der krankhaften Veränderung im Herzganglienapparat geben. Es ist darum wohl verständlich, daß *Oberndorfer* in seinem der pathologischen Anatomie der Angina pectoris gewidmeten Aufsatz bei Beschreibung der bei dieser Krankheit charakteristischen Veränderungen bemerkt, daß unsere Kenntnisse über die Beteiligung der intrakardialen Nervenknotten bis jetzt sehr unvollständig bleiben. Nun interessierte uns die Frage, in welchem Grade verschiedene Veränderungen der Coronararterien auf den Zustand des Herzganglienapparats zurückwirken?

Zu diesem Zwecke untersuchten wir eine ganze Reihe Herzen von Personen, bei welchen bei der Sektion Sklerose der Coronararterien in verschiedenem Grade und damit zusammenhängende Myomalacien und Kardiosklerose nachgewiesen worden sind. In solchen Fällen fanden wir in der Regel in den Ganglien eine ganze Reihe von Vorgängen, die in Veränderungen der Zellfortsätze, der Struktur des neurofibrillären Apparates und der Zellgröße sich äußern. Alle diese Prozesse kommen nie einzeln vor. Gewöhnlich kann man an einem Fall verschiedene Veränderungstypen beobachten, nur herrscht fast immer ein Typus vor.

Die Veränderung der Zellfortsätze wird öfter in den Fällen beobachtet, wo die Sklerose der Kranzschlagadern nicht ihr höchstes Maß erreicht, d. h. wenn die Gefäßlichtungen noch nicht völlig verödet sind,

aber die sklerotischen Veränderungen in der Muskulatur schon deutlich ausgesprochen sind. Bei der Untersuchung der Ganglien der ganzen Reihe von Herzen, in welchen wir mit bloßem Auge die oben beschriebenen Veränderungen beobachteten, fiel eine sehr bemerkenswerte Erscheinung auf: Bildung kugelförmiger oder anderer Verdickungen an den Fortsatzenden der Nervenzellen. Auf der Abb. 8 und 9 sind Zellen zu sehen, bei welchen fast alle Dendriten mit knopfförmigen Verdickungen versehen sind. Diese Dendriten können sehr kurz sein und in diesem Falle

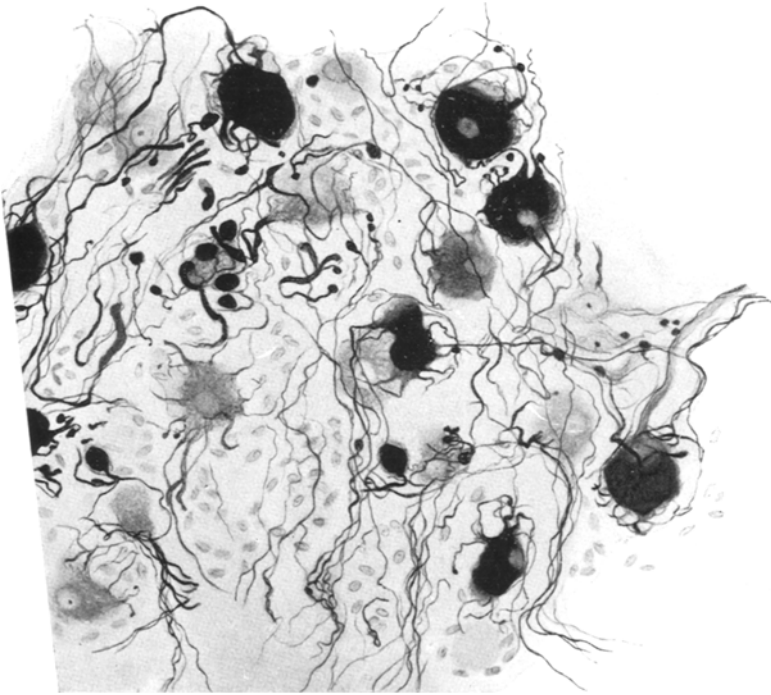


Abb. 8.

liegt die Verdickung ganz nahe der Zelle (Abb. 8 und 9), oder sie sind sehr lang und die Verdickungen befinden sich in der Nähe anderer Zellen.

Diese Verdickungen können verschiedener Form sein: entweder die Form einer Kugel besitzen, oder die Form eines verlängerten, an den Seiten zusammengedrückten Körpers oder auch ganz unregelmäßig geformt sein (Mikrophotogramm 10). Sehr oft erreichen sie eine ziemlich beträchtliche Größe (10—12—14 μ). Ihre Zahl ist sehr verschieden. Manchmal begegneten wir Ganglien, in welchen alle Zellfortsätze mit solchen Bildungen versehen waren, manchmal kamen nur einzelne solche Zellen vor. Gewöhnlich sind sie eingekapselt, d. h. von einer

Kapsel aus Zellen umgeben, die an Satteliten der Nervenzellen erinnern. Bemerkenswert ist die feine Struktur dieser Bildungen. Bei starker

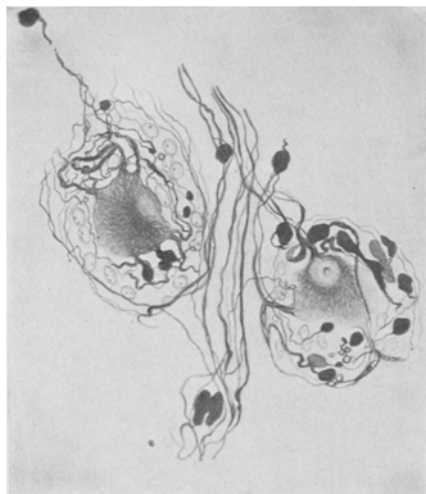


Abb. 9.

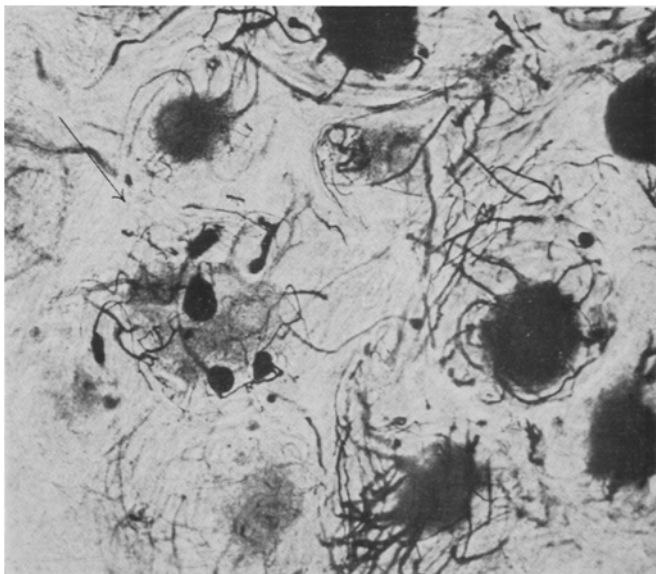


Abb. 10. (Photo.)

Imprägnierung (wie dies an den Abb. 8 und 9 und am Mikrophotogramm 10 gezeigt worden ist) scheinen sie homogen zu sein; wenn man

sie aber ungenügend imprägniert, so ist leicht zu sehen, daß sie aus einem Netz sehr feiner Fibrillen bestehen. *Cajal* war der erste, der auf die kugelförmige Verdickung der Fortsatzenden der sympathischen Zellen aufmerksam gemacht hat und dieselbe als „Kugelphänomen“ bezeichnet hat¹.

Später sind diese Bildungen von vielen Forschern in verschiedenen Teilen des zentralen und peripherischen Nervensystems nachgewiesen. Die von *Cajal* seinerzeit ausgesprochene Meinung, die Kugelphänomene seien als pathologische Erscheinung zu betrachten, ist von verschiedenen Beobachtern bestätigt worden. Man kann auf die Arbeiten von *Nageotte*, *Marinesko*, *Bielschowsky*, *de Castro* hinweisen, in welchen bei Tabes eine bedeutende Bildung von kugeligen Verdickungen an den Nervenzellenfortsätzen der Spinalganglien nachgewiesen worden ist. In jetziger Zeit gilt es als bewiesen, daß das Kugelphänomen auf einen krankhaften Zustand der Nervenzellen hinweist.

Bei der Sklerose der Coronarien mit Kardiosklerose beobachten wir neben dem Kugelphänomen noch eine Erscheinung, welche darin besteht, daß die Zellfortsätze bald in der Nähe des Zellkörpers, bald etwas entfernt von ihm sich stark zu winden beginnen und echte Knäuel bilden. Auf dem Mikrophotogramm 11 ist dies an mehreren Zellen zu sehen. Auf dem anderen Mikrophotogramm (12) sieht man auch Knäuel, aber dieselben liegen entfernt vom Zellkörper. Ähnliche Beobachtungen hat auch *Marinesko* bei progressiver Paralyse und beim Zusammendrücken des Rückenmarks gemacht. *Bielschowsky* beschreibt auf Grund der Untersuchung des Rückenmarks bei verschiedenen Krankheiten die Knäuelbildung durch die Zellfortsätze der Spinalganglien. *Wir sind geneigt, diese beiden Befunde: „Kugelphänomen“ und „Knäuelbildung“ als Äußerung einer krankhaften Wucherung der Fortsätze zu betrachten.* Was kann aber eigentlich in Sklerosefällen der Coronarien als „Erreger“ der pathologischen Wucherung der Fortsätze der Nervenzellen in intrakardialen Ganglien dienen?

Um auf die Frage zu antworten, müssen wir bedenken, daß die Achsencylinderfortsätze in den Herzganglien sich zur Herzmuskulatur begeben und einzelne Muskelfasern innervieren. Die intrakardialen Nervenzellen treten somit in innigen Zusammenhang mit dem Myokard mittels seines Neurits, d. h. des Achsencylinderfortsatzes, der nach *Langleys* Klassifikation eine postganglionäre Faser ist. Die Sklerose der Kranzschlagadern wird in vielen Fällen wenigstens, von einer Schädigung des Herzmuskels mit nachfolgender Entwicklung bindegewebiger Narben an Stelle der zugrunde gegangenen Muskelfasern begleitet. Die Neurite der Ganglienzellen, die sich in Berührung mit den Muskelfasern befinden, werden bei dem Zerfall dieser selbstverständlich auch geschädigt

¹ Diese Bezeichnung wurde vom Autor in seiner in deutscher Sprache erschienenen Arbeit empfohlen (s. Schrifttum).

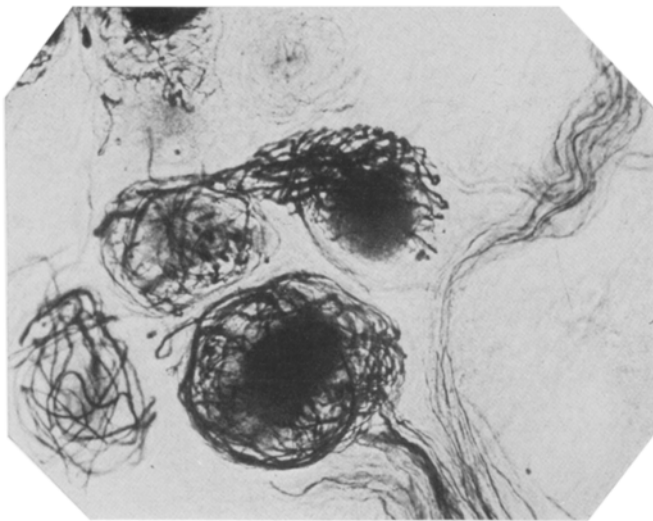


Abb. 11. (Photo.)



Abb. 12. (Photo.)

und dieser Umstand muß unserer Meinung nach, bei der Beurteilung der Ursachen der Wucherung der Zellfortsätze des Herzganglienapparates

berücksichtigt werden. In der Tat, wenn wir uns an die experimentellen Arbeiten *Lawrentjew*s über den Sympathicus wenden, so können wir die Bestätigung des Gesagten in ihnen finden. *Lawrentjew* hat die Tatsache festgestellt, daß bei dem Durchschneiden oder bei der mechanischen Verletzung der postganglionären Fasern die Reaktion der entsprechenden Zellen des Sympathicus sich in Wucherung aller ihrer Fortsätze äußert. Diese experimentellen Beobachtungen können gänzlich zur Erklärung der von uns beobachteten Erscheinungen benutzt werden. Unsere Fälle von Coronarsklerose wurden auch von einer Schädigung der postganglionären Fasern begleitet und dies konnte als ein auf die Nervenzellen wirkender „Erreger“ dienen, indem er in ihnen „Kugelphänomen“ und Bildung der „Knäuel“ aus Fortsätzen hervorrief¹. Daß die postganglionären Fasern wirklich beschädigt werden können, beweisen einige sehr lehrreiche Beobachtungen von *Lanceraux* und *Peter*, welche in Fällen von Angina pectoris Degenerationsveränderungen der im Myokard liegenden Nervenstämme nachgewiesen haben. Bei solchen Kranken nämlich waren sehr starke kardiale Schmerzen vorhanden, was die Verfasser durch die Schädigung der intrakardialen Nerven erklären.

Wie schon bemerkt, beobachtet man bei der Krankschlagadersklerose Zerfallsvorgänge im Ganglienapparate des Herzens. In erster Linie gehört hierzu die Störung des normalen Baus des neurofibrillären Apparates und die Volumenveränderung des Zellkörpers. Neurofibrillen der normalen Nervenzellen sind gewöhnlich gleichmäßig in dem ganzen Zellkörper in Form von einem dicken Netze verteilt. In vielen Fällen von Coronarsklerose beobachten wir eine Abweichung vom beschriebenen Typus der Fibrillenverteilung. Dies äußerte sich darin, daß die Neurofibrillen hauptsächlich in zentralen Zellabschnitten sich konzentrieren und ihre Peripherie bei der Imprägnation das Aussehen einer hellen stark vakuolisierten Zone hatte.

Auf dem Mikrophotogramm 13a sind drei Zellen zu sehen, deren neurofibrillärer Apparat nacheinander Veränderungen ausgesetzt worden ist; in der Zelle *a* liegen die Fibrillen hauptsächlich in der zentralen Zone und die Peripherie bleibt hell und stark vakuolisiert. Folgende Veränderungsstadien sind dadurch charakterisiert, daß die ganze Zelle vakuolisiert wird, gleichsam durchlöchert erscheint (Zelle *b*). Endlich in der Zelle *c* sind nur die Umrisse erhalten geblieben. Auf der Abb. 13b sind alle Übergangsstufen von einer normalen Nervenzelle bis zu ganz vakuolisierten Zellen zu sehen. Man bemerkt die allmähliche Vakuolisation des Zelleibes, die zur völligen Zerstörung der Nervenzelle führt.

¹ Wir meinen, daß die Schädigung der postganglionären Fasern die Grundursache der pathologischen Wucherung der Zellfortsätze vorstellt. Vielleicht gibt es bei der Sklerose der Coronarien noch andere uns unbekannte Bedingungen, welche auf die Nervenzelle einwirken und in ihr Erscheinungen der übermäßigen Wucherung hervorrufen können.

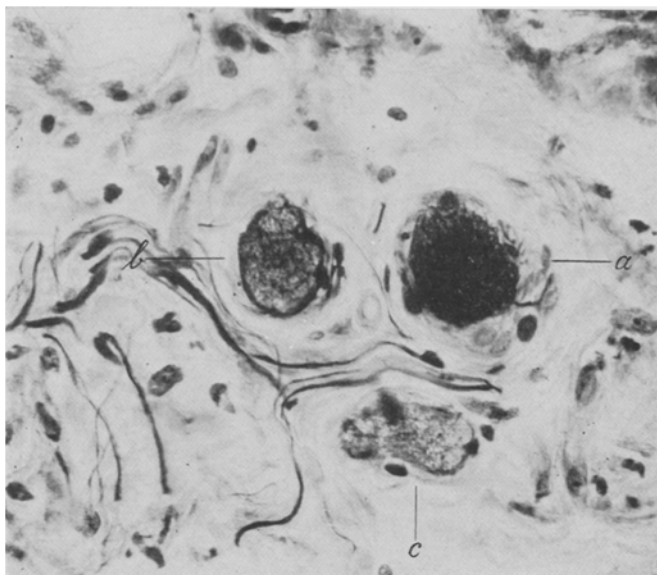


Abb. 13 a. (Photo.)

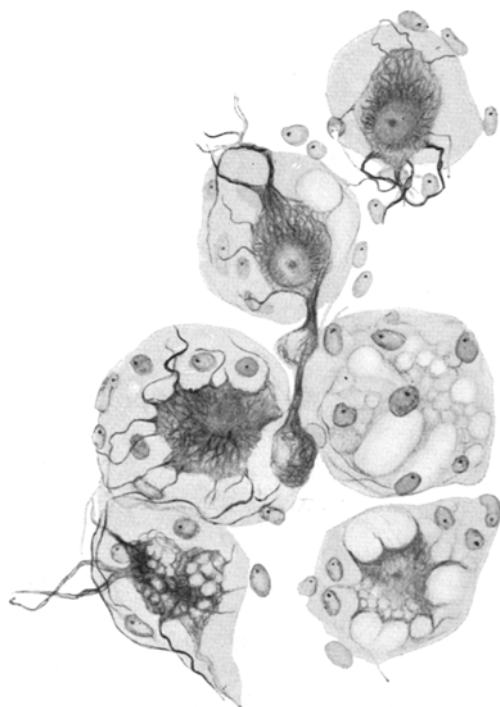


Abb. 13 b. (Photo.)

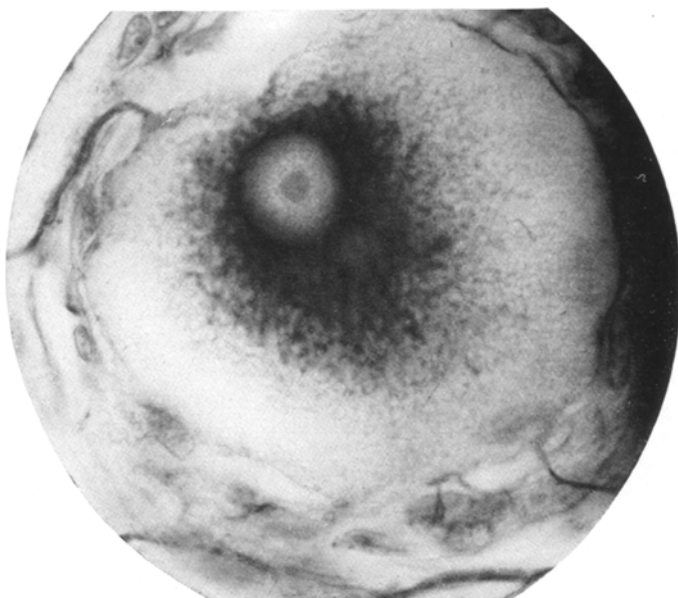


Abb. 14. (Photo.)

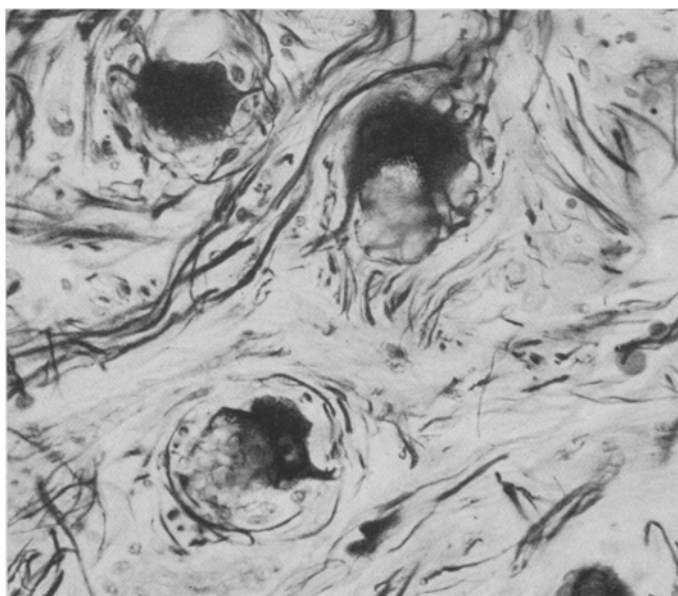


Abb. 15. (Photo.)

Einige Zellen, in welchen Neurofibrillen zugrunde gehen, schrumpfen zusammen, in anderen wird eine starke Quellung des ganzen Körpers bemerkbar. Auf dem Mikrophotogramm 14 wird eine solche stark gequollene Zelle dargestellt, in welcher das Protoplasma an der Peripherie hell, im Zentrum (um die Kerne) dunkel ist, da hier eine Anhäufung kleiner Körner gibt, die durch Silber sich schwarz imprägnieren lassen. Solche Quellung des Zellkörpers kommt selten bei Coronarsklerose vor,

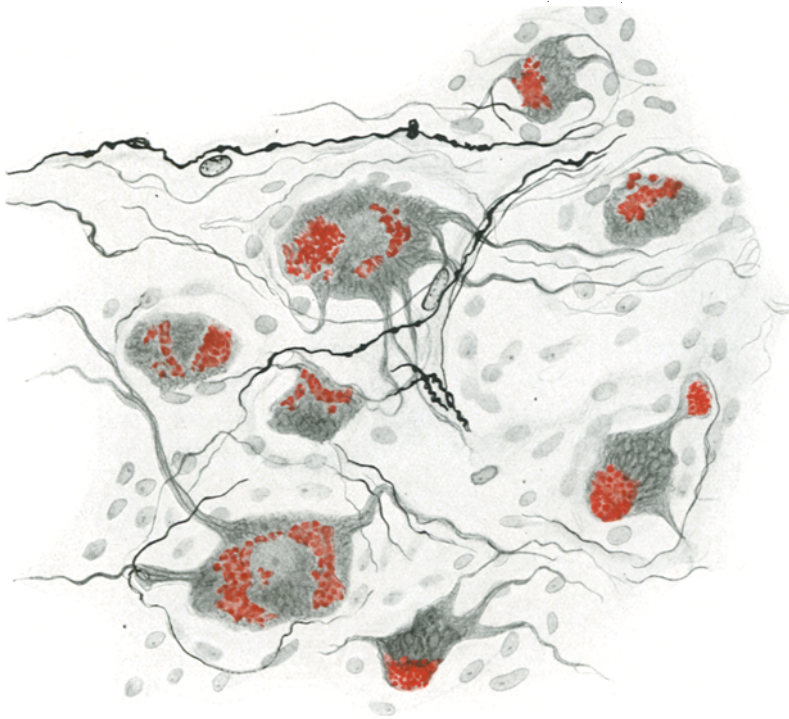


Abb. 16. (Photo.)

in einem Falle aber begegneten wir ganzen Ganglien, in welchen alle Ganglienzellen solche Quellung aufweisen. Bei der Färbung nach *Nissl* beobachtet man in solchen Zellen peripherische Chromatolyse. Manchmal bemerkte man Quellung nicht des ganzen Körpers, sondern nur eines Teiles derselben (Mikrophotogramm 15).

Besonders stark ist der Schrumpfungsvorgang der Nervenzellen in einigen Fällen von Kranzschlagadersklerose ausgeprägt, wenn die Lichungen der großen Äste der *Arteriae coronariae* gänzlich verödet sind und viele Skleroseherde in der Muskulatur und Myomalacien bestehen.

Gerade die schweren Fälle der Kranzschlagadersklerose mit gänzlicher Verödung der Gefäßlumina werden von starker Schrumpfung der Nerven-

zellen begleitet. Auf der Abb. 16 wird eine Gruppe stark atrophierter Ganglienzellen dargestellt. Einige Zellen verwandeln sich in Protomaklumpchen, sie sind der Fortsätze beraubt und in dieser Beziehung erinnern sie an embryonale Zelle der Neugeborenen.

Im Protoplasma solcher Zellen findet eine Ablagerung großer Mengen Lipofusinkörner statt (Abb. 16). Auch die Kerne schrumpfen und werden pyknotisch. Dieser Prozeß endet mit dem Verschwinden der Nervenzellen und starker Sklerose des Gangliengewebes. In der Tat, wenn wir alle Herzgebiete, wo der Ganglienapparat sich befindet, genau untersucht haben, so treffen wir oft keine Nervenzellen; sie schienen vollständig verschwunden zu sein, nachdem sie zuerst stark atrophiert waren.

Fassen wir alles Gesagte zusammen, so können wir sagen, daß intrakardiale Nervenknoten bei der Kranzschlagadersklerose einer Reihe pathologischer Veränderungen anheimfallen, die von der Schwere der Grunderkrankung abhängen, d. h. der Ganglienapparat wird desto stärker angegriffen, je stärker die Kranzschlagadersklerose mit entsprechenden myomalacischen Veränderungen und Herzschwächenbildung einhergeht.

Veränderungen der intrakardialen Ganglien bei Herzfehlern.

Wir wollen jetzt zu der Veränderung der intrakardialen Ganglien bei Herzfehlern übergehen und dabei die Fälle der Endocarditis verrucosa, Endocarditis lenta und diffuser Sklerose der Mitralis rheumatischer Herkunft ins Auge fassen.

Wenn man den Ganglienapparat bei allen eben erwähnten Herzklappenerkrankungen untersucht, so fällt in erster Linie das gänzliche Fehlen von Schrumpfung der Nervenzellen auf (Mikrophotogramm 17). Wir teilen die Meinung *Kuznetzows* nicht, welcher meint, daß die Ganglienzellen bei Endokarditiden sich stark verkleinern. Wir haben eine ganze Reihe solcher Herzen untersucht und die Durchschnittsgröße einzelner Zellen bestimmt. Die Messungen haben gezeigt, daß die Nervenzellen nicht kleiner als im normalen Herzen sind, im Gegenteil, man sieht sogar eine Vergrößerung einzelner Zellen. Die Vergrößerung des Zellkörpers war besonders gut ausgeprägt bei den Herzfehlern, die mit Sklerose der Mitralklappe und mit Verwachsung ihrer Segel verbunden waren. So beobachteten wir z. B. in einem solchen Fall eine bedeutende Vergrößerung einzelner Nervenzellen, die die Größe von $65\ \mu$ erreicht haben (im normalen Herzen desselben Alters schwankt die Größe der Ganglienzelle zwischen $38\ \mu$ und $42\ \mu$). Solche Vergrößerung betrifft im allgemeinen nur einzelne Zellen, die größte Anzahl der Zellen ist nicht vergrößert. Diese Tatsache erheischt gewisse Beachtung in bezug auf die Frage nach der mangelhaften Tätigkeit des Herzens bei seinen Fehlern. *Aschoff* meint, daß die Hypertrophie des Herzmuskels von einer entsprechenden Hypertrophie des atrio-ventrikulären

nicht begleitet wird und diese Nichtübereinstimmung zwischen dem Umfange des atrio-ventrikulären Systems und Bündels dem Myokard kann seiner Meinung nach zu einer Bedingung der mangelhaften Tätigkeit des Herzens werden. Mir scheint, daß die Vergrößerung nur einer unbedeutenden Zahl der Ganglienzellen bei starken, mit Veränderungen der Klappen verbundenen Herzhypertrophien auch zu der Störung der richtigen Funktion dieses Organs beitragen kann.

Bei den mit Perikarditis verbundenen Endokarditiden, wenn das Epikard durch viele fibrinöse Überlagerungen bedeckt wird, unterscheidet

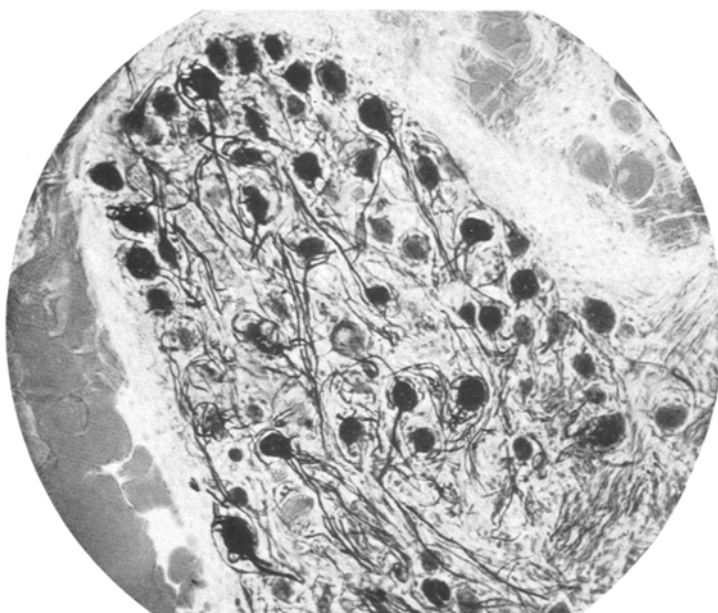


Abb. 17. (Photo.)

sich gewöhnlich der eigentlich in der Dicke des Epikardes liegende Ganglienapparat in seinen Veränderungen etwas von den reinen Fällen der Klappenerkrankungen. Die Ganglienzellen nehmen stark an Umfang ab, wobei sie oft die Hälfte ihrer normalen Größe erreichen. Diese Schrumpfung, stellenweise auch eine Verunstaltung des Zellkörpers, scheinen von dem entzündlichen Vorgang abzuhängen, der sich im Epikardgewebe, wo der Ganglienapparat sich befindet, abspielt.

Was die tieferen Veränderungen des Ganglienapparates anbetrifft, so äußern sie sich hauptsächlich in Bildung der „Kugelpheänomene“ und der „Knäuel“ aus den Zellfortsätzen. Aber all diese Veränderungen sind in den Endokarditisfällen schwächer ausgesprochen als bei der

Sklerose der Kranzschlagadern. Diese Tatsache scheint damit zusammenzuhängen, daß die Schädigung der postganglionären Fasern im ersten Falle viel schwächer als im zweiten ist¹.

In den Fällen, wo der Endokarditis sich noch fibrinöse Perikarditis anschließt, beobachtet man an den geschrumpften Nervenzellen öfters und in größerer Bildung des „Kugelphänomens“.

In den Ganglieninterstitien vermerkt man bei den Herzfehlern hauptsächlich starke Erweiterung der Gefäße.

In einem Falle von Endocarditis lenta beobachteten wir stark ausgesprochene Verfettung der Endothelzellen der im Ganglienbindegewebe gelagerten Capillaren.

Schlußsätze:

1. Die postembryonale Entwicklung des Ganglienapparates des Herzens (resp. die Altersveränderungen) äußern sich hauptsächlich durch Vergrößerung der Nervenzellen und durch Wucherung aller ihrer Fortsätze. Parallel damit geht die Markscheidenbildung der im Epikardzellgewebe liegenden Nervenfasern einher.

2. Greisenveränderungen der intramuralen Herzganglien sind schwächer ausgesprochen als die der extramuralen (z. B. Gangl. cervic. sup., gangl. coeliac u. and.).

3. Die Sklerose der Kranzschlagader wird von einer ganzen Reihe krankhafter Veränderungen in intrakardialen Ganglien begleitet: wie Veränderungen der Nervenzellfortsätze, Veränderungen der Struktur der Neurofibrillen und Volumenveränderungen der Zellen.

4. Alle Veränderungen der intrakardialen Ganglien stehen in direkter Abhängigkeit von der Erkrankung des Herzens, d. h. daß der Ganglienapparat desto stärker ergriffen wird, je weiter die Sklerose der Kranzschlagadern mit entsprechenden Veränderungen des Herzmuskels fortgeschritten ist.

5. Endokard. verrucosa, Endocarditis lenta und diffuse Klappensklerose (rheumatischer Herkunft) werden von unbedeutenden Veränderungen des Ganglienapparates begleitet. Alle Veränderungen äußern sich hauptsächlich in Hypertrophie einzelner Nervenzellen und im Auftreten kugeliger Verdickungen und Knäuel an den Zellfortsätzen. Dieser letzte Prozeß an den Fortsätzen ist viel schwächer ausgesprochen als bei der Kranzschlagadersklerose.

6. Die mit fibrinöser Perikarditis verbundenen Endokarditiden rufen eine tiefere Veränderung der intrakardialen Ganglien hervor. Der Prozeß der Bildung von kugeligen Verdickungen an den Zellfortsätzen ist viel stärker ausgesprochen als bei reinen Endokarditiden. Außerdem fallen die meisten Zellen einer Schrumpfung anheim.

¹ Vielleicht spielen hier noch andere Umstände mit, welche bis jetzt für uns noch unbekannt bleiben.

Schrifttum.

- Abrikossoff, A.*: Virchows Arch. **240** (1923). — *Anufriew*: Z. Anat. **86**, H. 5/6 (1928). — *Aschoff*: Verh. dtsh. path. Ges. **1910**. — *Aschoff u. Tawara*: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche, 1906. Verlag von G. Fischer. — *Belowa*: Z. Anat. **86**, H. 5/6 (1928). — *Bielschowsky*: Allgemeine Histologie und Histopathologie des Nervensystems. *Lewandowskys* Handbuch der Nervenheilkunde, Bd. 1. 1910. J. Psychol. u. Neur. **18** u. **26** (1920). *Cajal, R.*: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, T. 2, Part. 2. Paris 1911. Anat. Anz. **30** (1907). — *Danielopolu*: L'angine de poitrine et l'angine abdominale. Paris 1924. — *De Castro*: Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid **19** (1922) u. **20** (1923). — *Dogiel, A. S.*: Arch. mikrosk. Anat. **53** (1898—1899). — *Eisenlohr*: Über die Nerven und Ganglienzellen des menschlichen Herzens. Inaug.-Diss. München 1886. Zit. nach *Wenulet*. — *Herzog, E.*: Z. Neur. **103**, H. 1/2 (1926); Dtsch. Z. Nervenheilk. **107** (1928). — *Hoffmann*: Zur Frage der pathologischen Anatomie des Herzens bei der Sklerose der Kranzarterien. Diss. Petersburg 1886 (russ.). — *Hrintschak*: Arb. neur. Inst. Wien **24** (1923). — *Kusnetzow*: Über die Veränderungen der Herzganglien bei akuter und subakuter Endokarditis. Diss. Petersburg 1892 (russ.) Virchows Arch. **132** (1893). — *Lafora*: Virchows Arch. **205** (1911). — *Lanceraux*: Zit. nach *Danielopolu*. — *Lawrentjew, B.*: Z. mikrosk.-anat. Forschg **2**, H. 1 (1925); **16**, H. 3/4 (1929); **18**, H. 1/2 (1929). — *Marinesko*: Revue neur. **8** (1898); Le Névraie, Bd. 8. 1906. — *Michailow, S.*: Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. **25**, H. 1/3 (1908); Z. Zool. **99** (1911/12). — *Mogilnitsky*: Pathologische Anatomie und Pathologie des vegetativen Nervensystems. Moskau 1925 (russ.). — *Mönckeberg*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2 (Herz und Gefäße). 1924. — Berlin: Julius Springer. — *Nageotte*: Iconogr. de la Salpêtrière, Nr 3. 1906. Zit. nach *Cajal*. — *Naiditsch, M.*: Arch. Gynäk. **139**, H. 1/2 (1929). — *Oberndorfer*: Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 36. — *Peter*: Zit. nach *Danielopolu*. — *Poletika*: Wratsch, Nr 31/32. 1886 (russ.). — *Schurawlew*: Z. Anat. **86**, H. 5/6 (1928). — *Spiegel*: Anat. Anz. **54** (1921). — *Spiegel u. Adolf*: Arb. neur. Inst. Wien **23** (1920). — *Spielemeyer*: Z. Neur. **5** (1912); Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924. *Stoehr, Philipp*: Die peripherischen Anteile des vegetativen Nervensystems. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Herausgeg. v. *W. v. Möllendorff*, Bd. 4, Nervengewebe, T. 1. 1928. — *Wenulet*: Über die Veränderungen der intrakardialen Ganglien bei experimenteller Perikarditis. Diss. Moskau 1910 (russ.). — *Westphal*: Arch. f. Psychiatr. **60** (1919). — *Wolhynsky*: Z. Anat. **1924**. — *Worobiew*: Zur Topographie der Nervenstämmе und Ganglien des Herzens beim Menschen. Charkow 1917 (russ.). Proc. first Congr. of Russian Zoologists, Anatomists and Histologists. Petrograd 15.—21. Dez. 1922. Petrograd 1923. Münch. med. Wschr. **72**, 1400 (1925); Med. Klin. **1926**, Nr 24.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Marburg
[Direktor: Professor Dr. *M. Versé*].)

Seltene Anomalien der großen Gefäße bei Mißbildungen des Herzens.

(Kommunikation einer persistierenden Vena cava superior sinistra mit dem linken Atrium. — In die linke Pulmonalarterie mündender Ductus Botalli als arterielle Kollateralbahn bei Pulmonalstenose. — Einmündung eines Pulmonalvenenstammes in die Vena cava inferior. — Arterielle Versorgung eines isolierten Lungenunterlappens durch Arteriae phrenicae.)

Von

Dr. A. Greifenstein.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. Juli 1930.)

Zahlreiche Anomalien der großen mit dem Herzen in unmittelbarer Verbindung stehenden Gefäße hängen auch in der Entstehungsursache mit gleichzeitig vorhandenen Herzmißbildungen zusammen, so daß über ihren Mißbildungscharakter kaum ein Zweifel herrschen kann. Daneben aber finden sich bei Mißbildungen des Herzens häufig Abnormalitäten des Gefäßsystems, bei denen die Entscheidung, ob es sich um „aus angeborener Anlage hervorgegangene morphologische Abweichungen handelt, die außerhalb der Variationsbreite der Art liegen“ (*Schwalbe*), kaum möglich sein kann. So einleuchtend das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Mißbildungen vom Standpunkt der Polyteratomorphie (*Schwalbe*) ist, so sicher ist aber auch die Entstehung abnormer Gefäßbildungen, die etwas unbedingt Sekundäres darstellen, insofern, als sie teleologisch betrachtet, regelnde oder ausgleichende Bildungen vorstellen, die unter Ausnutzung entwicklungsgeschichtlich gegebener Möglichkeiten in funktioneller Abhängigkeit von der primären Herzmißbildung entstanden sind. *Christeller* hat in seinen Untersuchungen über die arteriellen Seitenbahnen bei der Pulmonalstenose diesen Gesichtspunkt in den Vordergrund gerückt. Über die Art und Weise des Zustandekommens dieser Varietäten ist damit noch nichts ausgesagt.

Hier stehen gegen die Anschauung *Krauses* und *Erik Müllers*, welche die Varietäten durch abnorme Entwicklung normaler Anastomosen erklären wollen, die Untersuchungsergebnisse *Göpperts*, der feststellen konnte, daß, abgesehen von bestimmten Fällen, die Arterien sich durch

allmähliche Entfaltung von capillären Anastomosen neue Gebiete erschließen, die ihnen in der Norm nicht zugehören.

Sowohl die eigentlichen Mißbildungen als auch die Varietäten des Gefäßsystems bieten demnach großes entwicklungsgeschichtliches Interesse, aber auch der Kliniker, dem sich der Nachweis bestehender Herzmißbildungen meist entzieht, wird der häufig „wie eine wunderbare Selbsthilfe funktionierenden Kombination“ (*Herxheimer*) von Herzmißbildung und Gefäßabnormitäten Beachtung entgegenbringen.

Nach genauer Untersuchung eines von mir seziierten Falles (S. 219/28) von Pulmonalstenose mit ungewöhnlichem Verlauf einer Vena cava superior sinistra persistens, stellte mir Professor *Versé* in dankenswerter Weise einen weiteren in der Marburger Sammlung befindlichen Fall (S. 216/23) mit Verdoppelung der Vena cava superior zwecks Präparation der Gefäße zur Verfügung. Dieser ist hinsichtlich der vorhandenen Herzmißbildung von *O. Jaeger* im Lichte der *Spitzerschen* Theorie in seiner Inaugural-Dissertation aus dem Marburger Pathologischen Institut eingehend betrachtet worden.

Die klinischen Angaben und die Sektionsberichte der beiden Fälle lasse ich im Auszug folgen.

Fall 1. Klinische Diagnose: Pulmonalstenose. 4 Monate altes Mädchen, von der Geburt an Morbus coeruleus, gedieh leidlich, häufige Anfälle von Atemnot. In einem solchen Anfall Tod. Sektion 219/28. 55 cm großer, 3450 g schwerer weiblicher Säugling in gutem Ernährungszustand. Brustkorb breit und tief, faßförmig. Lungen berühren sich über dem Herzbeutel in der Mittellinie. Die Thymusdrüse bedeckt den oberen Teil des Herzbeutels. Sie ist deutlich zweigelappt und hat eine größte Länge von 3,2, eine größte Breite von 2,2 cm. An beiden Lungen fehlt eine deutliche Lappenbildung. Linke Lunge hat eine ausgesprochene, fast rechtwinklige Incisura cardiaca. Auf der Vorderfläche des oberen Teils der linken Lunge verläuft schräg von medial oben nach lateral unten eine 1,5 cm tiefe, 3,5 cm lange Einkerbung. Rechte Lunge weist seitlich eine sich von hinten oben nach vorn unten erstreckende, fast 1 cm tiefe und 3,5 cm lange Furche auf. Eine in der Frontalebene liegende Einkerbung zieht von dem unteren seitlichen Rand über die Facies diaphragmatica zum Mediastinum und nimmt in ihrem Verlauf allmählich an Tiefe ab.

Am Herzbeutel keine Besonderheiten. *Herz* im ganzen kugelig. Herzspitze nach links unten gerichtet. Aus der Herzbasis steigt etwa in der Medianebene in einem nach links hinten verlaufenden Bogen die Aorta auf. Arteria pulmonalis bei äußerer Besichtigung nicht nachweisbar. Rechts von der Aorta, dieselbe etwas vorn umgreifend, ragt das flache rechte Herzohr vor. Linkes Herzohr in seinem proximalen Drittel spitzwinklig abgelenkt, so daß der vorliegende schmale und lange distale Teil appendixförmig nach oben sieht und der Aorta links anliegt.

Herzkammern werden durch dreieckige Fenster, die Vorhöfe durch Schnitte eröffnet.

Rechter Vorhof weit. In ihn mündet von unten mit weitem Trichter die untere Hohlvene, von oben her mit engerem Trichter die rechte obere. Foramen ovale an seinem hinteren Limbus für 2 stricknadeldicke Sonden durchgängig. Links unterhalb vom Foramen ovale mündet in einer schräg gestellten trichterförmigen Öffnung zwischen den Schenkeln eines Muskelvorsprungs der Sinus coronarius. Valvula Thebesii oder Netzbildungen nicht vorhanden. Der

Muskelwulst trennt die Mündung des Sinus coronarius von dem unteren Cavatrichter. Rechte Kammer etwa doppelt so groß wie die linke, liegt breit dem Zwerchfell auf. Wanddicke in der Gegend des Conus pulmonalis 6 mm. Sie scheint aber an fast allen Stellen durch mächtig entwickelte, eng beieinanderliegende Muskelbalken 8–10 mm dick. Kammerscheidewand durch einen von der Herzspitze breitbasig aufsteigenden und nach oben zu säulenförmig abgerundeten Muskelwulst gebildet, der aber nur nach vorne zu eine völlige Trennung der Kammern bewirkt. Hinten oben rechte mit linker Kammer durch eine 7 mm hohe, 5 mm tiefe Septumlücke verbunden. Rechtes Atrioventrikulärstium weit mit zwei Klappensegeln; ein vorderes laterales und ein hinteres mediales. Sehnenfäden des vorderen lateralen Segels gehen zu einem lateralen Papillarmuskel, überkreuzt durch mehr an dem Klappenansatz befindliche Sehnenfäden, die zu einem medial am Septum befindlichen Papillarmuskel ziehen. Sehnenfäden des hinteren medialen Segels mit einem kleinen hinten medial gelegenen Papillarmuskel in Verbindung,

sowie mit sagittal gestellten Muskelvorsprüngen, welche die untere Begrenzung der Septumlücke bilden.

Ausflußbahn der Aorta aus der rechten Kammer durch zwei balkenförmig von der Seitenwand vorspringende Muskelwülste verengt, welche der säulenförmigen von vorn nach hinten abgerundeten Kammerwand auf 2 mm nahe kommen. Der eine dieser Trabekel trägt die vordere Aortenklappe.

Ausflußbahn der Lungenschlagader befindet sich in dem spaltförmigen Raum zwischen Septumwulst und vorderer Herzwand. Am Herzgrunde verläuft eine kleine Muskelleiste von dem Septum-

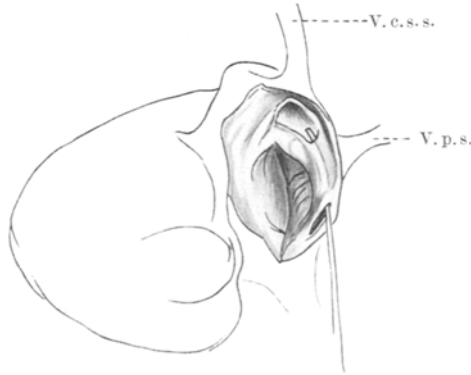


Abb. 1. Fall 1. Blick in den weit eröffneten linken Vorhof. Sonde in dem in der Vorhofswand verlaufenden Teil der Vena cava superior sinistra persistens.

wulst zur vorderen Herzwand und verengt auf diese Weise den Conus pulmonalis auf Sondendurchgängigkeit. Die eingeführte Sonde erscheint links und hinter der Aorta in der Art. pulmonalis, die hier einen äußeren Umfang von 1,3 cm besitzt.

Die kleine linke Kammer hat ebenfalls eine kräftige 6 mm dicke Muskulatur. An Papillarmuskeln finden wir einen vorderen medialen und einen größeren und kleineren hinteren bzw. lateralen. Die abgestumpfte Herzspitze wird von dem mächtigen muskulösen Septum gebildet. Ostium atrioventriculäre gut durchgängig mit zwei an der rechten Seite nicht scharf getrennten Segeln. Von der linken Kammer gelangt man durch den Septumdefekt leicht in die Aorta.

In den linken Vorhof mündet von rechts und links je ein Pulmonalvenenstamm. Im Septum atriorum befindet sich die halbmondförmig gestaltete Öffnung des Foramen ovale. Von oben her mündet in einem Trichter eine Vena cava superior persistens ein. Von der Tiefe des Trichters hängt in ihm an seinem vorderen Umfang ein zartes klappenförmiges, nach rechts und links allmählich spitz auslaufendes Gebilde herab. Nach hinten und rechts setzt sich der rechte Klappenrand in ein derberes Band fort, das ein für eine anatomische Sonde durchgängiges kleines Fenster besitzt. Dieses derbe Band vermittelt den Anschluß an den einen Schenkel einer V-förmigen Gefäßmündung an der lateralen Vorhofswand. Anfangs unmittelbar unter dem Endokard verlaufend, senkt sich das für eine dicke Sonde durchgängige Gefäß allmählich unter Erweiterung seines Lumens in die Vorhofs-

muskulatur ein, erreicht den Sulcus atrioventricularis und verläuft in ihm nach hinten und rechts zur Mündung des Sinus coronarius im linken Vorhof (Abb. 1).

Die Aorta besitzt 3 Klappen: eine vordere, eine linke hintere und eine rechte hintere. Aus dem linken hinteren Sinus Valsalvae geht ein starker Kranzschlagaderast hervor, der in engem, links konvexem Bogen die Aorta an der Herzbasis umgreift und einen absteigenden Ast mitten über der rechten Kammer herzsipitwärts sendet. Ein zweiter absteigender Ast geht vorher in der Krümmung ab und verläuft an der rechten Begrenzung des Kammerseptums. Eine zweite Kranzschlagader geht aus dem rechten hinteren Sinus Valsalvae hervor. An der Hinterfläche des Herzens trennt ein Sulcus interventricularis die rechte und linke Kammer.

Der Abgang der großen Halsgefäße aus der Aorta entspricht dem gewöhnlichen Verhalten. Ein Ductus arteriosus Botalli zwischen Pulmonalisstamm und Aorta nicht auffindbar.

Die Arteria pulmonalis teilt sich nach einem etwa 1 cm langen Verlauf links von der Aorta und hinter ihr in einen zarten linken und einen etwa 3mal so dicken rechten Ast. Die linke Lungenschlagader gabelt sich 8 mm von dem Hilus der Lunge entfernt in einen schmäleren oberen und einen breiteren unteren Zweig. In die Arteria pulmonalis sinistra mündet 1 cm vom Hilus entfernt in spitzem Winkel ein von der konkaven Seite des Arcus aortae her kommendes Gefäß, das den linken Pulmonalisast an Dicke übertrifft. Der Abgang des Gefäßes von der Aorta erfolgt an der konkaven Seite zwischen Art. carotis com. sin. und der Art. subclavia sin.

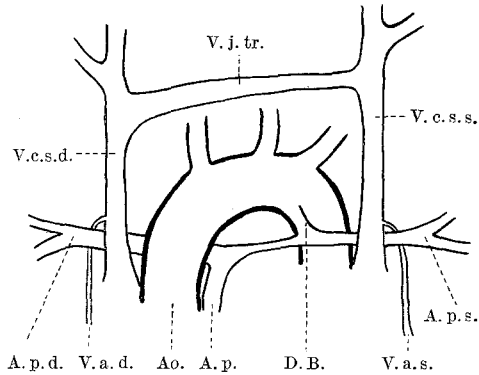


Abb. 2. Schema des Gefäßverlaufes in Fall 1.
Die Breite der Gefäße entspricht etwa den wirklichen Größenverhältnissen.

Von großen Venen findet sich neben der rechtsseitigen oberen und unteren Hohlvene eine Vena cava superior sinistra persistens. Die beiden oberen Hohlvenen stehen durch einen leicht schräg von links oben nach rechts unten verlaufenden Querast in Verbindung, der etwa in seiner Mitte einen kleinen, von der Schilddrüse kommenden Ast aufnimmt. Die rechte Vena cava sup. mißt unterhalb des Verbindungsastes 4 mm, die linke 5 mm in zusammengefallenem Zustand. Der Querast hat an der rechten Einmündung eine Breite von 4 mm und nimmt nach links zu etwas an Dicke ab.

Die linke obere Hohlvene verläuft vor der Aorta und kommt mit den etwas weiter caudal liegenden Gebilden des linken Hilus gar nicht in Berührung, da sie unmittelbar hinter dem linken Herzohr in den linken Vorhof mündet.

Auch auf der linken Seite findet sich eine Vena azygos, die ebenso wie rechts, vor dem Eintritt der Hohlvenen in den Herzbeutel in dieselben mündet (Schema des Gefäßverlaufs s. Abb. 2).

Fall 2. Klinische Diagnose: Allgemeine Lebensschwäche. Intrakranielle Blutung? S. 216/23. 3 Tage altes, 57 cm großes weibliches Neugeborenes. Linke Nabelschlagader fehlt, Nabelvene tritt auf der Vorderfläche des rechten Leberlappens ein und teilt sich hier anscheinend in zwei Äste. Diastasen der Zwerchfellmuskulatur entsprechend drei wulstförmigen Erhebungen des rechten Leberlappens. Blinddarm abnorm beweglich, die Fixation beginnt erst in der Mitte des Colon ascendens.

Herz normal gelegen, von vorn nach hinten etwas abgeplattet. Sulci inter-ventriculares ant. und post. sind nicht deutlich ausgeprägt. Rechte Kammer bildet allein die Herzspitze und ist sehr umfangreich, während der linke Ventrikel mehr nach hinten gedreht und sehr klein ist. An der rechten Seite bildet der rechte Ventrikel einen stumpf vorspringenden Höcker. Höhe der rechten Kammer 3 cm.

Rechter Vorhof durch eine tiefe Furche von der Kammer abgegrenzt. Rechtes Herzohr breit kegelförmig vorspringend. Obere und untere Hohlvene an normaler Stelle in den rechten Vorhof mündend. Ein weit offenes Foramen ovale führt in den linken Vorhof. Die Einmündung des Sinus coronarius trichterförmig, weit. Durch das weite Tricuspidalostium gelangt man in die rechte sehr weite Kammer. Von einem gut ausgebildeten Conus pulmonalis geht vor einer kleinen Lücke im Septum ventriculorum die weite Lungenschlagader ab.

Das Septum ventriculorum liegt der linken Kammerwand an, so daß die Kammer plattgedrückt erscheint. Der Abgang eines der Aorta entsprechenden Gefäßes kann nicht festgestellt werden. Außen am Herzen jedoch liegt ein dünner sich allmählich erweiternder und im Bogen nach links verlaufender Strang rechts hinter der Arteria pulmonalis, die von der linken Kammer aus nicht sondierbar ist.

Durch das nur für eine feine Sonde durchgängige Mitralostium gelangt man in den linken Vorhof. In diesen mündet gegenüber dem Foramen ovale in nur einem Stamm die linke Arteria pulmonalis. Die Einmündung einer rechten Vena pulmonalis nicht feststellbar. Die Arteria pulmonalis hat an ihrem Ursprung einen äußeren Umfang von 3,2 cm. An ihrer Hinterfläche gehen die Äste für die rechte und linke Lunge ab. Der Pulmonalisstamm selbst geht, sich konisch verjüngend als weites Gefäß in die absteigende Brustaorta über.

Aus dem Aortenbogen gehen der Reihe nach folgende Äste hervor: Art. carot. com. dextra, welche links von der Luftröhre entspringend über diese nach rechts herüberzieht; unmittelbar neben ihr die Art. carot. com. sin. und etwas weiter links die Art. subclavia sin. Als viertes Gefäß zieht die Arteria subclavia dextra von der Aorta thoracalis im Bogen hinter der Speiseröhre nach rechts hinüber. Aufsteigende Aorta nur mit einer dünnen Sonde von oben her sondierbar, teilt sich in die beiden Kranzschlagadern. Eine Verbindung mit der linken Kammer nicht feststellbar.

Unmittelbar hinter dem linken Herzohr senkt sich eine weite Vena cava superior sin. persistens in die hintere laterale Wand des linken Vorhofs ein. Hier erweitert sie sich zu einem 11 mm breiten ampullären Hohlraum, der durch den Sinus coronarius in den rechten Vorhof mündet. Die linke obere Hohlvene am Halse nur zum Teil erhalten, doch ist an der gut erhaltenen rechten kein sicherer Abgang eines querverlaufenden Verbindungsastes festzustellen.

Lungen atelektatisch, nur in den vorderen Abschnitten etwas lufthaltig. Rechte Lunge kleiner als die linke, linke bildet ein Ganzes, nur ein kleiner vorderer unterer Zipfel oberflächlich abgeteilt. Rechte Lunge besteht aus einem größeren vorderen und kleineren hinteren unteren Lappen, die durch lockeres Gewebe miteinander vereinigt sind, sich aber stumpf völlig voneinander trennen lassen. Während die Pleura des Oberlappens völlig glatt erscheint, ist die des Unterlappens diffus von lockerem Bindegewebe bedeckt, das auch den Unterlappen an der Zwerchfellkuppel befestigt. Nach stumpfer Trennung der Lappen zeigt sich beim Blick in den Interlobarraum bei vom Zwerchfell abgehobener Lunge folgende Gefäßversorgung (vgl. auch Abb. 3).

Von oben medial tritt die Arteria pulmonalis dextra vor dem Bronchus liegend heran und gabelt sich in einen schwachen Ast für den Unterlappen und in zwei stärkere Äste für den Oberlappen. Nach unten zu sammeln sich aus beiden Lappen drei Venen zu einem gemeinsamen Stamm, der das Zwerchfell schräg durchsetzend in die Vena cava inferior mündet.

Vom obersten Teil der Bauchaorta steigt eine hinter dem Zwerchfell verlaufende Arterie auf, die am hinteren unteren Rande des Unterlappens in die Lunge tritt. Vier kleinere Gefäßstämmchen, deren Natur und Herkunft nicht ohne weiteres zu bestimmen sind, kommen aus der rechten Zwerchfellkuppel und treten in die Unterfläche des rechten Lungenunterlappens ein.

Die verwickelten Bilder der vorliegenden Mißbildungen möchten wir der besseren Übersichtlichkeit halber in folgende Anteile zerlegen:

Für Fall 1:

1. Pulmonalverengung mit Rechtsverschiebung der Aorta. Septumdefekt. Offenes Foramen ovale.
2. Abnorm verlaufender Ductus Botalli.
3. Vena cava superior sinistra persistens mit ungewöhnlichem Verlauf.
4. Abnormität der Zahl der Lungenvenen.
5. Unvollständige Lappung beider Lungen.

Für Fall 2:

1. Atresie des Aortenostium. Offener Ductus Botalli. Septumdefekt. Offenes Foramen ovale.
2. Abnormer Ursprung der Gefäße aus dem Arcus aortae.
3. Vena cava superior sinistra persistens.
4. Mündung der rechten Lungenvene in die untere Hohlvene.
5. Seltene arterielle Seitenbahn für die rechte Lunge.
6. Fehlen der Nabelschlagader; abnormer Durchtritt der Nabelvene durch die Leber.
7. Abnorme Lappung beider Lungen. Zwerchfelldiastasen.

Von den hier aufgezeigten Befunden sollen nur einige besonders beachtenswerte einer näheren Besprechung unterzogen werden.

Bei der Herzmißbildung des ersten Falles stellen Septumdefekt, Pulmonalstenose und Rechtsverschiebung der Aorta eine bekannte Trias dar. Auch das Offenbleiben des Foramen ovale wird gerade bei der Pulmonalstenose in den meisten Fällen angetroffen. Das gilt nach den Angaben von *Herzheimer* nicht für den Ductus Botalli, der bei der Pulmonalstenose seltener als bei anderen Herzmißbildungen erhalten bleibt; ja gelegentlich fehlt er vollkommen oder kann doch nicht aufgefunden werden. Unter 26 von *Christeller* zusammengestellten Fällen von Pulmonalstenose bzw. -atresie war er nur in einem Falle vorhanden und auch hier stark verengt. Ein von *Babington* als Ductus Botalli beschriebenes Gefäß sieht *Christeller* aus beachtenswerten Gründen als eine zur Seitenbahn ausgebildete Bronchialarterie an. In einem zweiten Falle (*Obet*) war ein zur Arteria subclavia verlaufender Ductus arteriosus vorhanden. Auch in unserem Falle war ein Ductus Botalli oder ein entsprechendes Ligament zwischen dem Stamm der Art. pulmonalis und der Aorta nicht aufzufinden, und es erhebt sich die Frage, ob die beschriebene Verbindung zwischen Aorta und linkem Pulmonalisast als solcher aufgefaßt werden darf, oder ob sie einer erweiterten Bronchialarterie entspricht. Die Tatsache, daß das Gefäß auf seinem Wege

zur Pulmonalis keine Äste abgibt und schon verhältnismäßig weit vom linken Hilus entfernt mit der Lungenschlagader zur Vereinigung kommt, scheint uns für die Natur des Zweiges als Ductus Botalli zu sprechen. Wenn auch der Abgang aus dem konkaven Teil der Aorta dem der hier allein in Frage kommenden Aa. bronchiales superiores entsprechen würde, während der Ductus Botalli meist jenseits oder gegenüber von dem Abgang der Art. subclavia sin. mündet, so sind doch geringfügige Lageveränderungen der Einmündungsstelle häufig genug. Zudem sind die Bronchialarterien meist zu mehreren an der Seitenbahn für die stenosierte Pulmonalis beteiligt, so daß wir nach dem Gesagten eher einen seltenen Verlauf des Ductus Botalli von der linken Pulmonalarterie zur Aorta annehmen möchten, eine Anomalie, wie sie auch von *Hommel* und *Sandifort* (angeführt nach *Herxheimer*) beschrieben worden ist.

Für die gemeinsame Betrachtung der persistierenden Vena cava sup. beider Fälle müssen einige entwicklungsgeschichtliche Tatsachen kurz erwähnt werden, während das reiche kasuistische Schrifttum nur insoweit berücksichtigt werden soll, als sie nähere Beziehung zu den vorliegenden Fällen aufweist, zumal sie ausführlich bei *Herxheimer*, *Thorel*, *Mönckeberg* und *Benda* eingesehen werden kann.

Unter den Entwicklungsstörungen der großen Venen steht die Verdoppelung der oberen Hohlvene zahlenmäßig an erster Stelle. Die im Schrifttum niedergelegten viel selteneren Fälle von sog. Verdoppelung der unteren dürfen ihnen entwicklungsgeschichtlich nicht an die Seite gestellt werden, da die Vena cava inferior in ihrem oberen Teil stets einfach angelegt ist und nur durch das abnorme Erhaltenbleiben der Vena cardinalis posterior eine gleichsam teilweise verdoppelte untere Hohlvene entsteht. Die von *Versé* vorgeschlagene Bezeichnung „Vena cava inferior mit zwei Kardinalwurzeln“ dürfte auch den entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen unmißverständlich Rechnung tragen und die im Schrifttum immer wieder vertretene Meinung beseitigen, als handle es sich um eine der Verdoppelung der oberen Hohlvene entsprechende Bildung im Bereich der unteren Hohlvene.

Bauer stellte 1897 rund 70 Fälle von Verdoppelung der oberen Hohlvene zusammen, und eine große Zahl gleicher Hemmungsbildungen findet sich allein oder vergesellschaftet mit Entwicklungsstörungen des Herzens in Einzelmitteilungen aus den letzten 30 Jahren. Aber nur selten sind die Venae cavae superiores als anatomisch und funktionell gleichwertige Bildungen vorhanden. Meist wiegt — abgesehen vom Situs inversus — die rechte vor, während die linke mehr oder weniger eng ist; aber auch das umgekehrte Verhalten kommt vor (*Dietrich*). Ein ebenso wechselndes Verhalten bezüglich der Durchgängigkeit zeigt der normalerweise zur Vena anonyma sinistra werdende querverlaufende Verbindungsast der beiden oberen Hohlvenen, die Vena jugularis trans-

versa (*Krause*). Ausnahmsweise nur findet sich eine weite Verbindung; aber ihr Vorkommen überhaupt widerlegt hinreichend die Annahme *Kollmanns*, daß ihre Nichtanlage als Ursache des Bestehenbleibens der linken Vena cava anzusehen sei. Auch geringfügige Veränderungen in ihrem Verlauf von links oben nach rechts unten können als alleinige Ursache der Hemmungsmißbildung kaum angesehen werden.

Die linke Vena cava superior bzw. die linke vordere Kardinalvene (Vena jugularis primitiva) mit ihrer Fortsetzung, dem Ductus Cuvieri, hat einen aus der Entwicklungsgeschichte verständlichen Verlauf zum linken Vorhof, bedingt durch die Aufnahme des Sinus venosus in denselben. *Bauer* gibt über ihn folgende Schilderung:

„Sobald das Gefäß den Perikardialsack erreicht hat, zeigt es immer seinen typischen Verlauf zwischen linker Pulmonalarterie und linken Pulmonalvenen, biegt in einem nach rechts und oben konkaven Bogen zwischen diesen und dem linken Herzhorn nach rechts aus der Vertikalen in die Horizontale, kommt in den Sinus atrioventricularis zu liegen und mündet links und etwas unter dem Niveau der unteren Hohlvenenmündung in den rechten Vorhof ein.“

Normalerweise verödet das zwischen Vena jugularis transversa und Ductus Cuvieri gelegene Stück der oberen Hohlvene. Die kleine Vena atrii obliqua (*Marshalli*) zeigt später noch im Bereich des Vorhofs ihren Verlauf an, während der Ductus Cuvieri als Sinus coronarius erhalten bleibt und die größeren Herzvenen aufnimmt. Durch diese Lagebeziehungen zum linken Atrium gewinnt die Frage nach dem Zustandekommen der sehr seltenen Einmündung der erhalten gebliebenen Vena cava sup. sin. in den linken Vorhof an Interesse. *Schütz* veröffentlichte 1914 einen bisher im Schrifttum einzig dastehenden Fall, der auf diese Frage Antwort zu geben schien. Es handelte sich bei sonst normalen Gefäßverhältnissen um eine in den linken Vorhof mündende Vena cava superior sinistra persistens, die an der Innenfläche desselben zum Teil nur als rinnenförmige Bildung vorhanden war, sich dann aber wieder zu einem Rohr schloß und mit dem Sinus coronarius in den rechten Vorhof mündete. *Schütz* betrachtete diese Verbindung der Vene mit dem Vorhof als sekundär entstanden.

Auf Grund des Befundes bei unserem Fall 1 müssen wir uns dieser Auffassung anschließen, finden wir hier doch deutlich noch Bildungen erhalten, die man zwanglos als Reste der medialen vorderen Wand der linken oberen Hohlvene betrachten kann. Nicht nur findet sich am vorderen Rande des Einmündungstrichters ein klappenartiges Gebilde, sondern ein derbes Band kennzeichnet die rinnenförmige Fortsetzung bis zur Venenmündung in der Vorhofswand (s. Abb. 1). Die Fensterung des Bandes möchten wir als Ausdruck des beginnenden Schwundes und durch die besonderen Blutstromverhältnisse verursacht ansehen. Es ist mechanisch nicht anders vorstellbar, als daß die Hauptmenge des Blutes aus dem Cavatriichter in gerader Fortsetzung der Vene in den linken Vorhof einströmt und nur zum geringen Teil durch das wie

ein Wehr in der Stromrichtung stehende Band zur Venenmündung abgelenkt wird. Die dabei auftretenden Brandungsvorgänge und Wirbelbildungen in der Klappentasche glauben wir als Ursache der Klappenwandverdünnung bis zur erreichten Fensterung ansehen zu müssen.

Auch auf den Bestand des in der Vorhofswand verlaufenden Teiles der oberen Hohlvene sind die mit eingetretener Vereinigung zwischen Vene und Vorhof geschaffenen Bedingungen von weitgehendem Einfluß. Änderungen der Druck- und Strömungsverhältnisse wird man im post-fetalen Leben eine größere Bedeutung einräumen dürfen als spontanen in der Entwicklung nicht rechtzeitig zur Auswirkung gekommenen Rückbildungsneigungen. Mit dem breiten Zustrom des oberen Hohlvenenblutes zum Vorhof ist einmal ein erhöhter Binnendruck in ihm gegeben, der eine Erweiterung anstrebt, andererseits ist der Gegendruck in dem Gefäß, das nur einen Bruchteil des ursprünglich geführten Blutes erhält, herabgesetzt, so daß die Zusammenpressung bei gleichzeitiger Dehnung der Wand zu einer spaltförmigen Verengerung der Venenlichtung führen muß. Mag auch die hier geschilderte Umstellung sich allmählich vollzogen haben, das Ergebnis wird das gleiche sein; die im Präparat bei makroskopischer Besichtigung dünne nur als Endokardfalte erscheinende mediale Venenwand wird an die laterale angepreßt, so daß man sich in Fortsetzung der hier geschilderten Entwicklung sehr wohl eine Verödung der Vene und damit eine selbständige Einmündung des Hohlvenenrestes in den linken Vorhof vorstellen kann. So bildet der beschriebene Fall das Bindeglied zwischen der bestehen bleibenden oberen Hohlvene mit gewöhnlichem Verlauf um den linken Vorhof und den Fällen mit direkter selbständiger Einmündung in den linken Vorhof, wie sie von *Gruber*, *Weigner*, *Makenzie* u. a. beschrieben worden sind. Man sieht, nimmt man einmal eine geringfügige Verbindung der Vene mit dem Vorhof an, so lassen sich alle weiteren morphologischen Veränderungen als funktionelle Folgen aus hydrodynamischen Grundsätzen herleiten. Schwerer ist die Frage zu beantworten, warum es überhaupt zu einem Bestehenbleiben der Vena cava sup. sin. bei guter Durchgängigkeit der Vena jugularis transversa im einzelnen Falle gekommen ist.

Der Verbindungsast beider oberen Hohlvenen erscheint bei regelrechtem Verlauf von links oben nach rechts unten durchaus geeignet, die vollständige Überleitung des Blutes aus dem Wurzelgebiet der linken oberen Hohlvene auf die rechte Seite zu übernehmen. Die oben erwähnte Theorie *Kollmanns* für das Zustandekommen des „Sauropsidenstadiums“ kann also auch für unseren Fall nicht zutreffen. Auch die von *Berens* erörterte Möglichkeit der Blutaderzusammenpressung durch Verlagerung benachbarter Organe kann bei der Weite der Gefäße nicht zur Erklärung herangezogen werden.

Zur Erklärung der formalen Entstehung muß man, wie es auch *Schütz* für seinen Fall getan hat, ein zeitliches Zusammenfallen zweier

Vorgänge annehmen. Die Verbindung zwischen Vena cava sup. sin. und linkem Vorhof müßte zu einem Zeitpunkt zustande gekommen sein, als die Vena jugularis transversa schon eine gewisse Ausbildung erlangt hatte und sich in der Folgezeit weiter entwickelte, obwohl das Cavablut zum großen Teil den unmittelbaren Abfluß in den linken Vorhof nahm. Die günstige Strombahn zum linken Vorhof bildete sich nun naturgemäß nicht mehr zurück. Für die normale entwicklungsgeschichtliche Rückbildung der linksseitigen Vena cava nimmt man allgemein an, daß sie durch den Nichtgebrauch der Strombahn bedingt sei, weil das Blut die bequemere Anastomose über die Vena jugularis vorziehe. Die gleichen Verhältnisse finden sich meines Erachtens jetzt nur etwas tiefer am Cavastamm, nämlich an der Einmündung in den linken Vorhof. Die sich für den in der Wand des Atriums verlaufenden Cavateil ergebenden Folgen habe ich oben schon auseinandergesetzt.

Die teratogenetische Terminationsperiode muß etwa in den 3. Fetalmonat verlegt werden, da zu diesem Zeitpunkt die Ausbildung der Vena jug. transv. in Gang gekommen ist. Die Entstehung der Verbindung mit dem linken Vorhof muß nach dem oben gesagten in die gleiche Zeit verlegt werden; sie kann nur als sekundäre Bildung gewertet werden, da sie in der Keimes- und Stammesgeschichte kein Analogon hat.

Hinweisen möchte ich noch auf den Verlauf der erhaltenen oberen Hohlvene, der in keinem unserer Fälle dem von *Bauer* beschriebenen zwischen Lungenarterie und Lungenvenen entspricht. Sie zieht vielmehr vor der Aorta und allen Gebilden des linken Hilus unmittelbar hinter dem Herzohr zum Vorhof, bzw. zu dessen lateraler hinterer Wand. Es ist erstaunlich, warum nicht auf die ältere 1885 von *W. Gruber* gegebene Schilderung zurückgegriffen worden ist, um die nicht einheitliche Verlaufsweise darzutun. *Gruber* schreibt: „Die Vena cava sup. sin. steigt vor der linken Lungenwurzel zum Atrium sin. hinab, krümmt sich unter den Venae pulmonales sinistrae zum lateralen Teil der linken Seite desselben ...“. Ein Blick in das Schrifttum zeigt uns, daß beide Verlaufsarten vorkommen (s. *Beyerlein*, *Dietrich*, *Willige*, *Schütz*), daß die von *Bauer* beschriebene vielleicht die häufigere ist, aber nicht als „typisch“ gelten kann.

Mit dem Erhaltenbleiben einer weiten linksseitigen Vena cava sup. sind naturgemäß auch die Abflußbedingungen für das ihr durch andere Venenstämme zugeführte Blut ebenso günstig wie auf der rechten Seite. So kommt es, daß die linke Vena cardinalis post. ihre Einmündung in die Vena cava sup. beibehält und nicht zur Vena hemiazygos wird. Mit dem Paarigbleiben der oberen Hohlvene ist die symmetrische Erhaltung der Venae cardinales meist verknüpft.

Seltener als die Hohlvenen weisen die anderen großen venösen Stämme des Herzens, die Pulmonalvenen, Anomalien auf. Änderungen in der Zahl der in den linken Vorhof mündenden Lungenvenen sind

funktionell meist ohne Bedeutung. In ihre Formentstehung sind sie nach *Preis* aus der mehr oder weniger weiten Einbeziehung des ursprünglich gemeinsamen Lungenvenenstammes in den linken Vorhof zu erklären. So finden sich Übergänge von einer einzigen gemeinsamen Einmündung bis zu 7 Stämmen auf einer Seite (*Benda*). Nach *Heraheimer* ist „die Vereinigung der Pulmonalvenen zu einem Stamm weit häufiger links“, während *Benda* im Handbuch von *Henke-Lubarsch* schreibt: „die Vereinigung zu einem Stamm ist im übrigen rechts häufiger

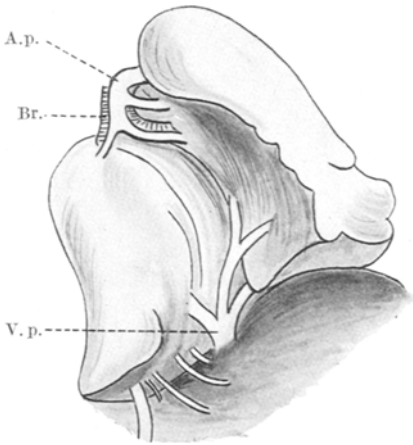


Abb. 3. Fall 2. Blick in den Interlobarraum zwischen den isolierten Lappen der rechten Lunge bei starker Abhebung derselben vom Zwerchfell. Oben vor dem Bronchus die Arteria pulmonalis. Rechts unten die durch das Zwerchfell tretende Vena pulmonalis (vgl. Abb. 4). Links unten 5 in den Unterlappen eindringende Äste der Arteria phrenica.

als links (*Preis*)“. Geht man diesem Widerspruch in der Arbeit von *Preis* nach, so findet man dort die Angabe (S. 264): „das Fehlen einer rechtsseitigen Lungenvene ist seltener als das einer linken“, so daß man nur eine falsche Anführung der *Preis*-schen Angabe infolge der etwas unglücklichen negativen Formulierung annehmen kann. In der Tat sind im Schrifttum häufiger Vereinigungen zu einem Stamm auf der linken Seite angegeben — auch bei *Preis* selbst. In unserem ersten Falle fand sich jederseits nur eine Lungenvene, ein Befund, wie ihn auch *Schuler* und *v. Konstantinowitsch* erhoben haben.

Als große Seltenheit müssen die Kreislaufverhältnisse und zwar sowohl die arterielle Blut-

zufuhr wie auch der venöse Abfluß der rechten Lunge unseres 2. Falles betrachtet werden. Wir finden hier nämlich eine Verbindung der Lungenvene mit einer großen Körpervene, über deren Deutung — ob auf einem Vitium primae formationis oder ob auf einer Ausbildung besonderer Bahnen beruhend — ein bisher noch unentschiedener Streit entbrannt ist. Wie aus dem Leichenbefundbericht 2 hervorgeht, erhält die abnorm geteilte rechte Lunge ihr Blut einmal von einer normal verlaufenden Arteria pulmonalis, der isolierte Unterlappen aber außerdem noch von arteriellen Gefäßen, die aus der Aorta abdominalis stammen, während drei Lungenvenen, 2 aus dem Ober-, 1 aus dem Unterlappen sich zu einem Stamm vereinigen, der isoliert das Zwerchfell durchsetzt und in die Vena cava inferior mündet (s. Abb. 3).

Die Zahl der Arbeiten, die ein Einmünden von Lungenvenen in das untere Hohlvenengebiet behandeln, ist gering. Sie finden sich zum Teil

in dem ausländischen Schrifttum und verteilen sich auf einen Zeitraum von mehr als einem Jahrhundert, so daß ich bei ihrer Kenntnisnahme auf Wiedergaben (bei *Ghon*, *Benda*, *Herxheimer*) angewiesen war, die ihrerseits meist der Arbeit von *Bochdalek* entnommen sind. Eine weitergehende Ähnlichkeit mit unserem Falle haben nur die Beschreibungen von *Chassinat* und *Cooper*, beide aus dem Jahre 1836 stammend, während bei *Ramsbotham*, *Bochdalek*, *Arnold* und *Geipel* ein gemeinsamer Lungenvenenstamm oder einzelne Venen in die Pfortader, bei dem zuletzt von *Ghon* beschriebenen Fall in den Ductus venosus Arantii mündeten.

Bei *Chassinat* (ausgeführt nach *Ghon*) handelte es sich um ein 12 Tage altes Mädchen, das während des Lebens keine besonderen Erscheinungen von seiten des Kreislaufapparates aufgewiesen hatte. Bei der Sektion fand sich ein vergrößertes Herz mit drei Kammern, wovon die linke normal, die rechte verdoppelt war und in eine vordere und hintere Höhle zerfiel. Die rechte hintere Höhle stand mit dem rechten Vorhof in Verbindung, die rechte vordere mit der Aorta. Der vorderen Höhle der rechten Herzkammer entsprang auch die Lungenschlagader, deren Stamm verschlossen war. Ihr rechter Ast war stärker als der linke, der Ductus Botalli war offen. Der rechte Vorhof erschien beinahe doppelt so groß als der linke. Foramen ovale weit offen. Einmündungen der Hohlvenen normal. In den linken Vorhof mündete nur eine linke Lungenvene, während sich die vorhandene einzige rechte Lungenvene von der Basis der Lunge getrennt hatte, durch eine besondere Öffnung des Zwerchfells zog und in die untere Hohlvene oberhalb der Stelle mündete, wo sie sich mit der Vena suprahepatica vereinigt.

Im Falle *Cooper* lag bei einem 10 Monate alten, während des Lebens blausüchtigen Kinde das Herz in der rechten Brusthöhle. Die rechte Lunge war nur unvollkommen entwickelt. Sie erhielt zwei Arterien, eine von der Bauchaorta, die durch eine besondere Öffnung des Zwerchfells wieder in die Brusthöhle zurückging, die andere aus der absteigenden Brustaorta und gab außer der normalen Lungenvene eine Vene ab, die mit der entsprechenden Arterie durch das Zwerchfell nach der Hohlvene ging. Foramen ovale offen. Ductus Botalli geschlossen. Leber ungeheuer vergrößert.

Man sieht, daß in unserer Beobachtung Besonderheiten der angeführten Fälle vereinigt sind. Die Lunge wird wie im Falle *Chassinat* von einer Arteria pulmonalis versorgt, der Abfluß erfolgt ebenso wie dort durch eine Lungenvene, die gesondert das Zwerchfell durchsetzt, zudem sind aber noch, wie es *Cooper* als isolierte Bildung beschrieb, aus der Aorta stammende arterielle Äste vorhanden.

So einheitlich auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Tatsachen die Auffassung der Verfasser über den Mißbildungscharakter der Verdoppelung der oberen Hohlvene ist, so sehr gehen die Anschauungen über das Zustandekommen einer Verbindung zwischen Pulmonalvenen und unterem Hohlvenengebiet bzw. Pfortader auseinander. Für die abdominalen Einmündungen der Lungenvenen scheidet die Annahme des sekundären Durchbruchs der normal angelegten Venen bei Verschuß oder Bildungsmangel der Einmündungsöffnungen aus. Eine weitere Theorie fußt auf Untersuchungen *Fedorows*, der die Lungenvenen, zum mindesten aber ihren proximalen Anteil, von den Endothelkissen des

Sinus venosus ableitete. So nimmt *Schröder* für seinen Fall der Einmündung einer Lungenvene in die Vena subclavia einen primären Bildungsfehler an, der durch eine Verschiebung der Anlage, hervorgerufen durch abnorme Ausbildung des Vorhofsseptum, zustande kommen soll.

Nach *Fedorows* Feststellungen gibt der Stamm der Pulmonalvene bei Vögeln und Säugern auch einen caudalen Ast ab, der durch einen rechten Zweig mit der hinteren Hohlvene in Verbindung steht. Diese Verbindung besteht nur kurze Zeit. Wenn man ein Erhaltenbleiben dieser Bahn annimmt, müßte man die teratogenetische Terminationsperiode in die zweite Hälfte des ersten Fetalmonats verlegen.

Während die sich auf *Fedorow* berufenden Untersucher eine echte Mißbildung der Pulmonalvenen für ihre Einmündung in die Körpervenen annehmen, haben die Anomalien der Pulmonalvenen für die den Anschauungen *Zuckerkandls* beipflichtenden Forscher nur die Bedeutung von Varietäten. Nach seinen Füllungsversuchen sind schon normalerweise Anastomosen der Lungenvenen mit denen des hinteren Medistinum und über die Zwerchfellvenen mit den Lebergefäßen vorhanden, so daß die Fälle von *Chassinat* und *Cooper* durch den Ausbau dieser Bahnen ihre Erklärung finden würden.

Benda betont in seiner Kritik der Theorien mit Recht, daß es nicht angebracht erscheint, für alle Formen der Verbindung der Lungenvenen mit den Körpervenen die gleiche Erklärung zu versuchen. Dem Falle *Coopers* räumt er insofern eine Sonderstellung ein, als bei dem Bestehen einer abnormen Lungenarterie und einer Lungendeformität „eine Störung der Anlage unabweislich sein dürfte“, die er in der frühzeitigen Abschnürung eines Teiles der Lungenanlage sieht.

Für die kritische Prüfung dieser Anschauungen bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf unseren Fall ist die genauere Kenntnis des Gefäßverlaufes im Bereich der Zwerchfellkuppel unerlässlich, wie wir ihn bei exakter Präparation zur Darstellung bringen konnten.

Etwa 4 mm oberhalb einer horizontal von der Aorta zur rechten Nebenniere ziehenden Arterie (Art. suprarenalis media) geht von der Vorderfläche der Aorta ein steil nach aufwärts hinter dem Zwerchfell verlaufendes Gefäß ab, das in den Unterlappen der rechten Lunge eintritt. Ein ziemlich kräftiger Ast dieses Gefäßes verläuft anfangs hinter der rechten Zwerchfellkuppel, durchbohrt dann diese und gelangt an die Hinterfläche der Leber. Abb. 4 zeigt nun die weiteren Verzweigungen dieses Gefäßes an der Unterfläche des Zwerchfells nach Durchtrennung des Lig. coronarium und Luxation der Leber nach vorn, so daß an der Hinterfläche die rechte Nebenniere sichtbar wird.

Nach rechts herüber geht ein größerer Ast von dem oben beschriebenen Gefäß ab, dessen Zweige sich teils in der Zwerchfellmuskulatur verlieren, teils zur Nebenniere ziehen (Aa. suprarenales superiores). Vier arterielle Äste durchbohren links und rechts von dem Hauptstamm die Zwerchfellkuppel und treten an der Unterfläche des Unterlappens in die Lunge. Auch nach links hinüber ziehen kleine Muskeläste für das Zwerchfell. Ein in horizontaler Richtung von rechts zur Mitte

hin ziehendes Venenstämmchen mündet in die Vena pulmonalis unterhalb ihres Zwerchfelldurchtritts. Die Vereinigung der Lungen- mit der unteren Hohlvene ist in der Abbildung eben zu erkennen.

Auf Grund dieser Gefäßverhältnisse erachten wir es als feststehend, daß die Arterien, welche dem Unterlappen der rechten Lunge vorwiegend das Blut zuführen, Äste der Art. phrenica darstellen. Wenn der Verlauf des Hauptstammes auch nicht ganz dem der gewöhnlich am stärksten ausgebildeten Art. phrenica inferior entspricht, so sind doch der Abgang aus der Aorta die Endausbreitung in der Zwerchfelmuskulatur und die Abgabe der Aa. suprarenales superiores so kennzeichnend, daß an ihrer

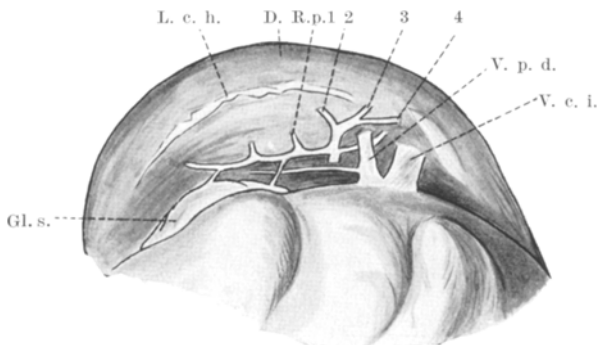


Abb. 4. Fall 2. Gefäßverteilung an der Unterfläche des Zwerchfelles. Das Ligamentum coronarium hepatis ist durchtrennt, das Zwerchfell in die Höhe geklappt, vorn die eigentümlich horizontal gefurchte Leber. Zwischen Leber und Zwerchfell ist die Kuppe der rechten Nebenniere sichtbar. Man sieht die Einmündung der Vena pulmonalis dextra in die Vena cava inferior nach ihrem Durchtritt durch das Zwerchfell. Mit R. p. 1—4 sind die das Zwerchfell durchdringenden und zum Unterlappen der rechten Lunge ziehenden Rami perforantes der Arteria phrenica bezeichnet. Die übrigen arteriellen Gefäßstämmchen versorgen Nebenniere und Zwerchfelmuskulatur.

Identität kein Zweifel herrschen kann. Kleine Variationen des Verlaufs und akzessorische Gefäße sind bei den Zwerchfellschlagadern ja häufig. Auch die Natur des Pulmonalvenenstammes scheint uns durch die Einmündung der kleinen Zwerchfellvene in denselben eine Klärung zu erfahren. Normalerweise müßte diese ja zur unteren Hohlvene verlaufen. Es erscheint naheliegend, das Endstück der Lungenvene als ursprüngliche Vena phrenica anzusehen, den distalen Pulmonalvenenteil und die unter dem Zwerchfell verlaufende Vene als ihre Äste, von denen der eine — eben der jetzt als Pulmonalvene erscheinende — eine stärkere Ausbildung erfahren hat. Bei Ablehnung dieser Ansicht müßte man einmal für die Einmündung der Lungenvene in die untere Hohlvene und zweitens für die Verbindung der Zwerchfell- mit der Lungenvene eine Erklärung suchen. Wir möchten uns für unseren Fall der Ansicht von *Zuckerkanal* anschließen, daß die Verbindung von Pulmonalvene und Vena cava

inferior durch den Ausbau schon vorher bestehender Anastomosen zustande gekommen ist.

Auch die Versorgung der Lunge aus einem anderen als dem normalen arteriellen Stromgebiet sagt noch nichts über das Vorliegen einer abnormen Anlage aus, der Anschluß kann sehr wohl sekundär entstanden sein. *Christeller* weist auf die Möglichkeit hin, daß sich bei Pulmonalstenose die Zwerchfellschlagadern an der arteriellen Seitenbahn beteiligen. Der isolierte Lungenunterlappen, der nur einen schwachen Ast der Art. pulmonalis erhält, befindet sich hinsichtlich der Blutzufuhr in der gleichen Lage wie die ganze Lunge bei der Pulmonalstenose. Nur für ihn ist ein neuer Zustrom aus der benachbarten Art. phrenica geschaffen worden, für dessen mächtige Entwicklung ein bestimmender Einfluß des Lungenparenchyms (*Beneke*) maßgebend sein mag.

Die beschriebene Zweiteilung der Lunge erfordert unseres Erachtens eine andere Bewertung als die in unseren beiden Fällen vorhandene abnorme Lappung, die keine Seltenheit darstellt und als belanglos betrachtet werden muß. Auch abgeschnürte einzelne Lappen, für deren Zustandekommen gewöhnlich mechanische Ursachen angenommen werden, wie z. B. bei dem *Wrisbergschen* Azygoslappen, stehen immer durch eine Brücke spezifischen Gewebes und einen gemeinsamen Pleuraüberzug mit den anderen Lungenlappen in Verbindung. In unserem Falle wird diese aber nur durch die Gefäße und den Bronchus dargestellt, so daß man rein topographisch zwei getrennte Lungen in einem gemeinsamen Pleuraraum vor sich hat. Vielleicht ist diese Tatsache zusammen mit der beschriebenen Abnormalität in der Gefäßversorgung geeignet, auf ein anderes umstrittenes Kapitel der Mißbildungslehre ein besonderes Licht zu werfen — auf das Gebiet der sog. Nebenlungen, und zwar deshalb, weil die beiden sich gegenüberstehenden Theorien über ihre Genese die bei den Nebenlungen besonderen Gefäßverhältnisse als hauptsächliches Beweismittel heranziehen. Nach der Fraktionstheorie handelt es sich bei den Nebenlungen um eine Abspaltung von der normal gebildeten Lunge, die schon in frühembryonaler Zeit zustande gekommen sein kann (*Rektorzik, Humphry, Kaup, Springer, Hammar, Seltsam, Beneke* u. a.), während die sog. Exzeßtheorie eine selbständige Aussprossung des Vorderdarmes, eine rudimentäre dritte Lungenbildung annimmt (*Ruge, Dürck, Wechsberg, Eppinger, Lewisohn, Bert* u. a.).

Als Gründe für die letzte Anschauung werden das beständige Fehlen einer Verbindung mit der Pulmonalarterie und das Vorhandensein selbständiger Äste der absteigenden Aorta angeführt, während die Anhänger der Fraktionstheorie diese als Analoga der Bronchialarterien betrachten. Verbindungen der Nebenlunge mit dem Bronchialbaum der Hauptlunge sollen nicht bestehen. Diese Merkmale gelten aber nicht für alle beschriebenen Fälle von Nebenlungen: so war bei *Lewisohn* sowohl eine venöse als auch eine bronchiale Verbindung mit der Hauptlunge vorhanden,

während die Arterien der Aorta entstammten. Die Fälle von sog. trachealen Nebenlungen sollten von den stets im unteren Pleuraraum oder sogar in der Bauchhöhle liegenden Nebenlungen abgetrennt werden. Sie haben Beziehungen zu den sog. trachealen Divertikeln (*Chiari*), und die Abschnürungstheorie wird für sie wohl allgemein abgelehnt.

Wir möchten nicht so weit gehen, den Unterlappen der rechten Lunge in unserem Falle 2 als echte Nebenlung zu bezeichnen, dazu scheint uns der Zusammenhang mit der Hauptlung durch Bronchus und Lungenschlagader zu innig. Andererseits ist unverkennbar eine gewisse Selbständigkeit vorhanden, die sich in der völligen Trennung des Parenchyms, einer gesonderten arteriellen Versorgung und dem abnormen venösen Abfluß äußert, so daß man sich als Endzustand der hier angebahnten Loslösung sehr wohl eine echte Nebenlung mit eigener Gefäßversorgung vorstellen kann. Daß in unserem Falle die Aortenäste sicher nicht den Bronchialarterien entsprechen, sondern Äste der Art. phrenica sind, wurde oben schon ausgeführt, ebenso, daß damit die Selbständigkeit der Anlage keineswegs bewiesen ist. Es ist denkbar, daß die durch eine Abschnürung eingeschränkte Blutversorgung erst den Anlaß zur Heranziehung benachbarter Gefäße gibt. So erhält in einem Falle *Eppingers* die linke Lunge ersetzende Aortenäste durch eine Zwerchfellpleurafalte, die gleichzeitig zu einer Einengung und Entwicklungshemmung der Lunge geführt hatte. Diese Beobachtungen scheinen uns geeignet, die Möglichkeit einer eigenen Blutversorgung auch ohne die Annahme einer selbständigen Anlage darzutun und damit eine Stütze der Fraktionstheorie zu bilden.

Hinweisen möchte ich noch auf die lockeren bindegewebigen Verwachsungen des Unterlappens mit seiner Umgebung, sowie auf das Vorhandensein der Zwerchfellsalten, beides Befunde, die in den Erklärungsversuchen über die Entstehungsursache der Nebenlungen (*Heller*, *Beneke*) eine Rolle spielen, auf die aber an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll.

Als wichtigste Ergebnisse seien zum Schluß folgende hervorgehoben:

1. Als arterielle Seitenbahn für die linke Lunge wird bei sehr schwach entwickelter Arteria pulmonalis sinistra und gleichzeitiger hochgradiger Konusverlegung des Pulmonalisstammes ein zwischen Aorta und linkem Pulmonalisast bestehender Ductus Botalli beschrieben (Fall 1).

2. In zwei Fällen von Vena cava sup. sin. persistens verliefen die Gefäße vor den Gebilden des linken Hilus zum linken Vorhof, hatten also nicht den von *Bauer* als typisch geschilderten Weg zwischen Pulmonalarterie und Pulmonalvenen genommen. In Fall 1 ist es zu einer Verbindung der Vene mit dem linken Vorhof gekommen, die man als sekundär entstanden betrachten muß. Wir sehen in diesem Fall das Zwischenglied von dem gewöhnlichen Verlauf der erhalten gebliebenen linken oberen Hohlvene zu den seltenen Beobachtungen mit selbständiger Einmündung in den

linken Vorhof. Das Erhaltenbleiben der linken oberen Hohlvene ist um so bemerkenswerter, als eine weite normal verlaufende Vena jugularis transversa die oberen Hohlvenen miteinander verbindet.

3. Bei Fall 2 bestand eine Mißbildung der rechten Lunge mit bisher noch nicht beschriebener Gefäßversorgung.

Ein hinterer unterer Lungenabschnitt war bis auf die Gefäß- und Bronchusverbindung völlig von dem größeren Vorderlappen getrennt. Beide Lappen erhielten Äste der normalen Art. pulmonalis, der Unterlappen außerdem noch 5 Äste von der Zwerchfellschlagader. Den gemeinsamen venösen Abfluß besorgte ein in die untere Hohlvene mündender Lungenvenenstamm.

4. Der Nachweis, daß es sich bei der arteriellen Versorgung des Unterlappens um Äste der Art. phrenica inf. handelte, und daß auch die Pulmonalvene die Vena phrenica inf. aufnahm, spricht für die Ansicht *Zuckerkanlds*, der den Ausbau normaler Anastomosen für das Zustandekommen der Verbindung von Lungenvenen mit der unteren Hohlvene annimmt.

5. Die weitgehende gewebliche Loslösung eines Lungenlappens von der Hauptlunge und ihre teilweise vorhandene Selbständigkeit bezüglich der Gefäßversorgung, die große Ähnlichkeit mit der bei den sog. Nebenlungen beschriebenen aufweist, macht die Entstehung der Nebenlungen im Sinne der Fraktionstheorie wahrscheinlich.

Schrifttum.

Arnold, J.: Ein Fall von Cor triloculare biatriatum, Kommunikation der Lungenvenen mit der Pfortader und Mangel der Milz. *Virchows Arch.* **42** (1868). — *Beneke*: Über Bauchlunge und Hernia diaphragmatica spuria. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1905**. — *Berblinger*: Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. *Brüning u. Schwalbe*, Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. Wiesbaden 1913. — *Berens, H.*: Über eine noch nicht beschriebene Abnormität im Gebiet der Vena cava inferior. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1898. — *Berthel, F.*: Ein Fall von offenem Foramen ovale mit Persistenz der Vena cardinalis sinistra und anderen Anomalien des Venensystems. *Inaug.-Diss.* München 1901. — *Broman, Ivar*: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. München u. Wiesbaden 1921. — *Chassinat*: Zit. nach *Ghon*. — *Christeller, E.*: Funktionelles und Anatomisches bei dem angeborenen Verschuß der Lungenarterie, insbesondere über die arteriellen Kollateralbahnen bei diesen Zuständen. *Virchows Arch.* **223** (1917). — *Cooper*: Zit. nach *Ghon*. — *Dietrich, A.*: Über ein Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung und über eine V. cava sup. sin. bei dem gleichen Falle. *Virchows Arch.* **212**. — *Ghon, A.*: Ein Beitrag zu den Anomalien der Pulmonalvenen. *Beitr. path. Anat.* **62** (1916). — *Groß, W.*: Ein Fall von Agenesie der linken Lunge. *Beitr. path. Anat.* **37**. — *Gruber, W.*: Duplizität der Vena cava superior usw. *Anatomische Notizen*, Bd. 8. *Virchows Arch.* **99** (1885). — *Heitzmann*: Drei seltene Fälle von Herzmißbildung. *Virchows Arch.* **223** (1917). — *Heller*: Diskussionsbemerkung zu *Beneke*. — *Herxheimer*: Über einen Fall von echter Nebenlunge. *Zbl. Path.* **13**, 529. — Mißbildungen des Herzens und der

großen Gefäße. *Schwalbe*, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1910. — *Hommel*: Zit. nach *Herzheimer*. — *Jaeger, Otto*: Drei Fälle von Herzmißbildungen und ihre Erklärungsmöglichkeit durch die *Spitzersche* Theorie. Inaug.-Diss. Marburg 1924. S. auch Beitr. path. Anat. 80, H. 1. — *Kollmann*: Handatlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1907. — *Lewisohn*: Über einen Fall von echter Nebenlunge. Zbl. Path. 14, Nr 21. — *Merkel*: Mißbildungen im Bereich der oberen Hohlvene. Münch. med. Wschr. 1912, H. 11. — *Mönckeberg*: Mißbildungen des Herzens. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Julius Springer 1928. — *Rauber-Kopsch*: Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Abt. 3. Leipzig: Georg Thieme 1914. — *Ribbert*: Die Respirationsorgane. *Brüning* u. *Schwalbe*, Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. Wiesbaden 1913. — *Schneider*: Die Mißbildungen der Atmungsorgane. *Schwalbe*, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Kap 8. Jena 1910. — *Schröder*: Über Anomalien der Pulmonalvenen, zugleich ein Beitrag zum Cor biloculare. Virchows Arch. 205 (1911). — *Thorel*: Pathologie der Kreislauforgane des Menschen. *Lubarsch-Ostertag*, Erg. Path. 18 (1915). — *Versé, M.*: Kongenitale Pulmonalstenose mit Septumdefekt. Sog. partielle Verdoppelung der Vena cava inferior. Münch. med. Wschr. 1918, Nr 15, 413. — *Wechsberg*: Über eine seltene Form von angeborener Mißbildung der Lunge. Zbl. Path. 11, 593. — *Willige*: Ein Fall von Erhaltenbleiben der Vena cava superior sinistra. Inaug.-Diss. Göttingen 1904.

(Aus der pathologischen Abteilung der medizinischen Fakultät der National Central University, Woosung bei Shanghai.)

Ein Fall von syphilitischem Aneurysma der Bauchaorta mit eigenartiger Spontanruptur.

Von

D. Y. Ku.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 11. Juli 1930.)

Wie allgemein bekannt ist, befindet sich das Aneurysma der Aorta gewöhnlich dicht oberhalb der Aortaklappen bzw. am Aortenbogen. Aneurysmen der Bauchaorta sind viel seltener. Nach *Huchard, Crispi* u. a. betragen sie ungefähr 13% aller Arten von Aortenaneurysmen. Solche von syphilitischer Natur sind nach *Emmerich* nur knapp auf 2% berechnet. Über Spontanzerreißung von Aortenaneurysmen ist im Schrifttum schon viel berichtet worden, zusammenfassend z. B. in der Arbeit von *Lifvendahl*. Sie werden am häufigsten bei denen des aufsteigenden Teils beobachtet, seltener bei denen im absteigenden Brust-aorta gelegenen und Zerreißen von Aneurysmen der Bauchaorta gehören zu den Ausnahmen. Deswegen scheint es mir geboten, einen solchen Fall, wie ich ihn an der Hand habe, mitzuteilen.

Krankengeschichte: 26jährige Chinesin, verheiratet. Seit etwa einem Monate starke Schmerzen in Lendengegend, ins Cholera-Hospital in einem halb bewußtlosen Zustand aufgenommen. Genaue Vorgeschichte daher unmöglich. Puls sehr schwach. Bauch etwas aufgetrieben. Ein faustgroßer derber, beim Berühren schmerzhafter Knoten in der Magengegend gefühlt. Puls sehr schwach. Tod ungefähr 48 Stunden nach der Aufnahme ins Hospital. Sektion 32 Stunden nach dem Tode.

Bauchhöhle: In Bauchhöhle etwa 200 ccm dunkelroter Blutflüssigkeit. Gekröse mit Blutflüssigkeit stark durchtränkt, ebenso das perirenale, perisuprarenale Fett- und Bindegewebe und das retroperitoneale Gewebe auf der rechten Seite reichlich mit Blutflüssigkeit durchsetzt. Leber nicht vergrößert, Magen, Pankreas, Duodenum nach vorn verlagert durch das Vorhandensein eines später noch genau zu beschreibenden Aneurysmas der Bauchaorta. Milz durch einen bindegewebigen Strang an einer Stelle mit Bauchwand verwachsen.

Brusthöhle: Frei von Flüssigkeit. Keine Verwachsung. Lunge sinkt bei der Eröffnung des Brustkorbs zurück. Im Herzbeutel einige Kubikzentimeter von klarer strohgelblicher Flüssigkeit.

Aorta: Aorta ascendens makroskopisch o. B. Intima des unteren Abschnittes der Brustaorta an verschiedenen Stellen verdickt, wo sie bald gräulich weiß und bald gelblich gefärbt ist. Die Intima ist besonders um die Abgangsstellen der 3 unteren Intercostalarterien verdickt und bildet dort grauweiße Platten. Anfangsteil der Bauchaorta vom Tripus Halleri ab sackartig nach rechts, unten und hinten ausgebuchtet (s. Abb. 1). Die sackartige Ausbuchtung eiförmig. Ihr größter Durchmesser liegt parallel zur Längsachse der Aorta, mißt 10 cm. Breiten-durchmesser 6 cm. Auf der ventralen Fläche der Ausbuchtung liegt die untere Hohlvene. Sie ist stark zusammengedrückt und abgeplattet. Ihre hintere Wand mit der Vorderwand des Sacks festgewachsen, ihre Innenhaut unversehrt. Nur

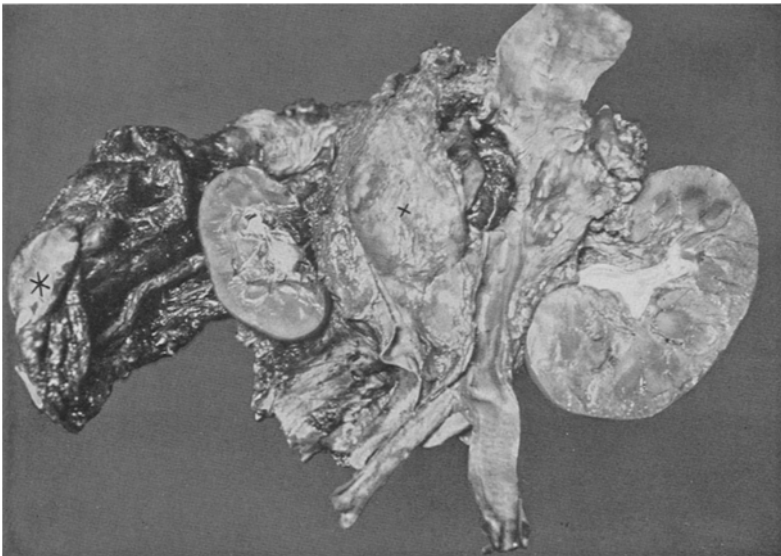


Abb. 1. x Das Aneurysma der Bauchaorta. * Das reichlich mit Blut durchtränkte perirenale Binde- und Fettgewebe.

an einer Stelle ihrer linken hinteren Wand, wo die Verwachsung mit dem Aneurysmasack besonders fest ist, rauh, matt, mit punktförmiger Blutung versehen und etwas Fibrin bedeckt. Nach hinten zu liegt das Aneurysma dem 2. Lendenwirbelkörper auf, der größtenteils angenagt ist (in einem Durchmesser von 3 cm).

Die zwischen Aneurysmasack und Aortenlumen bestehende Öffnung mißt 6×3 cm. Der dieser gegenüberliegende Teil der Aortenwand stark verdickt (0,5 cm) und steif. Auch sonst ist die Intima der Bauchaorta stark verdickt und mit unregelmäßig angeordneten narbigen Einziehungen versehen, besonders um die Abgangsstellen der großen Baucharterien herum. Die narbigen Einziehungen sind besonders deutlich an der Abgangsstelle des Aneurysmas ausgeprägt. Die Wand des Aneurysmas ist an verschiedenen Stellen verschieden dick, im allgemeinen dünner als die normale Aortenwand. Sie ist stark umgebaut und sieht nekrotisch aus. Die Nekrose ist besonders ausgesprochen an einer Stelle der vorderen Wand des unteren Pols des Aneurysmasacks, etwas rechts und hinten von der darüber verziehenden unteren Hohlvene, wo sie zerrissen, fetzig und stark blutig verfärbt ist. Das umgebende perirenale Gewebe stark mit Blutflüssigkeit durchsetzt.

Der Aneurysmasack mit älteren und frischeren thrombotischen Massen ausgefüllt. Der untere Teil des Blutgerinnsels ist mit der hinteren Aneurysmawand verwachsen, während der obere frische Teil des Gerinnsels als gemischten Thrombus zu bezeichnen ist. Die rechte Art. renalis, welche von der Wand des Aneurysmasacks entspringt, verengt, besonders ihre Abgangsstelle von der Aorta: dort ist sie nur für eine feine Sonde durchgängig. Ihre Wand im ganzen Verlauf stark verdünnt wie die einer Vene.

Mikroskopische Untersuchungen der Aorta: Die Schnitte aus verschiedenen Stellen des Übergangs vom Hauptaortarohr zum Aneurysmasack zeigen eine starke Zerstörung der Gefäßwand. Die Intima sehr verdickt, hyalin und von einigen spärlichen Lymphzellen durchsetzt, stellenweise sieht man auch jüngere Bindegewebszellen. In der Media zahlreiche Capillaren, die unmittelbar an die Intima heranreichen und von perivaskulären Lymphzellenansammlungen begleitet sind. Die Muskelfasern unregelmäßig angeordnet und zum Teil nekrotisch zerfallen. Im *Elastica-van Gieson*-Präparat sieht man die für die syphilitische Mesoartitis typischen Veränderungen, nämlich schwere Zerstörung und Untergang des elastischen Gewebes der Media. Der Vorgang besonders ausgesprochen in der äußeren Schicht der Media, im Übergang zur Adventitia. In dieser eine starke perivaskuläre und herdförmige Ansammlung von Lymph- und Plasmazellen vorhanden. In der eigentlichen Aneurysmawand tritt ein starker Umbau der Gefäßwand auf. Von den 3 Schichten der Aortawand ist überhaupt nichts mehr erhalten; sie besteht nur aus faserigem Bindegewebe, welches teilweise hyalin und teilweise nekrotisch ist. Die äußere Schicht dieses fasrigen Gewebes weist eine lymph- und plasmazellige Infiltration auf und ist von zahlreichen Capillaren durchsetzt. Mit der inneren Oberfläche des Aneurysmasacks zusammenschmelzend sitzt das alte, schon zerfallene, als Schollen oder Klumpen sich darbietende thrombotische Material, in welchem, besonders in seinem oberen Teile, noch frische rote Blutkörperchen und Fibrin enthalten sind. Die Wand der durchbrochenen Stelle des Aneurysmasacks ist stark verdünnt, zeigt eine Aufsplitterung der Bindegewebsfasern durch blutige Infiltration. Die einzelnen Fasern sind vielfach isoliert und erscheinen nekrotisch. Dadurch ist der Zusammenhalt der Wand unterbrochen und der Durchbruch ermöglicht worden.

Ein Schnitt vom unteren Abschnitte der Brustaorta zeigt nur eine gummöse Infiltration in der Adventitia. Neben den Lymph- und Plasmazellen findet man einige mehrkernige Riesenzellen. In der Intima außer einer herdförmigen Verdickung keine besondere Veränderung. Aorta ascendens frei von krankhaften Veränderungen.

Die Befunde in anderen Organen sind folgende: *Leber:* teilweise perilobuläre Nekrose, teilweise kleintropfige Verfettung der Leberzellen. *Rechte Niere* stark atrophisch. *Linke* viel größer als normal. *Blasenschleimhaut* geschwollen, gerötet und teilweise mit Blutungen.

Anatomische Diagnose: Syphilitische Aortitis mit Aneurysmabildung in der Bauchaorta; Perforation des Aneurysmas; Verblutung in Bauchhöhle, in das perirenale und retroperitoneale Gewebe der rechten Fossa iliaca; Atrophie der rechten Niere, ausgleichende Vergrößerung der linken Niere; Nekrose und Verfettung der Leber; akute Cystitis; leichtes Ödem der unteren Extremitäten.

Besprechung.

Wie aus dem mikroskopischen Befund herausgeht, ist die Diagnose syphilitische Mesoartitis ohne weiteres klar. Nun fragt es sich, wann die Infektion der Aorta bei dieser jüngeren Frau erfolgt ist und wie lange das Aneurysma bestanden hat. Wie allgemein bekannt ist, gehört die

syphilitische Veränderung der Aorta zum späteren Stadium der Erkrankung. Doch kann eine solche Veränderung nach *Benda* schon 16 Monate nach der Infektion auftreten. *Kaufmann* beobachtete sie noch früher, nämlich 7 Monate post infectionem an einem jüngeren Patienten. Bei unserem Fall ist leider wegen der mangelhaften Vorgeschichte die Dauer der Erkrankung unmöglich zu bestimmen. Wir sind bei der Erörterung dieser Frage nur auf den anatomischen Befund angewiesen. Betrachten wir die histologischen Veränderungen der Aorta, sowohl vom Aneurysmasack selbst als auch der von ihm entfernten Stellen der Aortenwand, so steht die entzündliche Veränderung mit Nekrose und Zerstörung der Gefäßwand im Vordergrund, während die Wucherungs- und Ersatzvorgänge, welche für die chronische und zur Heilung neigende Form charakteristisch sind, bei unserem Fall keine große Rolle spielen. Nur in dem Schnitt der dem Aneurysma benachbarten Stelle der Aortawand läßt sich eine verhältnismäßig starke Wucherung der Bindegewebszellen, besonders um die Capillaren, nachweisen. Außer einer starken Verdickung und Vernarbung der Gefäßwand sieht man auch noch frische entzündliche Infiltrate an dieser Stelle und in der weiteren Umgebung. Der Vorgang ist durchaus fortschreitend und zerstörend. Die mikroskopische Veränderung der absteigenden Brustaorta besteht auch in einer frischen Entzündung mit gummöser Infiltration der Adventitia. Darin ist noch keine nennenswerte Bindegewebsvermehrung. Demnach unterliegt es keinem Zweifel, daß der ganze Prozeß einen verhältnismäßig akuten Verlauf genommen hat und rasch fortgeschritten ist. Wenn man ferner das Blutgerinnsel im Aneurysmasack betrachtet, gewinnt man ebenfalls den Eindruck, daß die Veränderung nicht alt sein kann, weil eben dort, wo das Gerinnsel ganz fest an der Wand des Aneurysmasacks liegt, eine deutliche Organisation nicht zu sehen ist, was bei einem solchen akut verlaufenden Fall auch zu erwarten ist. Berücksichtigen wir noch die Veränderung der rechten Nierenarterie (Verengung des Lumens), dürfen wir einen ähnlichen Schluß ziehen, weil man sich vorstellen muß, daß das Aneurysma sich im Anfangsteil der Bauchaorta und gerade im Gebiet der Umgebung der beiden Mündungen der Nierenschlagadern, besonders der rechten, entwickelt hat und die Abgangsstelle der rechten Nierenarterie während der Entwicklung des Aneurysmas unmöglich lange Zeit unverändert bleiben kann. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Mündung dieser Arterie im Anfang der Erkrankung mit ergriffen worden ist. Da nach *Thoma* die Verengung eines Gefäßes durch die Abnahme der Wandspannung infolge der Verminderung des Blutstroms eine konzentrische Atrophie der Media und bei den meisten Fällen noch eine Wucherung der Intima zur Folge hat, so müßten wir bei unserem Fall eine solche starke Strukturveränderung der rechten Nierenarterie erwarten, wenn es sich dabei um eine lang dauernde Erkrankung gehandelt

hätte. Das ist aber nicht der Fall. Die konzentrische Atrophie der Media der rechten Nierenarterie ist zwar da, aber ihre Intima zeigt überhaupt keine Wucherung. Meiner Meinung nach kommt das nur dadurch zustande, daß die konzentrische Atrophie der Media einer Wucherung der Intima vorausgeht und bei einem raschen Verlauf der syphilitischen Entzündung eine stärkere Intimawucherung noch nicht da sein kann. Aus dem Befund der beiden Nieren (Atrophie der rechten Niere und ausgleichende Hypertrophie der linken), auf den ich noch zurückkommen werde, ist auch ersichtlich, daß die Veränderung der Aorta nicht alt sein kann, weil eine solche verhältnismäßig geringe (Vermehrung um $\frac{1}{3}$ des normalen Gewichtes) kompensatorische Nierenhypertrophie in einer kürzeren Zeit zustande kommen kann. Experimentell beim Hunde beobachteten *Galeotti* und *Villa Santa* 4—5 Monate nach Entfernung einer Niere das Gewicht der anderen zurückgebliebenen um das Doppelte vermehrt. *O. Süchting* hat sogar eine solche ausgleichende Vergrößerung bei weißen Ratten 1—2 Monate nach Operation gesehen. Für einen akuten Verlauf dieses Falls spricht noch das, daß das Aneurysma nach hinten nur die oberflächliche Schicht des Wirbelkörpers zerstört hat, während es sich nach rechts und vorn sehr rasch weiter ausgedehnt hat. Das stimmt auch mit der Krankengeschichte überein, indem die Kranke nur einen Monat vor dem Tode über Kreuzschmerzen geklagt hat.

Daß die Zerreißung des Aneurysmas gerade in seinem unteren Pol, etwas nach vorn und rechts, vor sich gegangen ist, ist leicht zu verstehen, weil dort der Widerstand von der Umgebung am geringsten ist und der Sack sich so lange unbehindert nach der Umgebung ausdehnen kann, bis eine Überschreitung der Elastizitätsgrenze erreicht und die Zerreißung erfolgt. An einer solchen Zerrungsruptur hat der Verlust der elastischen Fasern der Aneurysmawand sicher die Hauptschuld, wie auch *Gsell* und *Bay* bei den meisten Fällen darauf das Hauptgewicht gelegt haben. Eine äußere Ursache, etwa ein Trauma, das die Veranlassung zur Zerreißung gibt, ist hier sehr unwahrscheinlich, weil die Blutung nur ganz allmählich vor sich ging, was nur durch eine allmähliche Nekrose der Gefäßwand geschehen kann. Die Patientin starb auch erst 2 Tage nach dem Einsetzen der akuten Blutungsanzeichen. Deswegen haben wir die Diagnose auf eine spontane Zerreißung des Aneurysmas der Bauchaorta gestellt. Die Frage, warum das Aneurysma bei diesem Fall in der Bauchaorta sich gebildet hat, ist nicht leicht zu beantworten. Hier wäre nur daran zu denken, daß die Bauchaorta bei Frauen mechanisch mehr beansprucht ist, z. B. während der Schwangerschaft und bei der Geburt.

Zum Schluß möchte ich noch auf den Befund der beiden Nieren kurz eingehen. Dieser verdient besondere Beachtung mit Rücksicht auf die Frage, ob es bei der linken, sich ausgleichend vergrößerten Niere

um eine Hypertrophie oder Hyperplasie handelt. Beim Tier, wie *Galeotti* und *Villa Santa* beim Hunde und Kaninchen, *O. Süchting* bei weißen Ratten festgestellt haben, kommen beide Arten von ausgleichender Vorrichtung der Niere bei der Herausnahme der einen vor, und zwar vergrößert sich die verbliebene Niere nach der Operation bei jüngeren Tieren durch Hyperplasie und bei erwachsenen ausschließlich durch Hypertrophie. Beim Menschen sind darüber die Ansichten von verschiedenen Forschern noch verschieden. Das diesbezügliche Schrifttum siehe in der Arbeit von *Lubarsch*. Ehe ich zu dieser Frage eingehe, möchte ich noch eine kurze Beschreibung von beiden Nieren vorausschicken.

Rechte Niere stark atrophisch, $7,5 \times 3,5 \times 2,5$ cm, ungefähr 60 g schwer. Oberfläche glatt und leicht graurötlich gefärbt. Auf der Schnittfläche die Rinde 3 mm breit. Das Gewebe ist ganz blutarm, verdichtet. Rinden- und Markstrahlen stark verschmälert und dicht nebeneinanderliegend. Nierenbecken und Harnleiter o. B. Linke Niere größer als normal, $10,5 \times 5,5 \times 3,5$ cm groß und 182 g schwer. Oberfläche blau-gräulich rot, glatt, nur mit einigen kleinen narbigen Einziehungen an der vorderen Seite des oberen Pols. Farbe auf dem Durchschnitt wie die der Oberfläche. Rinde verdickt, 7 mm dick, Rindenstrahlen ebenfalls verdickt, geschwollen und etwas unregelmäßig. Konsistenz weich. Nierenbecken und Harnleiter o. B. *Mikroskopisch* zeigt die rechte Niere eine Schrumpfung der Glomeruli mit zusammengefallenen Capillarschlingen. Nur solche Glomeruli, die dicht unter der Kapsel liegen und wahrscheinlich teilweise von Kapselarterien versorgt sind, enthalten noch etwas Blut. *Bowmannsche Kapsel*, verdickt. Einige Glomeruli vollständig in hyaline Kugeln umgewandelt. Die meisten zeigen nur eine Verdickung der Capillarwand oder eine partielle Verödung. Die Epithelzellen der Harnkanälchen stark verkleinert, besonders die der Hauptstücke. Sie sehen wie Lymphzellen aus, mit pyknotischen Kernen. Nur die der Sammelröhren sind wenig verändert. Basalmembran verdickt. Interstitielles Gewebe stark vermehrt und homogenisiert. In einigen Bezirken kommt das Parenchymgewebe zur vollständigen Verödung. Alle Nierengefäße blutleer, leicht zusammengefallen. Intima der Arterien etwas verdickt. Muskelfasern der Media verschmälert. Dagegen die Glomeruli der rechten Niere vergrößert mit der Ausnahme der in den narbig veränderten Stellen gelegenen. Ihre Capillaren gut erweitert, Harnkanälchen ebenfalls stark verbreitert. Wegen der postmortalen Autolyse sind die Epithelzellen der Hauptstücke wenig deutlich. Aber solche von den *Henleschen Tubuli* sind vergrößert mit gut gefärbten Kernen; sie zeigen gelegentlich Teilungsfiguren. Die Muskelfasern der Media, der Arterien und Venen sind deutlich hypertrophiert.

Um die Frage zu erörtern, ob eine Hypertrophie oder Hyperplasie bei der linken Niere vorliegt, habe ich von beiden Nieren die Glomeruli, welche eine mehr abgerundete Form haben und am größten unter allen sind, mit dem Okularmikrometer gemessen. Solche von der hypertrophischen linken Niere haben durchschnittlich einen Durchmesser von 0,1 mm und solche von der atrophischen rechten Niere nur 0,075 mm. Die Größe des normalen Nierenkörperchens von einer Frau von ungefähr gleichem Alter beträgt durchschnittlich knapp 0,1 mm. Weil unser Präparat als Sammlungsmaterial aufbewahrt werden muß und ein vollständiger Querschnitt von der Niere nicht gemacht werden kann, kann

ich die Zahl der Glomeruli nur in dieser Weise bestimmen, daß die Glomeruli, die im Rindengewebe zwischen 2 benachbarten Markstrahlen lokalisiert sind, in mehreren Schnitten der beiden Nieren gezählt und miteinander verglichen werden. Die Zahl der Glomeruli zwischen je 2 benachbarten Markstrahlen in der linken hypertrophischen Niere scheint eher vermindert als vermehrt zu sein im Vergleich mit der rechten Niere. Aber eine Verminderung der Zahl der Glomeruli in der ausgleichend sich vergrößerten Niere ist nicht vorhanden. Das kommt nur dadurch zustande, daß die einzelnen Glomeruli von den dazwischenliegenden hypertrophischen Harnkanälchen weit auseinandergedrängt und über einen größeren Raum verteilt sind. Von den Harnkanälchen läßt sich auch nur eine Vergrößerung einzelner Abschnitte feststellen, die wieder auf der Zunahme der Größe einzelner Epithelzellen beruht. Eine wahre Regeneration (*Kümmel, Petrone*), sowie Aussprossungen von den Kanälchen (*Tilp, Jores*) kann ich in meinem Fall nicht bestätigen. Das Vorhandensein von gelegentlich gefundenen Kernteilungsfiguren der Epithelien der *Henleschen* Kanälchen kann, aber nicht unbedingt, eine Hyperplasie dieser Zellen bedeuten, weil sie auch in anderen Erkrankungen der Niere gefunden werden kann. Ob solche von Hauptstücken auch vorhanden sind oder nicht, ist unmöglich zu ermitteln wegen der Trübung und Auflösung der Epithelzellen durch postmortale Veränderung. Die zur Bestimmung der Zahl und der Größe der Glomeruli benutzten Methoden sind natürlich keine einwandfreien und die Zahl auch durchaus keine absolute. Aber wir sind doch zu dem Schluß berechtigt, daß die ausgleichende Vergrößerung der linken Niere bei unserem Fall auf Hypertrophie der Glomeruli und der einzelnen Abschnitte der Harnkanälchen, aber nicht auf ihrer Vermehrung beruht, was mit der schon lange bekannten grundlegenden Auffassung von *Eckhardt* übereinstimmt.

Zusammenfassung.

Es handelt sich um einen Fall vom Aneurysma der Bauchaorta auf dem Boden einer syphilitischen Mesoartitis bei einer jüngeren Frau. Wann die syphilitische Infektion erfolgt ist, entzieht sich vollständig unserer Kenntnis. Auf Grund des anatomischen Befundes ist wohl anzunehmen, daß die Erkrankung der Aorta einen akuten Verlauf genommen hat. Die spontane Zerreißen erfolgt durch Zerrung und Dehnung der Aneurysmawand an dem vorderen und unteren Pol, wo der Widerstand der Umgebung am geringsten ist. Die in die Bauchhöhle hinein erfolgte Verblutung ist eine ziemlich langsame und der Tod ist erst ungefähr 2 Tage nach dem Einsetzen der akuten Symptome eingetreten. Die Mündungsstelle der rechten Nierenarterie ist stark verengt durch Übergreifen von syphilitischer Veränderung der Aorta. Infolgedessen Atrophie der rechten Niere und ausgleichende Vergrößerung

der linken. Diese beruht nicht auf der Neubildung der Glomeruli und der Epithelien der einzelnen Abschnitte der Harnkanälchen, sondern auf Größenzunahme der einzelnen Bestandteile der Niere, was für eine Hypertrophie und gegen eine Hyperplasie dieses Organs spricht.

Schrifttum.

Bay: *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2, S. 676. — *Benda*: *Aschoff*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1928. — *Emmerich*: *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2, S. 746. — *Galeotti* u. *Villa Santa*: Beitr. path. Anat. **31** (1902). — *Gsell*: Virchows Arch. **270**, H. 1 (1929). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2 (1922). — *Lifvendahl*: Arch. of Path. 8, Nr 2 (1929). — *Lubarsch*: *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 6, H. 1, S. 579. — *Süchtung, O.*: Virchows Arch. **274**, H. 3 (1930). — *Thoma*: *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2, S. 683.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien
[Vorstand: Prof. J. Erdheim].)

Über das atherosklerotische und Kombinations- aneurysma.

Von

Horace Marshall Korn

Associate Professor für innere Medizin, State University of Iowa.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Mai 1930.)

Einleitung.

Es ist eine wohlbekannte Tatsache, daß über der syphilitisch entzündeten Aortenmedia die Intima nicht nur sehr stark bindegewebig verdickt, sondern auch hochgradig atheromatös verändert sein kann. Diese Intimaveränderung verdeckt bei der Betrachtung mit freiem Auge die syphilitische Veränderung der Media unter Umständen vollständig; man sieht dann nichts als nur die Atherosklerose und ist infolge dieser Täuschung sehr geneigt, die uns heute wohlbekannten Folgen der syphilitischen Mesaortitis für die Gefäßwand, so insbesondere das Aneurysma, für eine Folge von Atherosklerose zu halten. In der Zeit vor der genauen Ergründung der Mesaortitis syphilitica, in der es den Forschern natürlich nicht entgangen ist, daß Syphilitiker sehr häufig schwerste Aortenveränderungen aufweisen, sprach man nicht nur von einer syphilitischen Arteriosklerose, die heute als unrichtig erkannt ist, sondern man schrieb auch das Aortenaneurysma ausschließlich der Arteriosklerose zu. In bezug auf die Entstehung des Aortenaneurysmas schlug somit zu jener Zeit das Pendel vollständig nach der Arterioskleroseseite aus. Als dann aber im raschen Siegeslauf die Mesaortitisluetica zur allgemeinen Anerkennung gelangte, kamen die Forscher zur Meinung, daß der Arteriosklerose kaum oder gar keine Bedeutung für die Entstehung des Aortenaneurysmas zukomme, da ja die Arteriosklerose sogar eine Wandverdickung herbeiführe und die Media nur wenig in Mitleidenschaft ziehe (*Jores*). Wenn *Jores* sagt: „Die Bedeutung der Arteriosklerose für die Aneurysmen sei früher überschätzt worden“, so hat er gewiß damit recht, doch können wir andererseits wieder behaupten, daß heutzutage die Bedeutung der Arteriosklerose als Ursache der Aneurysmen wieder allzusehr unterschätzt wird. Es hat eben unter dem Einfluß der neu errungenen Kenntnis

der Aortenlues in bezug auf die Entstehung des Aneurysmas das Pendel wieder nach der entgegengesetzten, syphilitischen Seite ausgeschlagen. Wohl dem Höhepunkt dieser Anschauungsrichtung begegnet man in dem bekannten Lehrbuch von *Mac Callum* (1925), der der Meinung zuneigt, *sämtliche* Aneurysmen seien syphilitischer Herkunft. Die vorliegende Mitteilung stellt sich zur Aufgabe, die heute übertriebene Anschauung von der syphilitischen Entstehung des Aortenaneurysmas auf ihr richtiges Maß zurückzuführen und der Arteriosklerose die ihr zukommende Bedeutung bei der Entstehung des Aneurysmas, allerdings in dem ihr zukommenden Ausmaße zurückzuerobern. Es soll hier gezeigt werden, wie die von der Intima ausgehende Atherosklerose durchaus befähigt ist, nicht nur auf die Media überzugreifen, sondern diese in ihrer ganzen Dicke zu vernichten und so ein Aneurysma herbeizuführen.

Daß die Atherosklerose der Intima auf die an sie angrenzende Schicht der Media übergreifen kann, ist allgemein anerkannt (*Kaufmann, Jores*) und mit Recht betont insbesondere *Benda*, daß die atheromatöse Form der Arteriosklerose zum Aneurysma führt. Wie aber die Media durch die auf sie übergreifende Atherosklerose vollständig vernichtet wird und wie dies zum Aneurysma führt, wird erst in der folgenden Mitteilung zu zeigen versucht. Von dieser Art abgesehen sind aber auch schon manche andere genau unter einem atherosklerotischen Intimaherd gelegenen *Mediaveränderungen* beschrieben worden. So Atrophie (*Howa, Thoma*), Schwund ihrer muskulös-elastischen und Wucherung ihrer bindegewebigen Anteile (*Kaufmann, Beitzke*), Vermehrung der Vasa vasorum (*Thoma*) im Sinne einer beschleunigten Strömung der Gewebslymphe und erhöhten Stoffaustausches im Bereich der Atheromhöhle der Intima (*Erdheim*), entzündliche Infiltrate um die Vasa vasorum, welche Lues vortäuschen können (*Kaufmann, Jores, Beitzke*). *Beitzke*, der die Atherosklerose der Intima auf örtliche Mediaveränderungen zurückführt, führt zu den hier aufgezählten noch manche andere hinzu, wie Verkalkung, körnige Trübung, Zerreißen elastischer Lamellen, chemisch-toxische und mechanische Schädigungen. Da die vorliegende Arbeit sich nur zur Aufgabe stellt, die höchsten Grade der Atherosklerose in ihren Endstadien, deren Folgen für die Media und damit den Werdegang der atherosklerotischen Aneurysmen zu verfolgen, nicht aber den Werdegang der Atherosklerose selbst, wird hier keine Gelegenheit gegeben sein, zu dem Versuch *Beitzkes* Stellung zu nehmen, der die alte *Thomasche* Lehre neu zu beleben sich bestrebt, nach der die atherosklerotische Intimaveränderung in einer primären Mediaerkrankung ihren Grund habe.

Schon *Erdheim*, der das Bild der fortschreitenden und der narbig ausheilenden Atheromhöhle entworfen hat, macht darauf aufmerksam, daß eine Atheromhöhle der Intima nicht nur auf die Media übergreifen kann, sondern sie sogar auf eine recht lange Strecke in ganzer Dicke vernichten kann, was Aneurysmabildung genau so wie bei der Mediaerzstörung durch Syphilis oder idiopathische Medianekrose zur Folge haben kann. Die vorliegende Arbeit bringt das Beweismaterial für diese Behauptung und ist in diesem Sinne eine Fortsetzung der Arbeit *Erdheims*.

Kaufmann hat vollständig recht, wenn er bei der außerordentlichen Häufigkeit der Atherosklerose die durch sie bedingten Aneurysmen als ziemlich selten bezeichnet und daher den von ihm selbst erhobenen Anteil der Atherosklerose bei der Entstehung des Aortenaneurysmas (unter 24 Fällen je 50% Atherosklerose und Lues) als zu hoch bezeichnet. Absolut genommen kann man aber nach unseren eigenen Erfahrungen das atherosklerotische Aortenaneurysma durchaus nicht als Seltenheit bezeichnen. Seine bevorzugte Fundstätte ist nach unserem eigenen Material

die Bauchaorta knapp oberhalb der Teilung. Es ist daher *Kaufmann* nur zuzustimmen, wenn er sagt, daß sich der Anteil der Atherosklerose erhöht, wenn man auch das Aneurysma der Bauchaorta mit einbezieht. Darum ist es unverständlich, wenn sich bei ihm an einer anderen Stelle die Bemerkung findet, der Aortenbogen werde vor allem häufig vom atherosklerotischen Aneurysma betroffen.

Das atherosklerotische Aortenaneurysma ist in unserem Seziersaal durchaus keine seltene Erscheinung. Für die vorliegende Mitteilung

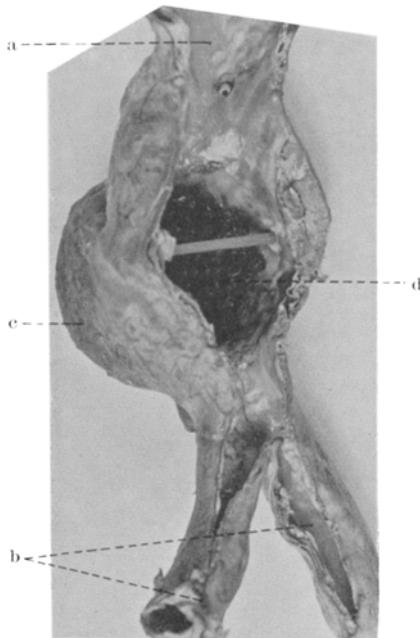


Abb. 1.

Sackförmiges atherosklerotisches Aneurysma an der Hinterwand der Bauchaorta auf etwas weniger als die Hälfte verkleinert.

a Bauchaorta; b A. iliacae communes;
c Aneurysmasack von außen; d Thrombus im Inneren des Aneurysmas.

wurden aber aus dem großen Materiale nur 4 Fälle für diese Mitteilung ausgesucht, wobei die 2 ersten Fälle Beispiele reiner atherosklerotischer Aortenaneurysmen an der typischen Fundstätte, nämlich in der Bauchaorta, sind und *verschiedene Stadien* der Veränderung aufweisen. Abb. 1 zeigt ein solches typisches, atherosklerotisches Aneurysma der Bauchaorta, von einem in diese Mitteilung sonst nicht aufgenommenen Fall herrührend. Es werden aber ferner auch noch 2 Fälle von Aneurysmen mitgeteilt, bei denen Atherosklerose nicht die alleinige Ursache der Sackbildung ist. Der eine (Fall 3) betraf eine Arteria subclavia von mißbildetem Verlauf und zeigte neben Atherosklerose auch ein wahrscheinlich auf eitriger Entzündung beruhendes Aneurysma dissecans als zweite Ursache der Gefäßerweiterung. Im vierten Fall endlich spielt neben der Atherosklerose auch eine Medianekrose unbe-

kannter Ursache eine Rolle bei der Entstehung eines Aneurysmas am Aortenbogen. Das Material besteht somit aus zwei Fällen rein atherosklerotischer Aortenaneurysmen und zwei Fällen von Kombinationsaneurysmen.

Das Untersuchungsmaterial.

Fall 1. Israel G., 84 Jahre. Vorgeschichte belanglos. Alkohol: sehr mäßig. Nicotin: 8—10 Zigaretten täglich. Geschlechtskrankheiten: Gonorrhöe in der Jugend. Wa.-R. negativ, was in Anbetracht der hier vorliegenden Aortenkrankheit von Wichtigkeit ist. R. R. 135. Der Patient ging an Marasmus und mäßiger allgemeiner Stauung infolge Emphysemherzens zugrunde. Die Obduktion ergab als Ursache der Kachexie einen Mastdarmkrebs.

Anatomischer *Aortenbefund*: Alterserweiterung und hochgradige Atherosklerose der Aorta, am Bogen beginnend und nach unten beträchtlich zunehmend. Ausgedehnte atheromatöse Geschwüre und wandständige Thromben. Walnußgroßes, spindeliges, *atherosklerotisches Aneurysma knapp über der Aortenteilung*, durch einen großen Thrombus ausgefüllt, seine Umgebung verkalkt und der Rand des Aneurysmas als scharfe Kante vorspringend. Hochgradige Atherosklerose der Aortenklappen, beträchtliche Hypertrophie beider Herzkammern.

Mikroskopisch untersucht wurden 15 Stellen außerhalb und innerhalb des Aneurysmas, alle in querer Richtung, die des Aneurysmabereiches den ganzen Aortenquerschnitt betreffend.

Die *Intima* ist, wenn auch in wechselndem Grade, *verdickt* und häufig *hyalin verändert*. Sie erreicht die 6fache Dicke einer normalen Media und in ihren inneren Schichten ist die *Elastica* sehr spärlich und oft schlecht gefärbt. Die stellenweise sehr reichlich vorhandene *Kalkablagerung* beginnt manchmal in Form rundlicher, solider oder hohler Körnchen, wobei man sich in diesem Falle vorstellen kann, daß sie in Form von fettsaurem Kalk um Fetttropfen erfolgt, die sich in chemischem Zerfall befinden. Dicht liegende, einzeln stehende Kalkherde können zu einer einfürgigen Platte verschmelzen, die die ganze Intimadicke einnimmt, somit nicht nur altes, sondern auch neues Intimabindgewebe betrifft. Die hellblauen Linien im Kalkherd, die parallel zu seiner Oberfläche verlaufen, sind Orte der längere Zeit stillstehenden Kalkablagerung, wie man sie im Gelenkknorpel und auch sonst im verkalkten Schwielenewebe findet. Eine große Kalkplatte kann im Leben zerbrechen und die seitlich verschobenen Bruchstücke gelangen durch Verkalkung der unmittelbar benachbarten Media zur Vereinigung. Diese primitive Art der Bruchheilung durch Verkalkung der dem Bruch benachbarten Gewebe findet sich sehr gewöhnlich bei der Mediaverkalkung peripherer Gefäße, im Panzerherzen und bei ähnlichen Gelegenheiten. Aber auch ohne solche Brüche kann die Verkalkung von der Intima auf die Media übergreifen, sogar drei Viertel ihrer Dicke betreffen, wobei aber das Mediagewebe, in das hinein die Verkalkung fortschreitet, gute Kernfärbung zeigt, also nicht nekrotisch ist.

Mit Rücksicht auf die Entstehung des Aneurysmas durch Atherosklerose wendet sich unsere besondere Aufmerksamkeit den *Atheromhöhlen* zu, die hier sehr groß sein können. In ihrem aus fettreichem Detritus bestehenden Inhalt findet sich häufig Kalkablagerung. Entsprechend *Aschoffs* Darstellung, daß die bei der Spaltung dieser Fette entstehende Fettsäure sich gierig mit Kalk verbindet, kann sein Auftreten hier nicht wundernehmen. Bricht die Atheromhöhle in die Aortenlichtung durch, so vermischt sich das thrombosierende Blut mit dem Fetto- detritus, der mitten in den Thrombus, wie auch wieder rote, weiße Blutkörperchen und Serum im Atherombrei zu liegen kommen. Der Blutstrom kann eine zum Geschwür gewordene Atheromhöhle ganz auswaschen, wonach sie sich mit einem Thrombus füllt und wie ehemals bei der Höhle, so liegt dann beim Thrombus im Bereiche des überhängenden Geschwürsrandes Intimabindgewebe ober- und unterhalb davon. Der riesige wandständige Thrombus, welcher jenem atheromatösen Geschwür anliegt, aus dem das Aneurysma hervorgegangen ist und das er etwa auf das normale Maß der Aortenlichtung wieder verengt, besteht in seinen jüngeren, oberflächlichen Schichten hauptsächlich aus Fibrin und roten Blutkörperchen, in den tieferen, älteren aus hyalinisiertem Fibrin, in dem sich einzelne Leukocyten kleine Gänge geschaffen haben. In der Nähe alter Thromben findet man gelegentlich viel Hämosiderin im hyalin veränderten Bindegewebe der Intima.

An dem Rande der Atheromhöhle kann man erkennen, ob sie in *Fortschritt* oder *Heilung* begriffen ist. Am fortschreitenden Rande sieht man molekularen Zerfall des vom Lipoid durchsetzten, abgestorbenen Intimabindgewebes; dem Gewebszerfall kann aber auch Desimprägnation vorangehen, wobei das kernlose Bindegewebe sich mit Eosin nur ganz hellrot, nach *van Gieson* nicht mehr rot, sondern gelb färbt, die

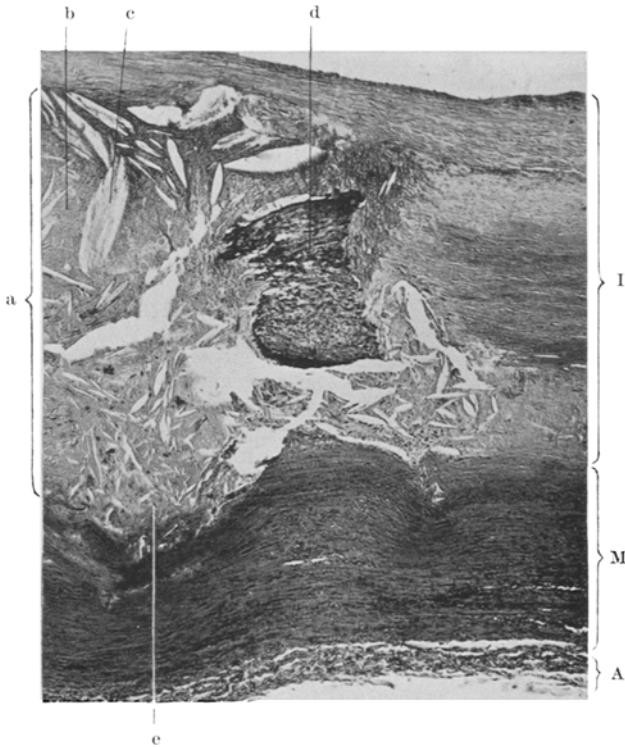


Abb. 2. Atheromhöhle mit Sequester, die Media annagend. Fall 1. Hämolsin-Eosin. 32fache Vergr. I Intima; M Media; A Adventitia; a Atheromhöhle mit Trümmern b, Cholesterinkristallen c und einem Sequester d, aus verkalkter Intima bestehend. Bei e Annagung der Media durch das Atherom.

Elastica aber nur zum Teil verloren hat. Diese Art fortschreitenden Gewebsschwundes am Rande der Atheromhöhle ist aber nur bei kalklosem Gewebe möglich, stößt er aber auf einen Kalkherd, so zerfällt wohl das Gewebe *um* ihn, der Kalkherd *selbst* aber bleibt wie ein Sequester erhalten und kommt so schließlich ganz frei im Atherombrei zu liegen, färbt sich in *van Gieson* rein rot und enthält noch die ganze Elastica, wie sie der Intima dieser Gegend zukommt (Abb. 2, d). Geht aber eine Atheromhöhle in Heilung über, so kommt es vom Rande her zu einer wohl sehr trägen, weil ohne Zuhilfenahme von Gefäßen und Exsudatzellen vor sich gehenden bindegewebigen Organisation ihres Inhaltes.

Zwar erscheinen in den tiefsten Schichten der Intima weite Vasa vasorum, nähern sich der Atheromhöhle, erreichen sie aber nicht. Sie können der Organisation nur insofern nützen, als sie den Umlauf der Gewebsflüssigkeit steigern und die Stoffab- und -zufuhr doch etwas lebhafter gestalten. So wird der Atherombrei durch Säfte entführt und vom Rande her dringen Bindegewebszellen in den Atherombrei ein, wodurch

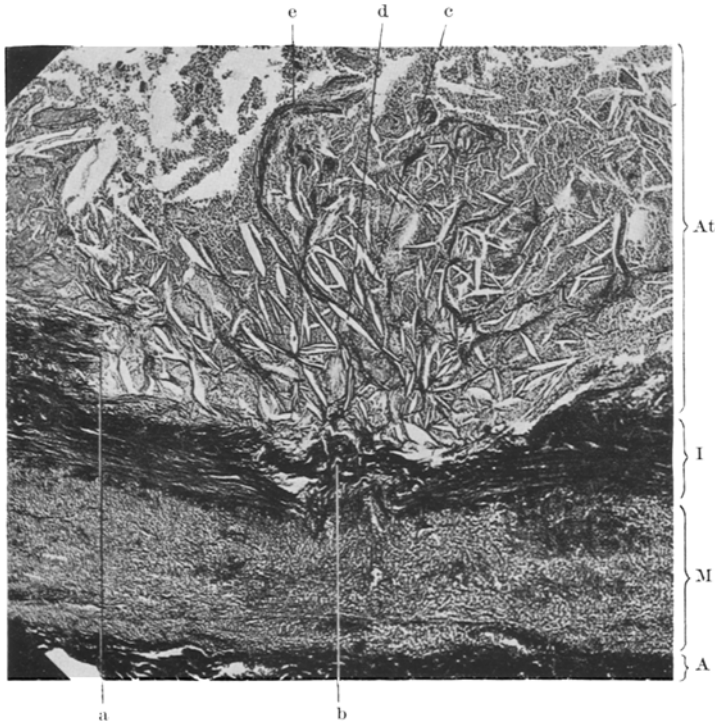


Abb. 3. Bindegewebige Organisation des Atherombreies. Fall 4. *van Gieson*. 60fache Vergr. A Teil der Adventitia; M Media; I tiefste Schicht der Intima, bei a unterbrochen, bei b mit gestörtem Faserverlauf. Das Intimabindgewebe entsendet in den Atherombrei zarteste Bindegewebszüge c, welche mit besonderer Vorliebe entlang den glatten Flächen der Cholesterinkrystalle d vordringen und bis e zu verfolgen sind.

dort auch Kollagenfasern auftreten, welche mit besonderer Vorliebe entlang der Oberfläche der der Aufsaugung widerstehenden Cholesterinkrystalle (Abb. 3, d) weiterwachsen und sie so von einer oder beiden Seiten mit einer dünnen Bindegewebsmembran umhüllen (Abb. 3c, e). Die Krystalle sind selbst dann noch zu sehen, wenn die Zwischenräume zwischen ihnen schon ganz von Bindegewebe erfüllt sind, d. h. die Atheromhöhle schon bindegewebig verödet ist. Erst sehr viel später schwinden auch die Krystalle vollständig, nachdem sie noch geraume Zeit in spärlicher Zahl in dem fast überall zu findenden neuen Bindegewebe der Intima zu sehen waren.

Nachdem wir so die Merkzeichen des Fortschreitens und der Heilung einer Atheromhöhle kennen gelernt haben, können wir zu dem uns hier am meisten angehenden Punkte übergehen, zur *Zerstörung der Media durch Übergreifen der Intimaatheromhöhle auf sie*, was im wesentlichen so geschieht, daß alle Bestandteile der Media Schritt für Schritt dichtest von Fett durchsetzt werden, das Gewebe abstirbt, molekulär zerfällt, wonach sich die Trümmer dem aus dem gleichen Zerfall der Intima hervorgegangenen hinzugesellen. Wo die Media durch diesen langsam von der Intima in der Richtung gegen die Adventitia fortschreitenden atheromatösen Zerfall schließlich in ihrer ganzen Dicke vernichtet ist, wie das hier gerade über der Teilungsstelle der Bauchaorta der Fall ist, befindet sich die Gefäßwand in einer ähnlichen Lage wie bei der syphilitischen Vernichtung der Media und dem entsprechend ist auch die Folge ähnlich, eine örtliche, wenn auch im vorliegenden Falle nur spindelige Erweiterung des Gefäßes, ein *atheromatöses spindeliges Aortenaneurysma*. Es ist daher nicht richtig, daß die Atherosklerose überhaupt allein oder überwiegend die Intima betrifft; das trifft höchstens nur eine Zeitlang zu, vielmehr kann in den Spätstadien die Media in einem mindestens ebenso hohen Grade wie die Intima und stellenweise in ihrer Gesamtheit vom Atherom zerstört werden. Ebenso unrichtig ist es, daß ein durch Mediavernichtung herbeigeführtes Aneurysma nur Syphilis als Ursache haben kann, denn das bringt das Atherom auf seine Weise ebenfalls zustande.

Im einzelnen ergibt sich hier folgendes. Das erste Zeichen, daß der atheromatöse Zerfall die Intimagrenze überschritten hat, ist die Durchbrechung der *Elastica interna* auf dem Grunde einer großen Atheromhöhle der Intima. Damit schwindet das wichtigste Kennzeichen der Intimamediagrenze. Dann beginnt der atheromatöse Zerfall auf die Media überzugreifen, in der so eine lange, aber seichte grubige Lücke erzeugt wird, erst einige wenige Lamellen tief. Um diesen Betrag ist dann die Media schon dünner geworden und ihre ehemals auf der ganzen Linie glatte Begrenzung ist nunmehr auf weite Strecken hin sehr unregelmäßig, zackig, zerfressen (Abb. 2, e). Dieses Bild war schon außerhalb des Aneurysmas an allen zur Untersuchung gelangten atheromatösen Stellen zu sehen, und es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß eine solche, die Media diffus betreffende partielle Vernichtung auch eine diffuse Erweiterung der Aorta zur Folge hat, die sich zu der nicht atheromatösen Alterserweiterung hinzugesellt. Ausnahmsweise ist die in die Media hineingefressene Grube schmal, aber sehr tief (Abb. 4). Die Media, soweit sie vorläufig der atheromatösen Zerstörung noch entgangen ist, kann auch schon manche Veränderungen zeigen. Sie kann mit Ausnahme der der Adventitia anliegenden Schicht, und zwar nicht nur genau unter den Atheromhöhlen, sondern auch sonst, nekrotisch sein, wobei die Muskelzellen, manchmal auch die *Elastica*, vermindert, das Bindegewebe vermehrt ist, also Fibrose und Nekrose. Die Fibrose könnte als Gegenmaßnahme gegen die Schwächung der Wand durch die Abnahme der Muskulatur und *Elastica* aufgefaßt werden. Diese Mediaveränderung kann nicht als Ursache der Intimaatherosklerose angesprochen werden, denn sie findet sich auch ohne Intimaveränderung.

Die *Vasa vasorum* sind vermehrt und erweitert, auch in den inneren Mediaschichten zu finden und zuweilen von unbedeutenden Rundzelleninfiltraten begleitet.

Noch mehr sind sie in der Adventitia vermehrt und erweitert und von reichlicheren Exsudatzellen umgeben.

Wo aber, wie im Aneurysmabereiche, die Media auf eine lange Strecke in ganzer Dicke der atheromatösen Zerstörung verfallen ist, ist von der Aortenwand bloß die Adventitia als letzte Schicht verblieben, der nunmehr der große, das ganze Aneurysma erfüllende Thrombus unmittelbar anliegt (Abb. 5 T—T). Dieser engt die aneurysmatisch erweiterte Lichtung der Aorta auf etwa normale Masse ein. Am Aneurysmarande

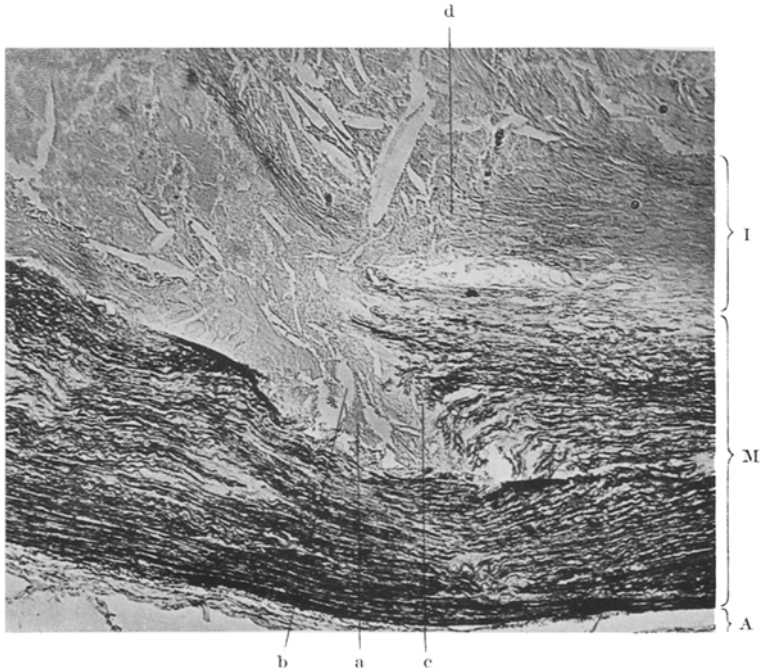


Abb. 4. Annagung der Media durch Atherom. Fall 1. *Weigert*. 60fache Vergr. I Intima; M Media; A Adventitia. Die aus Trümmern a und Cholesterinkristallen b bestehende Atherommasse in die Media sich hinein erstreckend, deren elastische Schichten bei c wie abgehackt enden. Ebenso hört die Intima bei d auf.

hört die Media bald plötzlich (Abb. 6, c; Abb. 9, c), bald allmählich (Abb. 9, b) auf und einmal war sie auf eine ganz kurze Strecke von der Adventitia abgehoben und durch neues Bindegewebe an sie wieder festgemacht worden, also eine Andeutung eines geheilten Aneurysma dissecans. Nur mittels der *Weigert*-Färbung lassen sich manchmal einzelne kurze, feinste, isolierte, also für die Funktion nicht mehr in Betracht kommende Überbleibsel der Media am Grunde des Aneurysmas nachweisen, was dem *Weigert*-Bild eine große Ähnlichkeit mit dem des syphilitischen Aneurysmas gibt. Der höchste, nicht mehr zu überbietende Grad der Wandzerstörung ist erreicht, wenn nunmehr auch die durch

den Annagungsvorgang bloßgelegte Adventitia, wie das mehrfach zu sehen war, dem atheromatösen Zerfall verfällt und an einer Stelle sogar vollkommen durchbrochen war. Damit aber darf eine andere Erscheinung nicht verwechselt werden, die darin besteht, daß unter dem Druck des Aortenblutes Atherombrei in das Bindegewebe der Adventitia passiv hineingepreßt wird und dann inmitten derselben zu liegen kommt

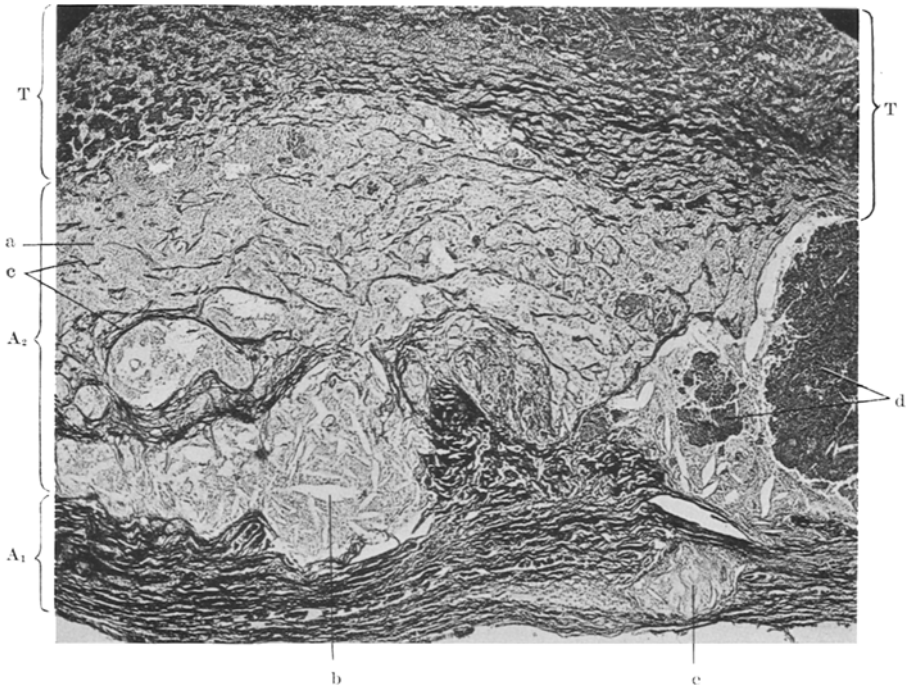


Abb. 5. Bis in die Adventitia vorgedrungener Atherombrei. Fall 1. *van Gieson*. 50fache Vergr. Media hier nicht mehr vorhanden. T—T Teil eines Thrombus, der Adventitia direkt aufliegend, welche in der inneren Schicht A₂ ganz durchsetzt ist von Atherombrei a mit Cholesterinkristallen b; auch Thrombusmassen d liegen hier. Von der Adventitia nur noch Reste von Bindegewebsfasern c. A₁ äußerste gut erhaltene Adventitiaschicht, aber auch schon in diese Atherommassen e eingedrungen.

(Abb. 5 e; Abb. 6, d). Sonderbarerweise zeigt die Adventitia im Aneurysmabereiche keinerlei Bestreben, durch Bindegewebsvermehrung sich zu verstärken, sie zeigt sogar im Gegenteil einen Verlust ihrer Elastica. Auftreten neuen Bindegewebes aus Organisation des Atherombreies war im Aneurysmabereiche nur zweimal zu sehen in Form einer dicken, neuen Bindegewebsschicht, die zwischen Adventitia und Thrombus liegt und am Aneurysmarand mit der alten Intima verschmilzt. Sonst aber war im Aneurysmabereiche der atheromatöse Zerfall der Media durchwegs nur im Fortschreiten begriffen und gerade das ist die besondere Eigenschaft dieses Falles.

Wenn wir von einem spindeligen Aneurysma der untersten Bauch-aorta von makroskopisch ganz dem gleichen Aussehen wie im ersten Falle hier noch einen zweiten Fall anführen, so geschieht das nur deshalb, weil er im Gegensatz zum ersten die das Aneurysma verursachende atheromatöse Zerstörung der Media *weit überwiegend* nicht im Fortschreiten, sondern schon im Zustande des *Stillstandes und der Heilung* durch bindegewebige Organisation des Atherombreies zeigt. Man begegnet überhaupt Heilungsvorgängen in der Wand der Atheromhöhle bis zur völligen Vernarbung überaus häufig. Ja, man findet atherosklerotische Aneurysmen, bei denen der atheromatöse Prozeß sowohl in der Intima als auch in der Media in Heilung begriffen ist viel häufiger als solchen, in denen er im Fortschreiten sich befindet. Wie man das fortschreitende und Heilungsstadium voneinander unterscheidet, hat *Erdheim* gezeigt.

Fall 2. Marie W., 84 Jahre. Kurz nach der Aufnahme gestorben. Ernährungszustand gut, keine Ödeme. Sie litt an Altersblödsinn und hatte anatomisch hochgradige Atherosklerose der Gehirnarterien und eine geheilte Gehirnblutung. Als Todesursache fand sich Lobulärpneumonie der linksseitigen Lungenlappen mit frischer Pleuritis.

Anatomischer Aortenbefund: Hochgradige Atherosklerose des Bogens und der absteigenden Aorta mit weitgehender Verkalkung, vielen atheromatösen Geschwüren mit wandständigen Thromben und ein hühnereigroßes, spindeliges, *atherosklerotisches Aneurysma* an der Vorderwand der Bauch-aorta *oberhalb der Teilung*. Die Lichtung des Aneurysmas durch einen geschichteten Thrombus wieder hochgradig eingengt, welcher im ganzen Umfange der Aneurysmawand aufsaß. Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten 33 Stellen, sämtlich im Querschnitt.

Im folgenden *mikroskopischen* Befund sollen die Veränderungen, die wir schon im ersten Falle kennen gelernt haben, bloß gestreift und nur neue Befunde etwas näher besprochen werden. In bezug auf Verdickung, Verkalkung der *Intima* und Brüche der Kalkplatten nichts Neues. Die verdickte Intima ist stellenweise mit Blutserum durchtränkt und beherbergt stellenweise ganze Massen von Fettkörnchenzellen. An der Intimamedia-grenze findet sich sehr häufig eine besonders elasticareiche, stark bindegewebige, daher im *van Gieson* besonders rote Schicht, deren Zugehörigkeit zur Intima oder Media nicht leicht zu entscheiden ist. Die Grenze zwischen beiden bleibt daher unentschieden. Die *Vasa vasorum* sind, wie schon im ersten Falle, in der für höhere Grade der Atheromatose charakteristischen Weise in der Media erheblich vermehrt, treten aber namentlich in der Intima in besonders pathologischer Weise sehr zahlreich auf, wo sie sogar mit einer eigenen elastischen Hülle ausgestattet sein können. Begleitende einkernige Exsudatzellen fanden sich nur ausnahmsweise und spärlich, einmal sogar ausschließlich polymorphkernige Leukocyten.

Die auf die Intima beschränkten *Atheromhöhlen* verschiedenster Größe und mit verkalkendem Inhalt sind oft im Fortschreiten anzutreffen, doch Desimpragnation ist selten. Die die atheromatösen Geschwüre deckenden Thromben sind mit Atherombrei vermischt und bestehen zum Teil aus hyalinisiertem Fibrin. Unter den vorgefundenen Bildern der Thrombusorganisation war eines dadurch auffallend, daß das dabei entstandene Bindegewebe Dreiecksform hatte, mit der Spitze in den Thrombus hineinragte, unter der Grundfläche aber lag eine Intimakalk-

platte von genau der gleichen Länge. Die sicher bestehende Abhängigkeit der Lage, Ausdehnung und Gestalt dieses bindegewebigen Organisationsproduktes von der Kalkplatte ist aber nicht klar geworden.

Schon bei den Atheromhöhlen und -geschwüren der Intima selbst ist *Stillstand und Heilung* das weit überwiegend angetroffene Stadium. Dies erfolgt in der schon im ersten Falle beschriebenen Weise durch träge bindegewebige Organisation des Atherombreies unter vorläufigem Einschluß der schwer aufsaugbaren Cholesterinkrystalle in das dabei entstehende neue Bindegewebe (Abb. 3, c, e). Das gleiche Heilungsstadium findet man aber auch bei Atheromhöhlen, die seinerzeit in die Tiefe schon auf die Media oder sogar Adventitia übergegriffen hatten, wobei die Organisation von jenem Gewebe ausgeht, das die Atheromhöhle begrenzt, also je nach dem Tiefgreifen derselben, bald nur von der Intima, bald aber auch von der Media oder gar auch der Adventitia. So ist es auch im Bereiche des Aneurysmas (s. unten). Wenn eine auf die Intima beschränkte Atheromhöhle völlig bindegewebig verodet ist, kann man diese bindegewebige Narbe, wiewohl sie doch in der bloß ebenfalls bindegewebigen Intima liegt, dennoch von dieser unterscheiden, da das neue Bindegewebe im Gegensatz zur älteren elasticareichen Intima elasticafrei ist, von den manchmal noch eingeschlossenen, restlichen Cholesterinkrystallen zu schweigen. Bei Atheromhöhlen, die seinerzeit auch schon einen Teil der Media zerstört haben und dann in Heilung übergegangen sind, begegnet man häufig dem folgenden Bild, das auch im Aneurysma vorherrscht. Zwischen Atherommasse und Media liegt die elasticafreie Schicht neuen Bindegewebes, welches sich der Gefäßwandfunktion anpassend, das Aussehen einer eigenen Intimaschicht annimmt und offenbar nach längerer Zeit sogar neue, feine, elastische Fäserchen auszubilden beginnt, während um dieselbe Zeit über der Atheromhöhle, d. h. zwischen ihr und der Gefäßlichtung noch das alte, derb- bindegewebige, elasticareiche Intimagewebe liegt. Ist aber eine solche ausheilende Atheromhöhle, der seinerzeit schon ein Teil der Media zum Opfer gefallen war, zu einem atheromatösen Geschwür geworden, so ruht dann der Thrombus der eben beschriebenen elasticafreien, neuen Intimaschicht unmittelbar auf, die den Thrombus vom verbliebenen Mediarest trennt. Wie schon im ersten Falle geschildert, kann die Media nicht nur flächenhaft, sondern auch tiefgrubig vom atheromatösen Prozeß angegriffen sein (Abb. 2 und 4) und ausnahmsweise war die Grube auffallend schmal und tief. Wie beide diese Möglichkeiten im ersten Falle im fortschreitenden Stadium vertreten waren, so hier im völlig geheilten, wobei die Medialücke durch gefäßhaltiges Narbengewebe mit nur sehr wenig Exsudatzellen ausgefüllt ist, an dessen Rande die elastischen Lamellen der Media wie abgehackt enden. Das Bild, das nur dreimal zu sehen war, hat mit geheilter Mesoarteritis luica die größte Ähnlichkeit. Zum Zeichen aber, daß diese Mediadefekte seinerzeit

in der Tat von atheromatösen Annagungsvorgängen erzeugt wurden, liegen sie unterhalb der in der Intima in noch ansehnlichen Resten erhaltenen Atheromhöhle. Auch sei ausdrücklich betont, daß von Mes-aortitis nirgends etwas nachweisbar war. Die von der Atherosklerose verschont gebliebene, restliche Media zeigt ähnliche Veränderungen wie im Falle 1, Schwund der Muskelfasern und Kernarmut, Bindegewebsvermehrung, die Elastica der inneren Mediaschichten aber bald verringert, bald verdichtet und oft so stark verändert, daß sie gar nicht mehr als Mediaelastica erkennbar ist.

Aber nicht nur der atheromatöse, sondern auch der *Verkalkungsprozeß der Intima* übt seinen *Einfluß auf die Media* aus. So kann unter einer Kalkplatte in der inneren Mediaschicht die restliche Media, obwohl frei von jeglicher atheromatöser Arrosion, auffallend verdünnt, ihre elastischen Schichten an Zahl nicht verringert, aber aufs dichteste zusammengepreßt und gestreckt sein. Eine Kalkplatte in der tiefen Intimaschicht kann die unter ihr liegende Media vor dem Übergreifen des atheromatösen Zerfalls lange Zeit beschützen, der in der Intima ober der Platte Platz gegriffen hat und an dieser, als an einem Hindernis, geraume Zeit stehen bleibt. Bricht aber eine Kalkplatte der Media, so wird der Atherombrei durch diese Bresche nach außen bis zur Adventitia gepreßt. Daß aber ein Kalkherd der Intima durch atheromatösen Zerfall alles ihn umgebenden, nicht verkalkten Intimagewebes sozusagen umgangen wird und, so aus seinem Lager herausgearbeitet, schließlich als frei beweglicher Sequester im Atherombrei zu liegen kommt, ist schon im ersten Falle beschrieben. Hier begegnet man diesem Bilde in einem späteren Stadium: Die Atheromhöhle, in der der Sequester liegt, hatte seinerzeit schon die Media völlig durchgefressen, auch schon die Adventitia ein wenig angegriffen und bei der ständigen Unruhe der bewegten Gefäßwandung mag der kalkharte Sequester durch Verletzungen der Höhlenwand, also auch der Media, manches zu ihrer fortschreitenden Zerstörung nach Art einer Gletschermühle beigetragen haben; jetzt aber ist der Zerfall zum Stillstand gebracht, indem Intima, Media und Adventitia rings um den Sequester Narbengewebe hervorgebracht haben.

Alles bisher Gesagte betrifft die Aorta außerhalb des *Aneurysmas*. Was dieses betrifft, so können wir uns kurz fassen, denn es stellt bloß den örtlich höchsten Grad der gleichen Veränderung in größerer Flächenausdehnung dar. Im Aneurysmabereiche ist die Media weit und breit vernichtet und bestenfalls sind von ihr einzelne, etwa drei Lamellen dicke und noch dünnere, nur im *Weigert*-Schnitt nachweisbare Überbleibsel erhalten, die der Adventitia anliegen. Diese, seinerzeit zum Teil ebenfalls angefressen, ist jetzt sklerosiert, an Elastica verarmt und bildet den Grund des Aneurysmas, gleichzeitig seinen letzten alten Wandbestandteil. Der von der Intima auf die Media übergreifende atheromatöse Zerfall, der diese weitgehende Zerstörung herbeigeführt hat, ist im Gegensatz zum ersten Fall nur noch ausnahmsweise im Gange, zu *allermeist* in der schon geschilderten Weise *in bindegewebiger Ausheilung*. Dabei sind an verschiedenen Stellen die Bilder verschieden. 1. Bald wurde diese tiefgreifende Annagung von einer gegen die Aortenlichtung noch geschlossenen Atheromhöhle herbeigeführt und das ist deshalb bemerkenswert, weil es zeigt, daß unter einer makroskopisch glatten,

unverdächtigen Intimastelle, also gleichsam unterirdisch, die Media durch das Atherom schon ganz zerstört sein kann. 2. Bald aber fehlt diese letzte Intimadecke und das Aneurysma ist, soweit es reicht, Sitz eines einzigen atheromatösen Geschwüres. Darum ist, auch in diesem Falle, das ganze Aneurysma ringsum von einem einzigen riesigen Thrombus ausgekleidet, der nicht genau in seiner Mitte für das Aortenblut einen Durchgang freiläßt. Er besteht zuoberst in den jüngsten Schichten

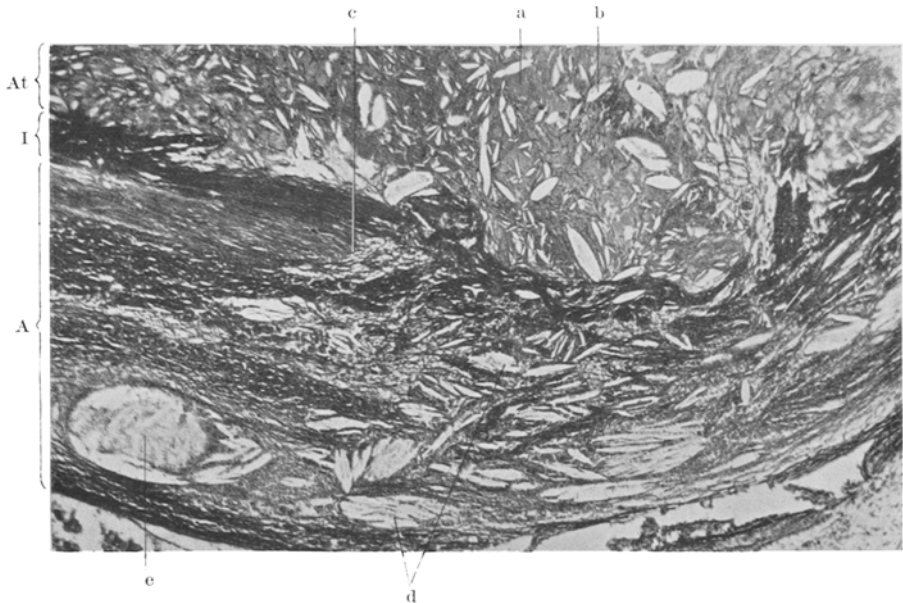


Abb. 6. Nach Durchbruch der Media tief in die Adventitia vorgedrungener Atherombrei. Fall 2. *van Gieson*. 32fache Vergr. I tiefste Schicht der Intima. Ober ihr ein Teil einer großen Atheromhöhle A mit Detritus a und Cholesterinkrystallen b. Die Media M bei c unterbrochen und so der Atherombrei tief in die Adventitia vorgedrungen = d und sogar unter die Media M vorgeschoben = e.

aus Fibrin, Blutplättchen, roten und weißen Blutkörperchen, zutiefst in den alten Schichten aus hyalinem Fibrin, wie im ersten Falle. 3. Bald endlich ahmt das atherosklerotische Aneurysma ein sackförmiges, syphilitisches Rupturaneurysma nach mit stark nach außen sich vorwölbendem Grunde, während an beiden Rändern die Media sich stark verdünnt und ganz aufhört (Abb. 6, b, c). In die den Grund des Aneurysmas bildende Adventitia, die fast ganz durchbrochen ist, wird der Atherombrei samt Cholesterinkrystallen tief hineingepreßt (Abb. 6, d), ist auch eine Strecke weit der Außenfläche der Media entlang, von ihren Rändern ausgehend, vorgeschoben worden (Abb. 6, e), ist aber nirgends außerhalb der Adventitia zu finden. Auf die Berührung mit diesen fremden Stoffen antwortet die gefäßführende Adventitia mit reichlicher zelliger Exsudation und zahlreichen Fremdkörperriesenzellen. Das steht im auf-

fallenden Gegensatz zum trägen Verhalten der von Haus aus gefäßlosen Intima, die ja in viel ausgiebigerer Berührung mit den Atherommassen steht und in sie sogar hineinwächst.

Fall 3. Theresa Sch., 74 Jahre. Bewußtlos in die Anstalt eingeliefert und kurz danach gestorben, wie die Leichenöffnung zeigte, an einer in die Kammern durchgebrochenen Gehirnblutung. Es bestand hochgradige Atherosklerose im Bogen und in der absteigenden Aorta, während die aufsteigende Aorta zum größten Teil frei ist, eine bösartige Sklerose der Nieren und eine mächtige Hypertrophie der linken Herzkammer. Außer einem *Meckelschen* Divertikel fand sich auch die folgende Mißbildung: Die rechte Arteria subclavia ging erst nach der linken vom Aortenbogen ab und gelangte hinter der Speiseröhre an ihr Ziel, dabei die Speiseröhre zusammendrückend und in die Kuppel des rechten Brustfellraumes vorspringend. Sie ist in ihrer ganzen Länge bis auf einen Durchmesser von genau 6 cm, also sehr beträchtlich zylindrisch aneurysmatisch erweitert und in dieser ganzen Länge auch thrombosiert. In dem Thrombus, dessen älteste Schichten weiß und geschichtet, dessen innere Schichten aber überwiegend rot und nicht geschichtet sind, ist für das strömende Blut ein enger Kanal ausgespart, der auf einer Seite von glatter Intima begrenzt wird, somit vollkommen exzentrisch liegt. Untersucht wurden 18 Stellen, darunter 14 Querschnitte durch die rechte Subclavia und vier Längsschnitte aus dem Anfang und Ende der aneurysmatischen Ausdehnung. Gelegentlich des Zerlegens sah man schon mit freiem Auge, daß schwere Atheromatose die Ursache des Aneurysmas ist.

Nachdem wir bisher das spindelige und sackförmige atherosklerotische Aortenaneurysma an seiner typischen Fundstätte, in der Bauchaorta oder der Teilung kennen gelernt haben, wollen wir uns auch solche Fälle ansehen, wo die Atherosklerose beim Zustandekommen eines Aneurysmas zwar ebenfalls, aber nicht die alleinige Rolle spielt. Solche *Kombinationsaneurysmen* können wohl an beliebigen Orten des Gefäßsystems vorkommen und die anderen Gefäßerkrankungen, mit denen sich im Aneurysma die Atherosklerose verbindet, können wahrscheinlich sehr verschiedener Art sein. Es wird noch sehr viel Arbeit erfordern, bis wir so weit sind, in solchen Fällen kombinierter, auch nicht zu Aneurysma führender Gefäßerkrankungen entscheiden zu können, welche von den beiden sich verknüpfenden Erkrankungen die primäre und welche die sekundäre ist oder aber ob sie beide voneinander unabhängig sind. Hier ist vorläufig größte Vorsicht am Platze um so mehr, als im vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung, wie es das Aneurysma bereits ist, es oft Schwierigkeiten bereitet, in einem Falle *kombinierter Gefäßerkrankung* die Natur jener zweiten pathologischen Veränderung zu erkennen, mit der sich die Atherosklerose vergesellschaftet findet. Wenn wir hier schon auch solche Fälle anführen, so geschieht es aus dem Bestreben zu zeigen, daß auch unter solchen Umständen die Atherosklerose bei der Aneurysmabildung mit eine Rolle spielt. Daß im vorliegenden Falle nicht Atherosklerose allein ausschlaggebend war, konnte schon daraus geschlossen werden, daß sie in der ganzen übrigen Aorta eine recht untergeordnete Rolle spielte, das Aneurysma zylindrisch

war und die zufolge einer Mißbildung abnorm verlaufende A. subclavia in ganzer Länge betraf, lauter sehr auffallende, besondere Umstände.

In der A. subclavia war die *Atherosklerose sehr hochgradig* entwickelt, die Intima stark verdickt und stellenweise Vasa vasorum führend, die alte, elasticareiche Intima oft verkalkt, einmal sogar mit anschließender metaplastischer Knochenbildung, die Atheromhöhlen (Abb. 7 a—b), sehr zahlreich, zu allermeist in vorgeschrittener Heilung, also entweder eine dicke Schicht neuen, Cholesterinkristalle und verkalkenden Atherombrei führenden Bindegewebes um große Atherombreimassen oder Reste der Media überziehend oder, wenn auch diese fehlen (Abb. 7 c—d), der Adventitia unmittelbar aufgelagert (Abb. 7 e).

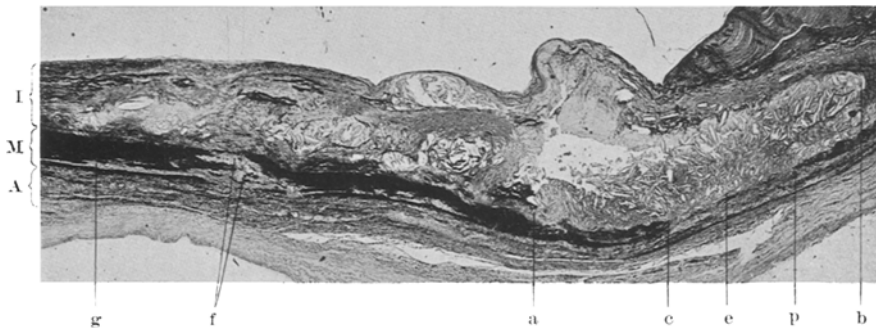


Abb. 7. Zickzackförmige und atheromatöse Mediaunterbrechung. Fall 3. *Weigert*. 12fache Vergr. In der stark verdickten Intima I viel Atherom, darunter die große Atheromhöhle a—b, in deren Bereich die Media M von c—d atheromatös zerstört ist, so daß der Atherombrei bei e mit der Adventitia A in Berührung steht. Ganz anders sieht die zickzackförmige vollständige Unterbrechung der Media aus = f, die mit elasticafreiem Bindegewebe ausgefüllt ist, darin Bruchstücke elastischer Medialamellen. g = mit Bindegewebe ausgefüllter feinsten Spalt in der tiefsten Mediaschicht = geheiltes Aneurysma dissecans.

Die Media an vielen Stellen von gegen die Gefäßlichtung geschlossenen Atheromhöhlen angegriffen und verdünnt. An Unterbrechungsstellen der Media liegt der Atherombrei stellenweise unmittelbar der Adventitia an.

Das Bild eines außerhalb des Aneurysmas gelegenen, auf die Intima beschränkten atheromatösen Geschwüres nach vollständiger bindegewebiger Heilung versteht man, wenn man sich den Höhepunkt der Veränderung vor der Heilung vor Augen führt: Über der normalen Media mit erhaltener Grenzastica eine große Atheromhöhle mit cholesterinhaltigem Brei, gegen die Aortenlichtung durch einen dünnen Rest alten, elasticareichen Intimabindegewebes gedeckt, der nur an der Stelle des Geschwüres unterbrochen ist. Jetzt die ehemalige Atheromhöhle ganz von neuem Bindegewebe erfüllt, das sich durch die ehemalige Geschwürsöffnung in die Gefäßlichtung hinein erstreckt, hier die ehemalige, dünne Decke der Atheromhöhle aus alter elasticareicher Intima hoch überschichtet und im Vergleich mit der alten Intima viel spärlichere und ganz ungeordnete elastische Fasern führt. Alle diese Verhältnisse werden erst im *Weigert*-Schnitt aufgedeckt, während man bei anderen Färbungen nicht ahnt, welche Geschichte diese rein bindegewebige Intima hat, die viermal so dick ist als die unversehrte Media unter ihr.

Nachdem wir gesehen haben, daß hier hochgradige Atherosklerose im Aneurysma eine Rolle spielt, gehen wir zur anderen, hier vorgefundenen Gefäßkrankung. In bezug auf alle Wandschichten, also auch auf die *Media*, die sich aber dank dem Elasticagehalt in ihren kleinsten Teilehen verrät, muß hier bedacht werden, daß die A. subclavia auf einen Durchmesser von 6 cm, also sehr beträchtlich erweitert und damit die Wand sehr stark gedehnt war, was allein schon sehr eingreifende Veränderungen zur Folge haben muß. Wo also die *Media* von der Atherosklerose ganz verschont ist und noch ihre Grenzastica besitzt, ist sie durch Dehnung beträchtlich verdünnt, ihre Muskelfasern vermindert, das Bindegewebe vermehrt. Auch Nekroseherde der *Media* kommen im Aneurysma vor (s. unten), viel weniger außerhalb desselben. Keine begleitenden Infiltrate um die vermehrten *Vasa vasorum*.

Davon abgesehen finden sich aber, wieder nur dank der *Weigert*-Färbung, also an den Elasticadefekten erkennbare, derzeit durch elastica-freies Narbengewebe wieder ausgeheilte, zahlreiche, zickzackförmige Zerstörungsherde (Abb. 7, f), die die ganze Mediadicke betreffen. Dieses Narbengewebe führt Gefäße, weist auch Blutungen auf, schließt in sich kleine Bruchstücke der Mediaelastica ein und auch die ehemaligen Ränder der *Media* tauchen in sie ein und sind hier in nächster Nachbarschaft nekrotisch. Schon die Zickzackform dieser Zerstörungsherde der *Media* zeigt, daß sie nicht durch Atherom entstanden sein können, wenn auch zwei dieser vollständig wurmstichigen Mediaherde genau unter geheilten Atheromhöhlen der Intima lagen. Wegen des geheilten Stadiums kann die Ursache dieser Veränderung nicht mit Sicherheit festgestellt werden, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich um die Folge derzeit schon fast ganz abgelaufener, eiteriger Gefäßwandentzündung handle. Dafür spricht, daß einmal die innere Mediaschicht dicht von Eiterzellen durchsetzt war, einmal auch das Narbengewebe eines geheilten Mediazerstörungsherdes. Weniger beweisend ist es, daß der Thrombus, der das aneurysmatische Gefäß fast ganz ausfüllt, manchmal große Mengen polynucleärer Leukocyten aufweist, von denen sich manche große Gänge im hyalinisierten Fibrin geschaffen haben. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß da, wo der im Thrombus ausgesparte Kanal für das strömende Blut zum kleinen Teil noch von der Gefäßwand selbst begrenzt wird, diese nicht etwa immer noch einigermaßen den ursprünglichen Aufbau bewahrt hat, vielmehr kann auch hier die *Media* zerstört sein. Auch das gefäßreiche, aus Organisation des Thrombus hervorgegangene Bindegewebe, welches zum Zeichen seines längeren Bestandes zutiefst schon feine elastische Fäserchen zu bilden beginnt, kann stellenweise ebenfalls noch polynucleäre Leukocyten enthalten. Aber der Umstand, daß sich alle sofort zu beschreibenden Zeichen eines geheilten *Aneurysma dissecans* fanden, könnte für die Ansicht verwertet werden, daß sich hier vor langer Zeit eine schwere eitrige Entzündung der Gefäßwand abgespielt hatte.

Im Aneurysma, 1 cm von seinem Rand entfernt (Abb. 8), sieht man die hier nicht nekrotische *Media* (M) samt ihrer daselbst verdickten ursprünglichen Intima (I)

abgerissen enden (g, f), von der Adventitia auf mehr als 1 cm Länge erst recht stark (b), dann nur etwas abgehoben (c). Seither aber ist die Media durch ein im Abhebungsspalt aufgetretenes, noch recht gefäßreiches Narbengewebe an der Adventitia wieder angewachsen, wobei abgerissene elastische Medialamellen, wie früher ins Hämatom, so jetzt ins Narbengewebe gebettet sind. Da das andere Reißende in dem langen Schnitte nicht enthalten, also seinerzeit auf der Höhe der Veränderung weithin zerstört worden sein muß, so wurde die bloßliegende Reißfläche der Adventitia von einer dicken Schicht neuen Bindegewebes (d) überzogen, in die auch das vorhandene Reißende der Intimamedia taucht (f, g). Dieses neue narbige Bindegewebe hat sich seiner Funktion in der Gefäßwand angepaßt und, als es dränging, schließlich auch neue elastische Fäserchen auszubilden, geschah dies nicht in der Weise, daß das ganze massige Narbengewebe (d, f) mit *Elastica*

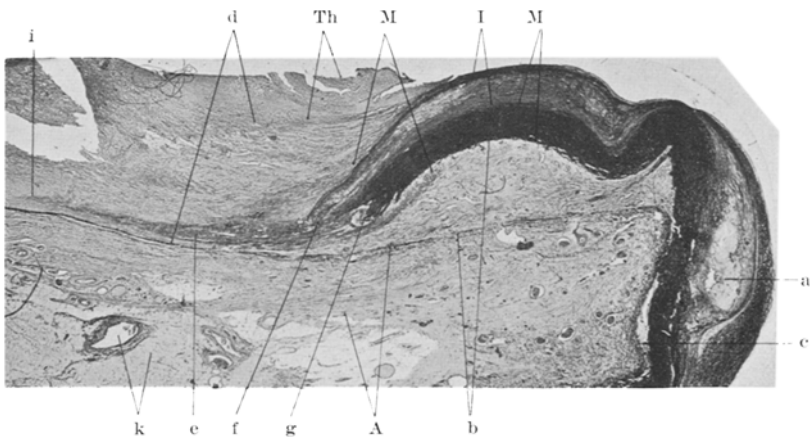


Abb. 8. Rand des geheilten Aneurysma dissecans. Fall 3. *Weigert*. 9fache Vergr. I verdickte Intima mit Atherom a; M Media von der Adventitia A abgehoben und der Abhebungsspalt b mit neuem Bindegewebe ausgefüllt und erst bei c endend. Mit Thrombus Th bedeckte, sehr dicke neue Bindegewebsmasse d, die der bloßgelegten Adventitia aufliegt und in sich einen Elasticazügel e ausgebildet hat, der das Reißende der alten Intima f und das der alten Media g bei h umgreift und bei i spitz ausläuft. k extraadventitielles Fettgewebe mit Gefäßen.

ausgestattet wurde, sondern in ihm ist ein viel schmalerer, elastischer Zügel (e) entstanden, der ganz elektiv am ehemaligen Reißende der alten Intimamedia ansetzt (h) und mit dem anderen spitz zulaufenden Ende (i) an die alte Adventitia (A) befestigt ist; das ganze übrige Narbengewebe jedoch blieb elasticafrei.

Diese Erscheinung bot etwas sehr Belehrendes. Sie zeigt, daß es die *funktionelle Beanspruchung* ist, die darüber entscheidet, daß und welcher Teil einer großen Narbenmasse in der Gefäßwand mit *Elastica* ausgestattet wird, ebenso darüber, welche Verlaufsrichtung und Gesamtgestalt das ganze elastische Gebilde haben wird. Sie zeigt aber auch, wie nach dem Festmachen des Reißendes der alten, elastischen Media durch die luxurierend große Narbenmasse diese abgerissene Media wieder ihre Funktion aufnahm, ihre eigene Beanspruchung auf einen Teil der großen Narbenmasse übertrug und *nur in diesem Teil* *Elastica* entstand, nicht in den anderen, unmittelbar benachbarten Teilen. Wir sind sonst

nur am Knochen gewohnt, solche sinnfällige Beweise für die funktionelle Anpassung zu finden.

Soviel über den Rand des Aneurysma dissecans, der auch gleichzeitig der Rand der jetzigen gesamten Gefäßerweiterung ist. Es sei nur hinzugefügt, daß an zahlreichen Schnitten aus den übrigen Teilen des erweiterten Gefäßes die Anzeichen des geheilten Aneurysma dissecans zu finden waren in Form einer schmalen, auf sehr lange Strecken sich hinziehenden, ganz elasticafreien Narbenschicht (Abb. 7, g), zwischen Media und der an ihrer Elastica leicht erkennbaren Adventitia. Wie für das Aneurysma dissecans typisch, sind aber nicht selten einige elastische Schichten der Media an der Adventitia haften geblieben und der spaltfüllende Narbenzug liegt dann in den alleräußersten Mediaschichten. An vielen Stellen ist die Adventitia sklerotisch, ihre Elastica sehr spärlich oder ganz fehlend, was zum Teil auf Zerreißen durch die außerordentliche Dehnung beruhen dürfte, ihre Vasa vasorum fast immer von vielen Exsudatzellen begleitet. Es gibt auch Stellen, wo von der ursprünglichen Adventitia, ebenso wie von der Media und Intima gar nichts mehr erhalten ist, so daß derzeit die Gefäßwand allein aus neuem Bindegewebe in dicker Schicht besteht. So ist es auch da, wo das Aneurysma der Speiseröhre anliegt, auf sie drückt, durch straffes Bindegewebe an sie angewachsen ist, wobei ihre äußere Längsmuskelschicht verloren gegangen ist und ebenfalls durch Bindegewebe ersetzt wurde, sonst ist die Speiseröhre ganz unverändert. Ob dieser Muskeldefekt einfach eine Folge des Drucks oder aber eines Übergreifens der seinerzeitigen Entzündung von der Gefäßwand auf die Speiseröhre ist, läßt sich nicht entscheiden.

Es unterliegt nach alldem keinem Zweifel, daß es sich um eine *kombinierte Gefäßerkrankung* handelt, Atherosklerose einerseits und geheilte eiterige Entzündung der Gefäßwand mit Aneurysma dissecans andererseits. Da beide zur aneurysmatischen Dehnung der ganzen A. subclavia beigetragen haben, liegt ein *Kombinationsaneurysma* vor. In welchem *Verhältnis* aber beide zueinander stehen, ist nicht sicher zu sagen, nur daß sie beide ursächlich zusammenhängen, ist sicher. Es könnte sein, daß Entzündung und Aneurysma zuerst da waren und die Atherosklerose die Folge dieser entzündlichen Wandveränderung war, denn Entzündung der Wand kann Atherosklerose zur Folge haben. Oder aber die Atherosklerose war zuerst da und die bakterielle Infektion der Wand erfolgte erst von einem atheromatösen Geschwür aus etwa. Diese Annahme könnte als die wahrscheinlichere erscheinen, wenn man bedenkt, daß die Atherosklerose schon sehr vorgeschritten ist, während der reichliche Gefäßgehalt des Narbengewebes am Rande des Aneurysma dissecans und die Reste eiterigen Exsudates auf einen jüngeren Bestand dieser Veränderung schließen lassen. Doch mit Sicherheit zu beweisen ist auch diese Annahme nicht. Weshalb sich aber alle diese Veränderungen gerade in diesem abnorm verlaufenden Gefäß entwickelt haben, ist nicht zu sagen. Auf die Mißbildung als solche hier einzugehen, würde vom Gegenstande zu weit abführen.

Fall 4. Barbara V., 67 Jahre alt. Vorgeschichte belanglos. Alkohol, Geschlechtskrankheiten und Nicotin geleugnet. Niemals Fehlgeburt. Wa.R. negativ. Sie starb, einen Monat nach Herausnahme eines Eierstockskystoms, an einem rechtsseitigen Pleuraempyem, welches sich an einen großen vereiterten Infarkt im rechten

Lungenunterlappen sowie an eine abscedierende Lungenentzündung im rechten Oberlappen anschloß. Embolie der rechten Lungenschlagader von thrombosierte Venen des rechten Beines ausgehend.

Am Aortenbogen knapp jenseits des Abganges der linken Subclavia ein *sackförmiges Aneurysma* von der Gestalt und Größe einer halben, längsaufgeschnittenen Pflaume. Da im Aneurysma typische, *globulöse*, wandständige Thromben saßen, wie sie sich ganz gewöhnlich über atheromatösen Geschwüren finden, wurde an atherosklerotisches Aneurysma gedacht trotz des für dieses ungewöhnlichen Sitzes am Bogen. Untersucht wurden 6 Schnitte, in denen stets das ganze Aneurysma enthalten war.

Erst nachdem wir an der Hand von Fällen reiner Atherosklerose gelernt haben, woran man erkennt, daß eine stattgehabte Zerstörung der Media durch Atherom erfolgt ist, können wir daran gehen, auch einen verwickelteren Fall zu betrachten, bei dem im Bereiche des Aneurysmas die Media außer diesem atheromatösen Zerfall auch noch eine andere, selbständige Erkrankung aufweist, die man in keine Abhängigkeit von der Atheromatose bringen kann. Bei dieser Gelegenheit werden wir sehen, worin die Schwierigkeiten in der Beurteilung solcher *Kombinationsfälle* bestehen.

Im *mikroskopischen Bilde* begegnen wir zunächst den uns schon bekannten, bis zur *Mediazerstörung* führenden Bildern schwerster *Atherosklerose*. In der stark verdickten, stellenweise hyalin degenerierten Intima die Elastica vermehrt, dann wieder die Bindegewebszellen vermehrt. Unter vorangehender Desimpragnation der Kollagen- und Elastinfasern fortschreitende Atheromhöhlen mit verkalkendem Brei; vom Aortenblut ausgewaschene Atheromhöhlen; Kalkplatten, von der Intima auf die Media übergreifend, das Fortschreiten der Atheromhöhlen aufhaltend, zerbrochen, die Bruchenden verschoben; Auftreten zahlreicher Vasa vasorum in der Intima, die sich diesmal bei der Heilung der Atheromhöhlen, also bei der Organisation des Atherombreies beteiligen und in ihn, von der Media kommend, einsprießen: Alles uns schon wohl bekannte Bilder. Aber auch Übergreifen des atheromatösen Zerfalls auf die capillarreicher gewordene Media unter Verdünnung derselben und aus Organisation dieser Atheromhöhlen hervorgehende, stark vascularisierte, elasticafreie, Fettkörnchenzellen- und spärliche Rundzellenansammlung aufweisende Narben der Media sind anzutreffen. Diese Art der Mediazerstörung, die örtlich zu ihrer völligen Vernichtung führt, ist, stellenweise wenigstens, die alleinige Ursache des Aneurysmas. Hier kann die Atheromhöhle auch die Adventitia erreichen, es kann Atherombrei mit Cholesterinkristallen in die Adventitia eindringen (Abb. 9, f), deren vermehrte Vasa vasorum von reichlichen Exsudatzellen begleitet werden, während das adventitielle Bindegewebe organisierend in den Atherombrei einwächst. Aus alledem geht hervor, daß die *Atherosklerose* in diesem Falle ihre höchsten Entwicklungsgrade erreicht und bei der Entstehung des Aneurysmas eine wichtige Rolle spielt. Daß hier aber auch noch eine andere Ursache mit hineinspielt, zeigen die folgenden Bilder.

Daß, vom Übergreifen des atheromatösen Zerfalls und der Verkalkung von der Intima auf die Media abgesehen, auch sonst bei Atherosklerose die Media Veränderungen zeigt, ist in den bisherigen Fällen schon hervorgehoben worden. Im vorliegenden Falle jedoch finden sich *Mediaveränderungen* ganz besonderer Art, so vor allem ausgedehnte Nekrose, die in von Atherosklerose freien Gebieten

liegen, also sicher *nicht Folge* von Atherosklerose sein können. Im Bereiche dieser Nekroseherde ist das Bindegewebe sehr deutlich vermehrt, die Muskelzellen stark vermindert und oft ganz fehlend, während die elastischen Lamellen erhalten, aber stark zusammengerückt sind. Verdünnung der Media ist oft die Folge ihrer Nekrose. Von der Adventitia aus kommt es zum bindegewebigen Ersatz der Nekroseherde. Ob aber kleine, durch gefäßhaltiges Bindegewebe mit mäßigen Rundzelleneinlagerungen ersetzte Lücken, welche die Media oder diese und einen Teil der Intima betreffen, ausgeheilten Nekroseherden entsprechen, ist nicht mit Sicherheit zu beweisen, denn solche Narben entstehen auch nach ausgeheilten Atheromböhlen. Gab es, wie oben erwähnt, Stellen, wo das Aneurysma ausschließlich in atheromatöser Zerstörung der Media ihren Grund hatte, so gibt es andererseits auch solche, wo die Atherosklerose selbst der Intima unbedeutend war oder

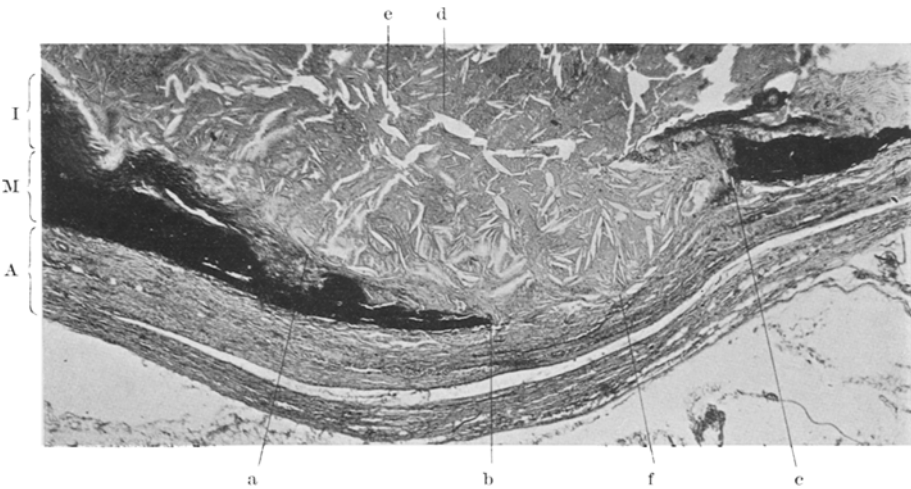


Abb. 9. Vollständiger Durchbruch der Media durch atheromatöse Annäherung. Fall 4. Weigert. 20fache Vergr. Die Intima I ist bei a und die Media M bei b und c vollständig unterbrochen, so daß der aus Detritus d und Cholesterinkristallen e bestehende Atherombrei bei f bis in die Adventitia A vorgedrungen ist.

die Atheromhöhle der Intima noch bei weitem die Media nicht erreicht hatte, also das *Aneurysma ausschließlich durch die Medianekrose bedingt* sein muß. Daran muß man festhalten, wiewohl es vorkommt, daß die Medianekrose außerhalb des Aneurysmas ausgedehnter ist als im Aneurysma.

Nach alledem unterliegt es keinem Zweifel, daß neben Atherosklerose auch noch eine von ihr unabhängige Medianekrose als die Ursache des Aneurysmas angesehen werden muß. Bei beiden läßt sich die zerstörende Wirkung leicht erweisen. Nur im geheilten Stadium, in dem die zerstörte Wand durch Narbe ersetzt ist, kann man nicht mehr sagen, ob die seinerzeitige Zerstörung durch Atherom oder Nekrose der Media bedingt war. Es liegt somit ein *Aneurysma aus kombinierter Ursache* vor. Das alles ist klar. Viel schwieriger ist die Frage zu beantworten, als was man die Medianekrose aufzufassen hat. Das nächstliegende wäre anzunehmen, daß es sich um Lues handelt, von der bekannt

ist, daß sie mit ausgedehnter Medianekrose einhergehen kann. Der Sitz am Aortenbogen, wo das syphilitische Aneurysma häufig vorkommt, ließ ja schon von vornherein daran denken, daß hier außer der Atherosklerose, welche Aneurysmen besonders in der Bauchaorta macht, noch etwas anderes vorliegen muß. Doch müssen wir uns vor Augen halten, daß *Nekrose der Media sehr verschiedene Ursachen haben kann* (Schrifttum bei *Erdheim, Siegmund*). Der Umstand, daß in der Umgebung der Nekrose weder die Media noch die Adventitia auch nur das geringste Anzeichen entzündlicher Reaktion zeigten, schien erst für Medionecrosis idiopathica zu sprechen. Darum ist die nicht syphilitische Mesoartitis mit entzündlichem Infiltrat (*Beitzke, Siegmund*) etwas anderes. Doch begegnet man auch bei schweren Fällen von Mesoartitis luica Nekroseherden ohne reaktive Entzündung der unmittelbaren Umgebung. Es fehlen aber im vorliegenden Falle die sonstigen Anzeichen syphilitischer Entzündung, denn weder die typischen Infiltrate um die Vasa vasorum noch gar miliare Gummen konnten nachgewiesen werden. Doch läge es im Bereiche der Möglichkeit, daß die genannten Medianarben eben geheilte miliare Gummen sind, was aber nicht bewiesen werden kann. Gegen die Lues spricht aber die negative Wa.R. Andererseits wieder war stellenweise ganz deutlich Intimaverdickung als Folge der Medianekrose erweisbar, was bei Mesoartitis luica, nicht aber bei Medionecrosis idiopathica vorkommt. Damit sei nicht etwa gesagt, die *ganze*, bis zur Zerstörung der Media gediehene Atheromatose sei eine Folge der Medianekrose. Das ist durchaus nicht der Fall. So wie die vorliegende Mediaveränderung nicht die Folge der Intimaerkrankung, so ist auch die Atherosklerose hier nicht die Folge der Medianekrose, denn die schwersten Grade des Atheroms kommen hier an Stellen vor, wo die Media frei ist von Nekrose. Beide Krankheiten stehen zueinander nicht im Verhältnis von Ursache und Wirkung, sondern sind voneinander unabhängig. Wir können somit in bezug auf die Ursache der Medianekrose im vorliegenden Falle zu keinem gesicherten Urteil gelangen. Früher hätte man ohne Bedenken an Lues gedacht. Heute, wo wir wissen, daß Medianekrose aus verschiedenen anderen, vielfach sicher noch unbekannten Ursachen vorkommt, müssen wir mit Deutungen auf diesem Gebiete vorsichtiger sein und mit der Entscheidung warten, bis sich das Gebiet der Medianekrose etwas mehr geklärt hat.

Nebenbei sei nur noch erwähnt, daß an einer Stelle der Media sich ein größerer, kompakter Verkalkungsherd fand, der nicht mit einer Kalkplatte der Intima zusammenhing, sondern ganz selbständig zur Entwicklung kam. Das ist deshalb bemerkenswert, weil das Bild vollständig an die *Mönckebergsche Mediaverkalkung* erinnerte.

Zusammenfassung.

1. *Rein atherosklerotisches Aneurysma.*

Atherosklerose allein ist sicher imstande, zu einem Aneurysma zu führen. Dieses bevorzugt in auffallender Weise die Bauchaorta ober

der Teilung und ist durchaus keine Seltenheit. Die Atheromhöhle, die den Ausgangspunkt des atherosklerotischen Aneurysmas abgibt, wird bald im Stadium des Fortschreitens, bald in dem der Heilung angetroffen. So wie die Intima, in der die Atheromhöhle primär sitzt, nach und nach in ihrer ganzen Dicke der atheromatösen Zerstörung verfällt, so kann auch die Atheromhöhle, von der Intima ausgehend, Schritt für Schritt auf die Media übergreifen und sie schließlich ebenfalls in der ganzen Dicke zerstören; später kann dann sogar die Adventitia der gleichen Zerstörung verfallen. Diese Wandzerstörung führt zum Aneurysma, welches diffus, spindelig oder sackförmig sein kann. Die zum Aneurysma führende, weitgehende Zerstörung der Wand kann entweder von einer Atheromhöhle ausgehen, die gegen die Gefäßlichtung noch durch die oberste Intimaschicht gedeckt ist oder aber die Höhle ist zu einem atheromatösen Geschwür geworden, das so groß ist wie das Aneurysma selbst. In beiden Fällen wird die Aneurysmalichtung durch ausgedehnte Thrombose verkleinert.

2. Kombinationsaneurysma.

Mit diesem Namen werden Aneurysmen belegt, denen mehr als eine Ursache zugrunde liegt. In beiden angeführten Beispielen spielt bei der Entstehung des Aneurysmas Atherosklerose eine wichtige Rolle, daneben aber in dem einen Falle auch noch eine eiterige Entzündung der Wand mit altem Aneurysma dissecans bei mißbildeter Arteria subclavia dextra, in dem anderen eine selbständige Nekrose der Aortenmedia unbekannter Ursache. Die offenbar sehr verschiedenen Ursachen der Aortenmedia-nekrose sind einer weiteren Klärung noch sehr bedürftig.

Schrifttum.

Beitzke: Zur Entstehung der Atherosklerose. Virchows Arch. **267**, 625 (1928).
Benda: Gefäße in *Aschoffs Lehrbuch*. — *Mac Callum*: A Textbook of Pathology, 1925. — *Erdheim*: Medionecrosis aortae idiopathica. Virchows Arch. **273**, 454. Medionecrosis aortae idiopathica cystica. Virchows Arch. **276**, 187 (1930). — *Jores*: Arterien. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. *Henke-Lubarsch*, Bd. 2. 1924. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1. 1922. — *Siegmund*: Über nicht syphilitische Aortitis. Z. Kreislaufforschg **21**, 389 (1929).

(Aus den pathologisch-physiologischen Abteilungen des weißrussischen tierärztlichen Institutes in Witebsk [Vorstand: Prof. Dr. *Wl. Lamsky*].)

Aortitis verminosa ossificans des Pferdes.

Von

N. A. Lebedew,

Assistent des Instituts.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 1. August 1930.)

Ein großer Teil der Pferde leidet an Arteriitis verminosa. Es sind nach *Buch* 94%¹, bei welchen solche Erkrankung durch Strongylien hervorgerufen wird. Pathologisch-anatomisch kann man dabei Endo-meso- und Periarteriitis mit Begleitung von Atherosklerose, Aneurysmen, Verkalkungen und sogar „manchmal Verknöcherung der Gefäßwände“ (*Bohl*)² beobachten. Am häufigsten lokalisiert sich die Erkrankung in den vorderen Gekröseschlagadern und ihrer Verzweigung, selten genug beobachtete man es in den anderen Arterien. Die von *Bollinger** gesammelten Zahlenangaben sind folgende: Von 168 Fällen — Art. mesenter. cran. waren 153 angesteckte Fälle, Art. colica 4, Art. hepatica 3, Art. renalis 3 und Art. mesenterica caudalis 3. Nach *Adelmann** bei 84 Pferden wurde Wurmschlagaderentzündung beobachtet:

in Art. mesenterica cranialis	73
„ „ „ „ und hintere Aorta.	4
„ „ „ „ „ Art. coelica	2
„ „ „ „ „ Vena porta.	1
„ „ „ „ „ Art. lienalis	1
„ „ „ „ „ Art. pulmonalis	3

Die angeführten Zahlen zeigen, daß Aortitis verminosa sehr selten sind.

Über die Gefäßsklerose anderer Art bei Pferden begleitet von Aneurysmen, Wandverkalkung und -verknöcherung gibt es folgende Angaben. *Grube*⁴ führt solche Fälle von *Noack*, *Webl*, *Tetz*, *Lyding* und andere seltene Fälle von Arteriosklerose, mit Wandverknöcherung, von *Scholz*, *Vaerst*, *Quadecker* und *Stapensa*, 1 Fall aus dem preußisch-statistischen Veterinärbericht und 1 eigenen Fall. *Romanow*⁵ beschrieb 3 Fälle von Wandverknöcherung bei Wurmaneurysmen der Gekröseschlagader.

* *Bollinger*: Zit. nach *Marie*³.

Fälle von Wurmaneurysma der Aorta mit Wandverknöcherung habe ich dagegen in dem mir erreichbaren Schrifttum nicht finden können.

Deshalb wurde ich von Herrn Prof. Dr. Wl. Lamsky veranlaßt, ein derartiges Präparat zu untersuchen, das dem von ihm geleiteten pathologisch-physiologischen Kabinett Anfang dieses Jahres zugestellt ward.

Grobanatomischer Befund. Nach den die Aorta umgebenden Organen, rechter Niere, einen Teil des Zwerchfells und den von der Aorta abgehenden Gefäße handelt es sich um den Abschnitt, der vom vorletzten Brustwirbel bis zum 5. Lendenwirbel reicht. In der Entfernung vom vorletzten Brustwirbel bis zum 4. Lendenwirbel ist ein annähernd zylindrisches Aneurysma von 23 cm Länge und 14–20 cm Umfang vorhanden.

An der inneren Wand des Aneurysmas, an verschiedenen Stellen gelblichweiße und gelbbraunschwarze Thromben und in einigen von ihnen einzelne Larven von „*Strongylus vulgaris*“. Innere Oberfläche des Aneurysmas rauh, mit vielen grubenartigen Vertiefungen und teilweise mit sklerotischen Plättchen.

Die Wände teilweise bis $1\frac{1}{2}$ mm verdünnt, 2 Knochenplättchen enthaltend, von denen die eine ungefähr 11×9 cm, die andere 8×12 cm groß ist. Sie liegen hauptsächlich in dem Ventral- und Seitenwandteil. Die Rückenwand ist fast frei von Knochenteilen. Dicke der Knochenplättchen schwankt zwischen $1\frac{1}{2}$ und 4 mm. An der äußeren und inneren Oberfläche ist Knochenmasse fest, während sie in der Mitte schwammartig beschaffen ist und deren Poren schwarzbraunrote geleeartige Masse (Knochenmark) aufweist.

Die rechte Nierenarterie zeigt nach ihrem Abgang von der Aorta eine kugelförmige, fast ganz mit einer krümelartigen Masse eines gemischten Thrombus ausgefüllte und zahlreiche Strongylien enthaltende Erweiterung.

Mikroskopische Untersuchung. Fixation in 10% Formalinlösung. Gefrierschnitte, Sudan III, Osmiumsäure. Entkalkung, Celloidin und Paraffineinbettung. Hämatoxylineosin, *van Gieson*, *Giemsa* und *Orzein* nach *Unna-Tänzer*. Ausstrichpräparat von Knochenmark nach *Giemsa* und *Pappenheim* gefärbt.

An den Aortenwandthromben, in denen zwischen den Fibrinfäden zahlreiche, hauptsächlich eosinophile Leukocyten liegen. An vielen Stellen der Intima ganz frei von Endothelzellen; die erhalten gebliebenen enthalten zahlreiche Fetttropfchen; an verschiedenen Stellen sind sie gewuchert.

Subintimale Schicht an verschiedenen Stellen verdickt und homogene Stränge, die ungleichmäßig mit sauren Anilinfarbstoffen gefärbt werden: einige stark, andere schwach gefärbt, besonders schwach die unmittelbar unter Intima liegenden. Bei starker Vergrößerung bemerken wir hier eine Auflockerung und zwischen den Strängen fetthaltige Klumpen und Tropfen (Sudan- und Osmiumnachweis). Die Stränge färben sich nach *van Gieson* mehr gelblich, tieferliegende mehr homogenisierte dagegen stark rot, einige oberflächlich gelegene werden durch Sudan ungleichmäßig gelbrot gefärbt. Die unter der Innenhaut gelegene Schicht zeigt also sowohl eine lipoide wie eine hyaline Durchtränkung.

Die durchschnittenen Strongylien sind zum Teil zerfallen und von Kalksalzen durchtränkt. Um sie herum Ansammlung von eosinophilen Leukocyten, die auch zwischen parasitenfreien Fasern liegen.

Unmittelbar an den Parasiten vielfach mehrkernige Riesenzellen mit zentraler Kernlage und ausgezogenem Zelleib. Neben ihnen in Wucherung begriffene Bindegewebszellen. Die Fibroblasten liegen teils in der Nähe der Intima, teils zwischen den Muskelfasern der Media und besonders nahe den Zelleninfiltraten um die Parasiten.

Die Muskelschicht der Media stark verdünnt. In den Fasern Fetttropfchen.

An den Stellen der Knochenplättchen fehlt gewöhnlich die Muskelschicht, oder ist nahe der Adventitia stark verdünnt, so daß sie die Muskelschicht zu ersetzen scheinen.

Die Knochenplättchen sind sowohl nach der Intima wie Adventitia je von Periost überzogen und lassen den Übergang von Fibroblasten in Osteoblasten erkennen.

Der Bau der festen Knochenbälkchen entspricht einem Kompaktknochen. Hier sind entsprechende *Haverssche* Kanäle vorhanden, um die konzentrische Knochenlamellen mit typischen Knochenzellen liegen. Die *Haversschen* Kanäle verlaufen parallel zur Aortenlichtung.

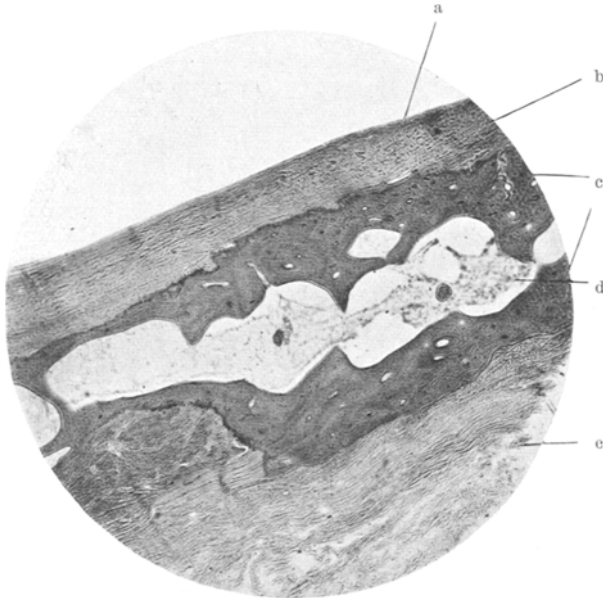


Abb. 1.

a Intima, b subintimale Schicht, c Knochenplättchen, d Knochenmark, e Adventitia.

Zwischen den kompakten Knochenteilen findet sich typisches Knochenmark, das reich an eosinophilen Zellen ist, von denen ein Teil den auch in den um die Parasiten gelegenen Leukocyten entspricht, ein anderer Teil sich dagegen als eosinophile Myelocyten erweist, die auch einige basophile Körner enthalten.

Megakaryocyten sind nur in geringen Mengen vorhanden, während sehr viele kernhaltige rote Blutzellen in verschiedenen Stadien angetroffen werden. Einige besitzen pyknotische Kerne und stark acidophilen Zelleib, andere erscheinen als freie Kerne. Junge Formen der roten Blutzellen liegen oft in Gruppen; sie sind zum Teil kernlos, zeigen starke Polychromatophilie und stark Anisocytose.

Mikroskopische Diagnose. *Arteriitis verminosa* mit wandständigen Thromben. *Lipoide* (cholesterinische) Durchtränkung und hyaline Degeneration der Inter-cellularsubstanz. *Lipoide* (cholesterinische) Durchtränkung der Subintimalschicht. *Atrophie* und *Fettinfiltration* der *Mediae*. *Wucherung* der örtlichen Bindegewebszellen mit *Metaplasie* in Osteoblasten und Knochenbildung. *Wucherung* von Retikuloendothelien und *Metaplasie* im Knochenmark. *Eosinophilie*.

Da der eingedrungene Parasit (*Strongylus vulgaris*) eine Entzündung hervorgerufen hat, neben der Bestandteile der Aortenwände Zerfallserscheinungen aufweisen, können wir die kurze Diagnose: Aortitis parenchymatosa s. degenerativa stellen unter Hinzufügung von „ossificans“ wegen der nachgewiesenen Knochenbildung.

Zum Schlusse einiges über die Entstehungsweise der Erkrankung.

In Verbindung mit mechanischen und hauptsächlich chemischen Reizungen der Gefäßwände nach dem Eindringen der Parasiten kommt es zu einer Störung des Cholesterinstoffwechsels, die zu lipoiden (wahrscheinlich Cholesterinester) Ablagerungen in den Gefäßwänden und lipoider Durchtränkung der Bindegewebsfasern führt, gleichzeitig mit ihrer hyalinen Umwandlung.

Die Bildung der Knochenplättchen und des Knochenmarks ist ein örtlicher metaplastischer Vorgang am Bindegewebe.

Diese Knochenplättchenentwicklung erscheint als nützliche Einrichtung für den Organismus, weil sie die Möglichkeit der weiteren Erweiterung der Gefäße einschränken, bei welcher die Elastizität der Wände fast ganz verloren ist.

Ebenso kann man die Eosinophilie, welche unterstützt wird von Neubildung eosinophiler Zellen im neugebildeten Knochenmark, als nützliche Einrichtung betrachten, weil die Rolle der Eosinophilen nach der herrschenden Annahme in Neutralisation des fremden Eiweißes besteht.

Schrifttum.

¹ *Buch*: Praktikum der pathologischen Anatomie, 1894. — ² *Bohl*: Pathologische Anatomie der Haustiere. Moskau 1927 (russ.). — ³ *Marie*: Pathologisch-anatomische Diagnostik, 1913 (russ.). — ⁴ *Grube*: Aortenverknöcherung eines Pferdes. Diss. Hannover 1926. — ⁵ *Romanow, N.*: Zur Frage von der Verknöcherung der Arterien bei Pferden. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1929, Nr 47, 740.

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

Die Beziehung der Amyloidablagerung zur Vaskularisation in der Milz.

Von

Kazushige Higuchi.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 28. Mai 1930.)

Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß man Amyloid in der Milz an zwei Orten beobachten kann, nämlich Follikelamyloid (Sagomilz) und Pulpaamyloid (Schinkenmilz oder Speckmilz). Weshalb das Amyloid sich in der Milz in so verschiedener Lagerung findet, darüber finden sich im Schrifttum kaum Angaben. *Lubarsch* machte die bemerkenswerte Feststellung, daß bei Tuberkulose und Granulomatose das Lymphknötchen- und perinoduläre Amyloid ganz überwiegt, und daß umgekehrt bei den chronischen Eiterungen, Krebs- und Syphilisfällen das diffuse Amyloid (Pulpa- und gemischtes Amyloid) stark überwiegt. *Kyber* (1880) erwähnt in seiner Untersuchung über Amyloiddegeneration das Vorhandensein von Capillaren in Follikeln bei der Sagomilz, während bei der Schinkenmilz das Lymphgewebe atrophisch sein soll. *M. B. Schmidt* stellte in seinem Referat über Amyloid die Vermutung auf, daß für die Verschiedenheit der Amyloidablagerung bald im Follikel, bald in der Pulpa „gewisse Strömungsverhältnisse, funktionelle Besonderheiten eine Rolle spielen“. Auch *Hueck* (1927) hat auf Zusammenhänge zwischen Wechsel in der Vascularisation der Follikel und Amyloidablagerung hingewiesen. Prof. *Hueck* gab mir die Aufgabe, diese Zusammenhänge näher zu untersuchen.

I. Eigene Beobachtungen.

A. Material und Untersuchungsmethode.

Zur Untersuchung wurden 23 Amyloidmilzen, teils aus der Sammlung, teils von dem frischen Sektionsmaterial, verwendet. Es wurden Färbungen mit Hämatoxylineosin, v. Gieson, Weigertschem Fuchselin und 1%iger Methylviolettlösung, gelegentlich die Reaktion mit Jod und Jodschwefelsäure vorgenommen.

Zur Statistik wurden die Sektionsfälle vom Jahre 1900 bis zum Jahre 1928 nach den Leichenbefundberichten verarbeitet.

B. Statistische Übersicht.

Vom Jahre 1900 bis zum Jahre 1928 sind 42 897 Fälle in dem Leipziger pathologischen Institut seziert worden, unter diesen waren 506 (1,2%) Amyloidfälle.

An Hand der folgenden Tabelle vergleiche ich meine Ergebnisse mit denen der anderen Autoren.

Verfasser	Birch-Hirschfeld	Hjelmann	Hoffmann	Nowak	Wicht	Blum	Lubarsch	Higuchi
Jahre	1878bis 1888	1878 bis 1889	3 Jahre 1868	1898	8 Jahre 1887	10 Jahre 1903	?	1900 bis 1928
Zahl d. Sek.	8300	?	?	?	2700	18 153	?	42 897
Amyloidf.	269	189	80	70	97	297	286	506
	3,14%				3,5%	1,5%		1,2%
bei Tbc.	213	127	54	50		221	186	392
	81,29%	66,59%	64,3%	71,42%	59,0%	79,2%	64,0%	77,2%
bei Syphil.	17	35	17	—		8	11	47
	6,48%	18,32%	20,2%		10,0%	2,9%	3,9%	9,2%
bei Carcin.	5	7	2	2		8	22	12
	1,90%	3,14%	2,4%	2,85%	10,0%	2,9%	7,8%	2,4%
bei versch. chron. Erk.	29	22	11	18		42	70	57
u. Eiterung.	11,06%	11,52%	13,1%	25,71%	19,0%	15, 0%	24,3%	11,2%

In der untersten Rubrik habe ich Lymphogranulom, Lymphosarkom, Aktinomykose, Echinokokkus, Bronchiektasen und chronische Eiterungen zusammengefaßt.

Was das *Geschlecht und Alter* anbelangt, so wurden 285 (56,3%) männliche und 221 (43,7%) weibliche Fälle gefunden. Im einzelnen verhielt sich Geschlecht und Alter im Vergleich zu den Ergebnissen von *Blum*.

	1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80	81—90
Männlich									
Higuchi	6	23	104	65	42	23	17	3	2
	2,10%	8,07%	36,49%	22,80%	14,73%	8,07%	5,96%	1,05%	0,70%
Blum	3	27	49	28	24	7	3	—	—
	2,12%	19,14%	34,75%	19,85%	17,02%	4,96%	2,12%		
Weiblich									
Higuchi	1	20	75	59	36	23	5	1	—
	0,45%	9,09%	34,09%	26,81%	16,36%	10,04%	2,27%	0,45%	—
Blum	2	18	40	44	17	9	4	4	—
	1,44%	13,04%	28,98%	31,88%	12,31%	6,52%	2,89%	2,89%	—

In 486 Fällen war genau in der Diagnose angegeben, in welchen Organen Amyloid gefunden war, und zwar war die Milz fast in allen Fällen beteiligt, wie man in folgender Tabelle sieht.

	Hennings	Lubarsch	Litten	Wicht	Blum	Higuchi
Amyloidfälle	155	118	250	97	297	486
Milzamyloid	142					462
	91,6%	97,4%	99,0%	87,5%	92,5%	94,8%

Aus den durchgesehenen Protokollen konnte ich nur in einem Teil der Fälle feststellen, ob *Sagomilz* oder *Schinkenmilz* vorlag. Zweifelhafte Fälle schaltete ich aus. Wenn ich noch meine neuen Fälle (Sagomilz 5 Fälle, Schinkenmilz 2 Fälle) dazurechne, so kann ich 74 Sagomilz- und 30 Schinkenmilzfälle *nach dem Lebensalter* in einer Tabelle ordnen.

Alter	1—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80
Sagomilz	3 4,05%	11 14,86%	31 41,89%	16 21,62%	9 12,16%	4 5,40%	—	—
Schinkenmilz	—	—	5 16,66%	8 26,66%	6 20,0%	5 16,66%	4 13,33%	2 6,66%

Bei der Sagomilz ist der jüngste Fall ein 4 $\frac{1}{2}$ jähriges Kind und der älteste eine 58jährige Frau. Dagegen ist bei der Schinkenmilz der jüngste ein 25jähriger Mann und der älteste eine 76jährige Frau.

Lubarsch hat, wie ich in der Einleitung schon sagte, das Auftreten von Sago- oder Schinkenmilz auf die Art der Grundkrankheit zurückgeführt, deshalb stelle ich in folgender Tabelle meine Fälle *nach Krankheiten* zusammen.

		Tuberkulose	Syphilis	Carcinom	Verschiedene Erkrankungen und chronische Eiterungen
Sagomilz	Lubarsch Higuchi	82,85% 83,78%	1,4% 1,35%	4,2% 2,7%	11,4% 12,16%
Schinkenmilz	Lubarsch Higuchi	36,8% 36,6%	8,7% 40,0%	9,7% 3,3%	44,6% 26,6%

Die gemischte Form fehlt dabei, weil ich sie aus hiesigen Niederschriften nicht ersehen konnte.

C. Mikroskopische Befunde.

Wie bereits *Kyber* und *Lubarsch* eingeteilt hatten, möchte ich auch meine 23 Fälle in drei Gruppen teilen.

1. Auf den Follikel beschränktes Amyloid.
2. Auf die Pulpa beschränktes Amyloid.
3. Amyloid in den Follikeln und in der Pulpa.

1. Auf den Follikel beschränktes Amyloid.

Hierzu 6 Fälle in den Lebensaltern 6, 11, 16, 17, 27, 30 Jahren. Sektionshauptdiagnose: Lungen- und Gelenktuberkulose 2 Fälle, Knochentuberkulose 2 Fälle, Lungen- und Darmtuberkulose 2 Fälle.

Bei der Besprechung des Amyloids der Follikel möchte ich an den Lymphknötchen eine Innenzone, Außenzone und Randzone unterscheiden¹. Besonders wichtig ist die Grenze zwischen Außen- und Randzone.

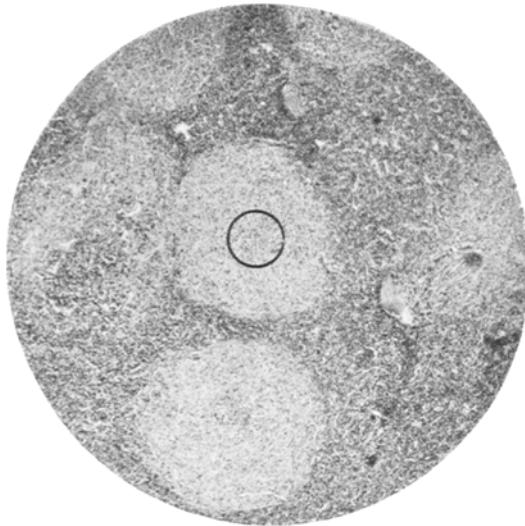


Abb. 1. Sagomilz bei kaverner Lungen- und geschwüriger Darmtuberkulose. 27jähriger Mann. Vergrößerung 30fach.

Die Außen- und Randzone ist immer stark amyloid verändert. Bei weniger ausgeprägten Fällen ist die Außenzone immer geringer als die Randzone ergriffen. Die Befunde der Innenzone sind wechselnd. Manchmal ist sie vollständig amyloid verändert, in anderen Fällen enthält sie wenig Amyloid zwischen locker gelagerten Zellen. In wieder anderen Fällen liegen in der Mitte des amyloiden Follikels solide Lymphzellenhaufen, und zwar im Winkel von Teilungen größerer Lymphscheidenarterien. An Schnittreihen achtete ich besonders auf die Beziehung zwischen Amyloidablagerung und Gefäßversorgung und auf das Vorhandensein von Capillaren. Bei starkem Amyloid sind die Knötchen-capillaren nicht immer zu finden, dagegen sah ich sie häufig bei geringerer

¹ Im Sinne von Hueck: Verh. dtsch. path. Ges. 1928, 14.

Amyloidablagerung. Ob diese Capillaren wirklich durchgängig sind, ist allerdings schwer festzustellen, da sie immer von einer dicken Amyloid-schicht umgeben sind, die die Lichtung zusammenpreßt. Man sieht in Abb. 2, die eine starke Vergrößerung aus dem Follikel Abb. 1 ist, daß die Capillaren des Innennetzes stark amyloid verändert sind. Die oben erwähnten soliden Lymphzellenhaufen sind immer frei von Capillaren, nur in ihrer Mitte liegen gelegentlich hyaline Schollen. Also sind sie wohl in der Rückbildung begriffen. Die Capillaren des Außennetzes sind geringer ergriffen, eigentliche Hülsenarterien sind nicht zu finden. Dagegen wurden bei einzelnen Fällen in der Pulpa dickwandige Capillaren gefunden, deren Gefäßwandzellen in mehreren Schichten lagen und so an Hülsen-

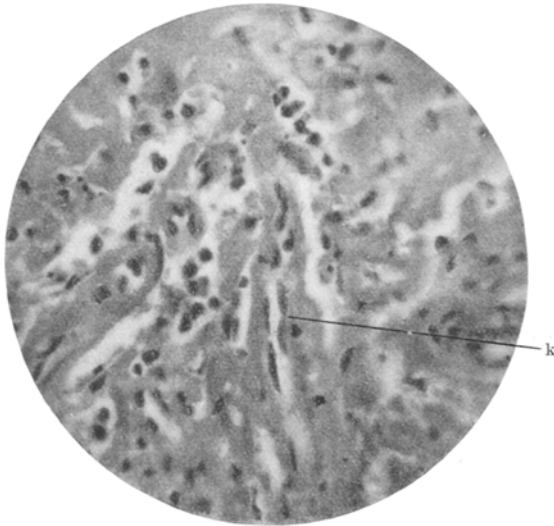


Abb. 2. Vergrößerung aus dem mittelsten Follikel der Abb. 1. k um die Capillaren Amyloidmäntel. Vergrößerung 330fach.

arterien erinnern (Abb. 3). An diesen Gefäßabschnitten, besonders an Gefäßteilungen liegen dichte Lymphocytenhaufen ohne Capillaren und ohne Amyloid.

Die Veränderungen im übrigen sind nicht einheitlich und wechseln je nach dem Fall. Im Pulpareticulum wird bei typischer Sagomilz kein Amyloid gefunden, nur ab und zu um die Pulpacapillaren, jedoch ist es in den meisten Fällen an den perifollikulären Sinus anzutreffen. Doch diese Menge ist sehr gering; hauptsächlich an solchen Sinusanfängen, die etwas erweitert sind, ist Amyloid zu beobachten. Im Gegensatz dazu sind Trabekel und peritrabekuläre Sinus niemals Sitz des Amyloids. Auch sind die Balkenvenen niemals Sitz des Amyloids. In den Balkenarterien wird in den meisten Fällen kein Amyloid gefunden.

In einem Fall wurde das Amyloid in der Adventitia beobachtet, aber die Menge ist sehr gering. In den Lymphscheidenarterien liegt es in geringem Grade in der Adventitia, noch geringer in der Intima. Manchmal ist es an diesen Arterien gar nicht vorhanden, oder nur in der Adventitia.

In diesen Fällen ist also die stärkste Veränderung in der Randzone und der Außenzone der Knötchen, an den Capillaren des Innennetzes, etwas weniger in der Innenzone, noch geringer an der Adventitia der Lymphscheidenarterien und den perifollikulären Sinus.

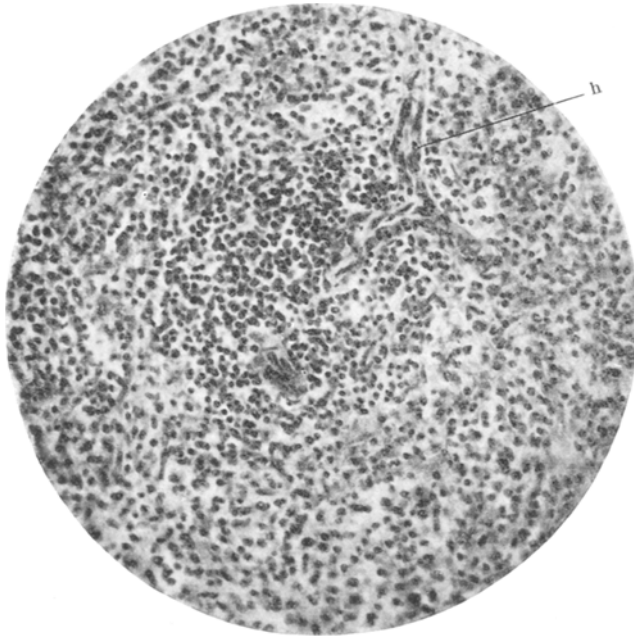


Abb. 3. Wahrscheinlich neugebildete Lymphocytenhaufen um die Capillaren h von hülßenarterienähnlichem Bau. Aus Sagomilz der Abb. 1. Vergrößerung 190fach.

2. Auf die Pulpa beschränktes Amyloid.

Hierzu 3 Fälle in den Lebensaltern 38, 51, 76 Jahren. Sektionshauptdiagnose: Gumma der Leber und Pyelonephritis, Osteomyelitis, Phlegmone und alte Lungen-Darmtuberkulose.

Bei diesen Fällen betreffen die stärksten Veränderungen das Pulpareticulum und die Sinus. Von diesen sind die peritrabekulären Sinus stärker als die perifollikulären befallen. In den meisten Fällen sind die Sinus ziemlich stark erweitert, wobei besonders an den erweiterten Sinus viel Amyloid gefunden wird. An den Trabekeln ist es regelmäßig anzutreffen, hier bildet es eine gleichmäßige, ununterbrochene Schicht.

Im Gegensatz zur Sagomilz wird das Amyloid ziemlich reichlich

in den Balkenarterien gefunden. Hierbei ist die Menge in der Adventitia größer als in der Intima. Bei einem Fall, bei dem die Veränderung in der Pulpa sehr gering ist, sind die Balkenarterien ganz frei. Auch an den Lymphscheidenarterien ist das Amyloid ziemlich stark in der Adventitia und etwas weniger in der Intima. In den Lymphknötchen, die in diesen Fällen immer atrophisch, etwa halb so groß als bei der ersten Form sind, habe ich keine Capillaren gefunden. Die Lymphknötchen selbst sind sowohl in der Innenzone als auch in der Außenzone und der Randzone ganz frei von Amyloid. Die Capillaren des Außen-netzes sind nur sehr gering ergriffen, die Stärke der Amyloidablagerung wechselt je nach dem Fall.

Bei Pulpaamyloid ist also das meiste Amyloid in den peritrabekulären Sinus und der Adventitia der Lymphscheidenarterien, etwas weniger im Pulpareticulum, in der Adventitia der Balkenarterien und an den Trabekeln abgelagert, an diesen als regelmäßiger Befund in ununterbrochener Schicht.

3. Amyloid im Knötchen und in der Pulpa.

Diese gemischte Form kann man in zwei Gruppen teilen, je nachdem, ob das Amyloid hauptsächlich in den Knötchen überwiegt oder in der Pulpa.

a) Überwiegen des Amyloids im Follikel.

Hierzu 9 Fälle in den Lebensaltern 13, 18, 18, 25, 27, 33, 48, 52, 53 Jahren. Sektionshauptdiagnose: Kavernöse Lungentuberkulose und geschwürige Darm-tuberkulose 5 Fälle, Knochen- und Gelenktuberkulose 2 Fälle, Gumma der Leber und chronische Pneumonie je 1 Fall.

Bei diesen Fällen ist das Amyloid in der Innenzone weniger als in der Außen- und Randzone abgelagert. Die Menge des Amyloids ist in diesen Zonen aber viel größer als bei der typischen Sagomilz. Zum Unterschied von dem mikroskopischen Bild bei Sagomilz kann man keine scharfe Grenze des Amyloids gegen die rote Pulpa finden, es geht allmählich in das Reticulum der Umgebung über. In den Lymphknötchen sind sehr stark amyloidveränderte Capillaren wie bei der Sagomilz. Im übrigen Pulpareticulum, den Sinus und an den Trabekeln wechselt die Veränderung stark, aber jedenfalls sind die Amyloidmengen stets größer als bei der typischen Sagomilz.

Die übrigen Befunde sind nicht so einheitlich wie bei den anderen Arten. Im allgemeinen ist das Amyloid an den Balkenarterien sehr selten zu finden; wenn, so ist es häufiger in der Adventitia als in der Intima, nur in einigen Fällen nur in der Intima, dagegen nicht in der Adventitia zu beobachten. Die Lymphscheidenarterien sind stets stark ergriffen. Hierbei liegt das Amyloid in der Adventitia und in der Intima. Das Verhältnis wechselt aber zwischen beiden Teilen. In einem Fall ist die Venenwand Sitz des Amyloids, die Menge ist aber sehr gering.

An den Trabekeln bildet das Amyloid manchmal im Gegensatz zur vorhergehenden Form nur fleckförmige Herde, nicht eine gleichmäßige Wandung.

In diesen Fällen ist also die stärkste Veränderung in der Randzone und Außenzone der Knötchen, an den Capillaren des Innennetzes, und auch in den perifollikulären Sinus, etwas weniger in der Innenzone, noch geringer in der Adventitia der Lymphscheidenarterien.

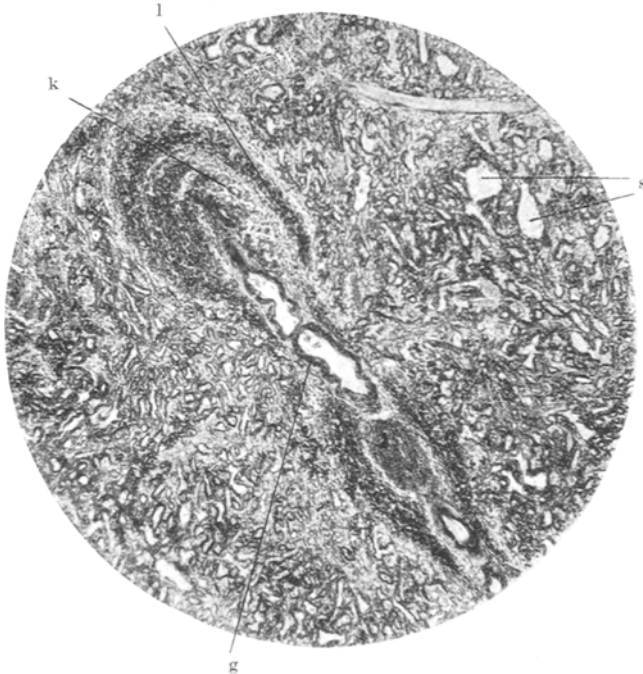


Abb. 4. Vorwiegend Pulpaamyloid bei schwerer Gicht. 42jähriger Mann. s stark erweiterte Sinus mit amyloider Umhüllung. l Amyloidablagerung an der Grenze von Außen- und Randzone der Lymphscheide. k Mit Amyloid umhüllte Capillaren in der Lymphscheide. g Amyloid in der Gefäßwand. Vergrößerung 52fach.

b) Überwiegen des Amyloids in der Pulpa.

Hierzu 5 Fälle in den Lebensaltern 28, 28, 42, 49, 51 Jahren. Sektionshauptdiagnose: Bronchiektasen 2 Fälle, schwere Gicht, chronische Polyarthrit, kaver-nöse Lungentuberkulose je 1 Fall.

In diesen Fällen ist, wie Abb. 4 zeigt, ein hochgradiges Pulpaamyloid vorhanden, und zwar sind die Befunde gleich wie bei reinem Pulpaamyloid. Auch hier findet sich besonders viel Amyloid an stark erweiterten Sinus. Große Unterschiede zwischen beiden Formen sind dagegen in den Lymphknötchen. Man sieht in Abb. 4, noch deutlicher in Abb. 5, von einem anderen Fall der gleichen Gruppe, daß auch die Lymphknötchen an der Amyloidablagerung teilnehmen. In der Haupt-

sache wird das Amyloid an der Grenze zwischen Rand- und Außenzone, entsprechend dem dort liegenden elastischen Fasernetz beobachtet, wobei das Amyloid manchmal als Schollen auftritt. Dadurch wird die Außen- und Randzone scharf abgegrenzt. Die Randzone ist geringer beteiligt. Die Innenzone ist immer völlig frei. In Reihenschnitten können in diesen Fällen noch deutlich durchgängige Capillaren des Innennetzes der Follikel nachgewiesen werden, die bis zur Amyloidzone verfolgt werden können. Bei diesen Fällen werden die Balken- und Lymphscheidenarterien gleich



Abb. 5. Follikel aus einer Milz mit vorwiegend Pulpaamyloid bei chronischer Pneumonie. 49jährige Frau. Amyloidablagerung an der Follikelrandzone. In dem Follikel sieht man ein hyalines Gefäß mit amyloider Hülle. Vergrößerung 126fach.

stark wie bei Pulpaamyloid ergriffen. Hierbei liegt das Amyloid reichlicher in der Adventitia als in der Intima.

Bei dieser Art ist also das meiste Amyloid in den peritrabekulären Sinus und in der Adventitia der Lymphscheidenarterien, weniger an der Grenze der Außenzone gegen die Randzone der Follikel, den perifollikulären Sinus und dem Pulpareticulum, noch weniger in der Adventitia der Balkenarterien und Trabekel, am geringsten in der Intima der Balkenarterien zu finden.

Wenn man die Nebenfunde nicht erwähnt, so kann man als *bisheriges Ergebnis* zusammenfassen:

1. Bei der reinen *Sagomilz* liegt das *Amyloid im Knötchen*, dieses ist groß und zeigt *Capillaren*.

2. Bei der reinen *Schinkenmilz* liegt das *Amyloid* in der *Pulpa*, besonders an den peritrabekulären und erweiterten Sinus. Auch bildet das *Amyloid* eine gleichmäßige ununterbrochene Schicht an den Trabekeln. Die *Follikel* sind atrophisch und zeigen *keine Capillaren*.

3. Die *Mischform* zeigt zwei Arten:

a) Das *Amyloid* liegt hauptsächlich im *Knötchen*, aber reichlicher als bei der reinen *Sagomilz*, allmählich in die *Pulpa* übergehend. Die *Follikel* sind groß und enthalten *Capillaren*.

b) Das *Amyloid* überwiegt in der *Pulpa*, außerdem liegt es zwischen *Rand- und Außenzone der Follikel*. Die *Knötchen* enthalten *Capillaren*.

II. Besprechung.

Schon die statistische Übersicht gibt einige Anhaltspunkte zur Lösung der Frage, aus welchem Grund *Amyloid* in der Milz im einen Fall als *Sagomilz*, im anderen als *Schinkenmilz* auftritt.

Wie aus der letzten Tabelle hervorgeht, habe ich, ähnlich wie *Lubarsch* feststellt, ein Überwiegen des *Follikelamyloids* bei *Tuberkulose* gefunden, während bei *Syphilis* fast ausschließlich die *Pulpa* an *Amyloid* erkrankt. Ist daraus schon zu schließen, daß die *Grundkrankheit* für den Ort der *Amyloiderkrankung* den Ausschlag gibt?

Wie die erste Tabelle zeigt, finden alle Untersucher übereinstimmend, daß die *Tuberkulose* die häufigste *Grundkrankung* des *Amyloids* ist, und zwar sind es gerade die *Tuberkuloseformen*, denen

hauptsächlich die Jugendlichen erliegen: *Knochen und Gelenkleiden*, *kavernöse Lungenzerstörungen* und *geschwürige Darmtuberkulose*. Dem entspricht es, wenn ich nach der Tabelle 2 die höchste Zahl von *Amyloiderkrankungen* im dritten Lebensjahrzehnt fand. Schon *Blum* erklärt diesen Gipfel der Häufigkeitskurve der *Amyloiderkrankungen* so. Untersucht man nun aber das Auftreten von *Sago- und Schinkenmilz* getrennt nach dem *Lebensalter*, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied, vgl. Abb. 6. In der Jugend kommt ausschließlich das *Follikelamyloid* vor, während in den späteren Lebensjahren das *Amyloid* der

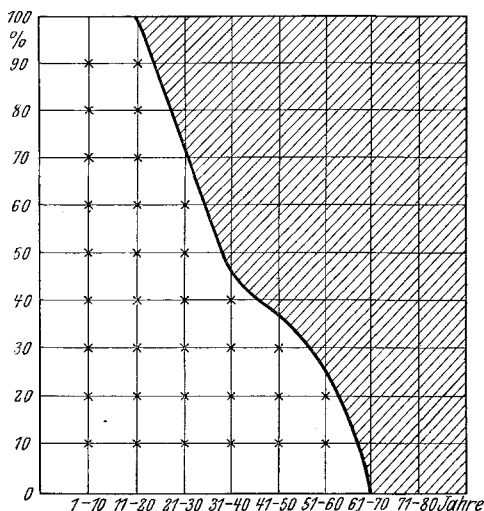


Abb. 6. Prozentualer Anteil der Sago- und Schinkenmilz an den Amyloidfällen nach dem Lebensalter. Punktiert: *Sagomilz*. Schraffiert: *Schinkenmilz*.

roten Pulpa immer mehr zunimmt, bis es im Alter allein vorherrscht. Es liegt daher nahe, die *Art der Amyloiderkrankung* in der Milz *von einem Faktor abhängig* zu machen, *der sowohl mit dem Alter des Erkrankten als auch mit der Grundkrankheit in irgendeiner Beziehung steht.*

Bei der *Sagomilz* ist das erste Amyloid in der Randzone der Follikel zu finden. Diese Beobachtung machte bereits *Virchow*, als er das Amyloid entdeckte. Auch beim Pferd beginnt das Amyloid der *Sagomilz*, wie *Wictorow* feststellt, an den Knötchenrändern und schreitet dann nach dem Innern derselben fort.

Beim Menschen wird nach der Randzone allmählich die Außenzzone ergriffen. In diesem Stadium schreitet die Veränderung allmählich an den *Capillaren* des Innennetzes entlang und geht hier bis in die Intima der Lymphscheidenarterien und endlich bis zur Innenzone. Wenn die Veränderung noch mehr zunimmt, so findet man sie in der Adventitia der Lymphscheidenarterien und an den *Capillaren* des Außennetzes, noch später an den arteriellen *Capillaren* der Pulpa. Erst dann kommt sie an das Reticulum und die venösen *Capillaren* der Pulpa. Hier sind zuerst die perifollikulären Sinus und die Venenanfänge ergriffen. Wenn aber der Prozeß weiter zunimmt, so kann nicht mehr von typischem Knötchenamyloid gesprochen werden, sondern dann handelt es sich schon mehr um eine diffuse Form, und zwar findet sich dann das Bild, wie es oben unter 3a beschrieben wurde.

Bei der *Sagomilz* beginnt also die Ablagerung in derselben Zone, in der Hämosiderin, anthrakotisches Pigment, eingespritzte Tusche und andere Fremdkörper gefunden werden. *Domagk* machte dafür die Wasserstoffionenkonzentration verantwortlich, während *Kuczynski* die perinoduläre Ablagerung des Amyloids mit Eiweißaufsaugung und gesteigertem Eiweißabbau in dieser Zone erklärt. Warum aber gerade in dieser Zone die Wasserstoffionenkonzentration bzw. der Eiweißstoffwechsel sich anders verhält, dafür gibt es eine morphologische Grundlage: Wie *Hueck* in seinem Referat zeigte, ist dies die Stelle, die besonders stark durchblutet werden kann, wenn sich die *Capillaren* des Außennetzes und des Innennetzes (näheres bei *Jäger*) in das Reticulum der Randzone öffnen. Die Bedeutung der Gefäßversorgung für die Amyloidablagerung zeigte sich weiter darin, daß diese an den *Capillaren* des Innennetzes bis zur Innenzone fortschreitet. Erst wenn die *Capillaren* im Follikel und in seiner Umgebung amyloid erkrankt und dadurch vielleicht funktionsunfähig oder zusammengedrückt sind, geht die Erkrankung auf die Pulpa über.

Bei Untersuchung der *Schinkenmilz* lassen sich nicht so klare Schlüsse ziehen, denn Frühformen standen nicht zur Untersuchung zur Verfügung bis auf einen Fall, bei dem das meiste Amyloid in der Adventitia der Lymphscheidenarterien lag.

Da bei diesem Fall als Grunderkrankung außer einer akuten Phlegmone eine hauptsächlich cirrhotische Tuberkulose mit glattwandigen Kavernen vorlag, so ist nach den neuen Anschauungen über Rückbildungsfähigkeit des Amyloids möglich, daß das in der Milz gefundene Bild einer Ausheilung einer früher verbreiteteren Form entspricht.

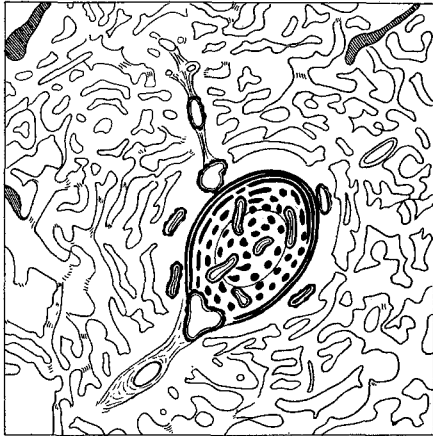
In allen Fällen ist aber ein regelmäßiger Befund: *In den Lymphknötchen sind keine Capillaren nachzuweisen!* Wenn bei der Sagomilz auf die Bedeutung der Gefäßversorgung für die Amyloidentstehung hingewiesen wurde, so ergibt sich hier abermals eine Beziehung zur Lokalisation; wenn die Capillaren fehlen, fehlt auch Amyloidablagerung im Follikel.

Die meiste Amyloidablagerung findet sich um die peritrabekulären Sinus und zwar sind diese gewöhnlich sehr weit. Ich habe versucht, für dieses Zusammentreffen von Sinuserweiterung und Amyloidablagerung eine Erklärung zu finden. Wie alle Untersucher betonen, besteht eine Beziehung zwischen Amyloidablagerung und „inniger Durch- und Umspülung des Gewebes mit Flüssigkeit“ (Lubarsch 1895). Man könnte sich vorstellen, daß die Ursache der Amyloidablagerung um die peritrabekulären Sinus eine Blutstauung ist, die, wie Hueck (1929) zeigt, in den peritrabekulären Sinus beginnt, also auch dort zu besonders inniger Flüssigkeitsdurchspülung führt. Ich habe aber nur in etwa 62% der Fälle aus den Niederschriften das Bestehen einer Stauung nachgewiesen. Eine andere Erklärung der Beobachtung wäre folgendermaßen möglich: nach der von Hueck (1928) vorgebrachten Anschauung sind nicht alle Blutbahnen der Milz dauernd durchströmt. In den peritrabekulären Sinus, die das Blut in die Balkenvenen abführen, müssen sich aber die verschiedenen Rinnsale vereinigen, so daß sie dauernd durchströmt sind.

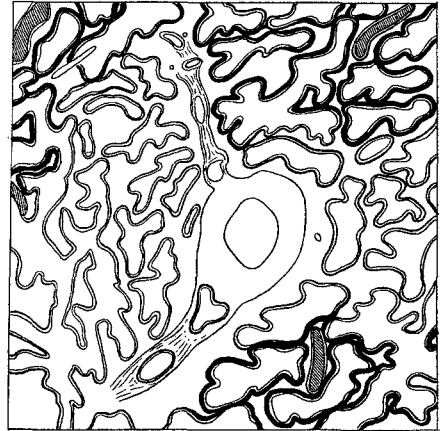
Es bleibt noch die Gruppe 3b zu besprechen. Die Befunde in der Pulpa gleichen ganz denen bei reinem Pulpaamyloid, doch besteht der Unterschied, daß die Grenze der Außen- und Randzone des Knötchens Amyloidablagerung zeigt. Die Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Gefäßversorgung ist auch hier wieder deutlich: stets fand ich durchgängige Follikelcapillaren; nur hier und da sind sie in der Mitte der Knötchen hyalinisiert (ähnlich wie Abb. 3 von Jäger). Da das Amyloid in der Pulpa bei diesen Fällen immer sehr weit vorgeschritten ist —, auch dann, wenn die Beteiligung des Follikels sehr gering ist —, kann man wohl schließen, daß diese anfangs bei reinem Pulpaamyloid gefäßlos waren, erst sekundär wurden sie infolge irgendeines Reizes vascularisiert. Nun beginnen sie an der allgemeinen Amyloidreaktion teilzunehmen.

Aus dem umstehenden Schema (Abb. 7) lassen sich die geschilderten Befunde bei Sagomilz, Schinkenmilz und den Mischformen leicht ablesen. Es zeigt sich, daß *nur solche Gewebsteile in der Milz amyloid*

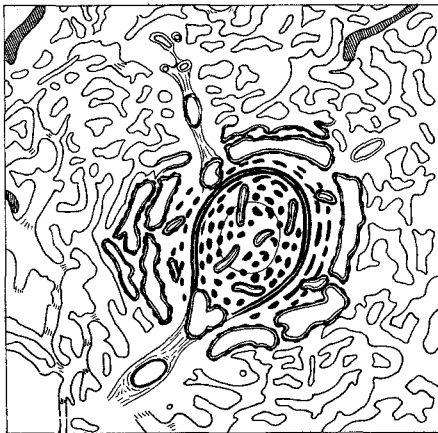
entarten, die ihrem Bau nach eine „reichliche Durchspülung mit Gewebsflüssigkeit“ (Lubarsch 1895) vermuten lassen: Das blutgefäßhaltige Knötchen, besonders seine von innen und außen (Jäger) durchspülte



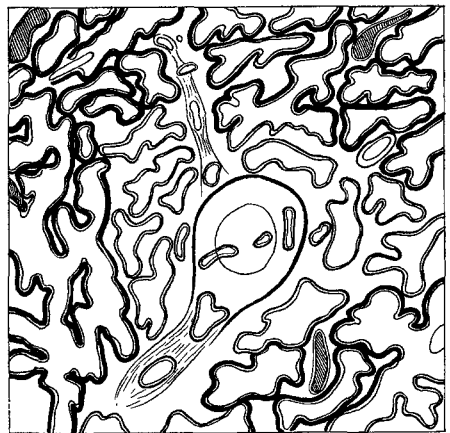
a



c



b



d

Abb. 7. Schema des Zusammenhangs zwischen Amyloidablagerung und Vascularisation. a Amyloid in capillarenhaltigem Follikel: Sagomilz. b Fortschreiten des Amyloids vom amyloiden Follikel in die Umgebung. c Amyloidablagerung in der Pulpa: Schinkenmilz. Follikel frei von Capillaren. d Vascularisation von Follikeln in einer Schinkenmilz mit gleichzeitiger Ablagerung von Amyloid im Follikel.

Randzone; andererseits bei Fehlen der Vascularisation des Follikels die Blutbahn der roten Pulpa.

Faßt man die capillarf freien, hyaline Schollen enthaltenden Knötchen als Rückbildungsformen auf, die capillarenhaltigen dagegen als

tätige Formen, so *entartet gerade das funktionell tätige Gewebe*. Die Art der Amyloidablagerung in der Schinkenmilz beweist, daß bei Atrophie der Follikel die Reticulumzellen der Pulpa ihre Funktion übernehmen können.

Schließt man sich den Anschauungen *Loeschkes* über das Wesen von Amyloid an, so muß man ja auch das Amyloid gerade dort erwarten, wo das reichlich ins Blut ausgeschwemmte Antigen mit solchen Gewebsteilen in Berührung kommt, die noch zur Antikörperbildung fähig, also funktionsfähig sind. Auch bei einem Jugendlichen kann infolge lang dauernder Krankheit, Kachexie usw. Follikelatrophie, also Funktionsbeschränkung des Knötchens eintreten; man kann also auch bei Jugendlichen bisweilen Schinkenmilz finden, ebenso wie im Alter durch gewisse Reize die Knötchen neu mit Gefäßen versorgt werden können, so daß sie sich an der Amyloidreaktion beteiligen, also auch alte Leute einmal eine Sagomilz haben können.

Zusammenfassung.

1. In einer statistischen und histologischen Untersuchung wird versucht, die verschiedene Ablagerung des Amyloids in der Milz als Sago- oder Schinkenmilz zu erklären.

2. Aus der Statistik ergibt sich,

a) daß, nach Krankheiten geordnet, das Follikelamyloid hauptsächlich bei Tuberkulose, das Pulpaamyloid bei Syphilis gefunden wird;

b) daß, nach dem Lebensalter geordnet, das Follikelamyloid hauptsächlich beim Jugendlichen, das Pulpaamyloid in späteren Lebensjahren gefunden wird.

3. Es wird der Nachweis erbracht, daß bei Sagomilz die Knötchen groß und capillarenhaltig, bei Schinkenmilz atrophisch, capillarenfrei sind. Die Mischform läßt sich entsprechend in zwei Gruppen trennen:

a) Follikelamyloid mit capillarhaltigen Follikeln, auf die Pulpa fortschreitend;

b) Pulpaamyloid mit Fortschreiten des Amyloids auf frisch vascularisierte Follikel.

4. Daraus folgt, daß die Verschiedenheit der Ablagerungsstätte des Amyloids nicht so sehr durch Krankheit und Alter, als vielmehr von der wechselnden Gefäßversorgung und Funktionstüchtigkeit der lymphatischen Apparate bestimmt wird.

In der Jugend sind die Knötchen vorwiegend capillarhaltig und funktionstüchtig, im Alter atrophisch und capillarfrei; dementsprechend erkrankt vorwiegend der Jugendliche an Knötchenamyloid, der Ältere an Pulpaamyloid. Das Überwiegen von Sagomilz bei Tuberkulose, von Schinkenmilz bei Syphilisfällen erklärt sich aus der Häufigkeit der Tuberkulose in der Jugend, der (tertiären!) Lues in späteren Lebensjahren.

Andererseits ist auch der Verlauf der Grundkrankheit für die Art der Amyloidablagerung maßgebend, sofern er die Funktionstüchtigkeit des lymphatischen Gewebes beeinflusst. So kann bei Follikelatrophie erzeugender Schädigung auch ein Jugendlicher an Pulpaamyloid erkranken, bei neuen, die Follikelfunktion anregenden Reizen auch im Alter der Follikel amyloid werden.

5. Die Tatsache, daß gerade der funktionell tätige Follikel amyloid erkrankt, spricht dafür, daß das Amyloid zwar eine Änderung der Grundsubstanz darstellt, aber doch auch Ausdruck einer Zellfunktion ist.

Schrifttum.

- Birch-Hirschfeld*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 5. Aufl., S. 76. 1896. — *Blum, R.*: Zur Statistik der amyloiden Degeneration mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. 16, 349 (1903). — *Domagk, G.*: Untersuchung über die Bedeutung des retikuloendothelialen System für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. 253, 594 (1924). — *Hennings, P.*: Zur Statistik und Ätiologie der Amyloid-entartung. Inaug.-Diss. Kiel 1881. — *Hjelmann, J. V.*: Studier öfver Amyloidis etiol. Helsingf. Ref. Zbl. Path. 2, 14 (1891). — *Hoffmann, W. v.*: Über die Ätiologie und Ausbreitung der amyloiden Entartung. Inaug.-Diss. Berlin 1868. — *Hueck, W.*: Über den Bau der Lymphknötchen in der Milz. Verh. dtsh. path. Ges. 22, 238 (1927). — Referat über die chronischen Milzvergrößerungen. Verh. dtsh. path. Ges. 23, 6 (1928). — Über das Mesenchym, 2. Teil. Beitr. path. Anat. 83, 152 (1929). — *Jäger, E.*: Die Gefäßversorgung der *Malpighischen* Körperchen in der Milz. Z. Zellforschg 8, 578 (1929). — *Kuczynski, M. H.*: *Edwin Goldmanns* Untersuchungen über celluläre Vorgänge usw. Virchows Arch. 239, 185 (1922). — *Kyber, E.*: Weitere Untersuchungen über die amyloide Degeneration. Virchows Arch. 81, 1 (1880). — *Litten, M.*: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsh. path. Ges. 7, 44 (1904). — *Loeschke, H.*: Vorstellung über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund usw. Beitr. path. Anat. 77, 231 (1927). — *Lubarsch, O.*: Die albuminösen Degeneration. Erg. Path. 1895, H. 1/2, 221. — Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., T. 1, S. 453. 1907. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Die amyloide Ablagerung in der Milz. — *Nowak, J.*: Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der Amyloidosis. Virchows Arch. 152, 162 (1898). — *Schmidt, M. B.*: Referat über Amyloid. Verh. dtsh. path. Ges. 7, 2 (1904). — *Virchow, R.*: Die Vorlesungen *Rudolf Virchows* über allgemeine pathologische Anatomie. Gustav Fischer 1930. — Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der pflanzlichen Cellulose beim Menschen. Virchows Arch. 6, 268 (1854). — *Wicht*: Inaug.-Diss. Kiel 1881. — *Wictorow, K.*: Zur Frage des Milz- und Leberamyloids des Pferdes. Arch. Tierheilk. 33, 194 (1907).

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der kgl. Universität Florenz.
[Direktor Prof. *B. de Vecchi*].)

Über die Splenopathien mit Kalkeiseninkrustationen. (Milzen mit Gamnaschen Höfen.)

Von

B. de Vecchi und G. Patrassi.

(Eingegangen am 24. Mai 1930.)

In unserem Institut wurden eine Reihe von Versuchen zur Erforschung der Entstehung jener eigenartigen Veränderungen des Milzgewebes angestellt, die unter dem Namen „*Gandy-Gamnasche Knötchen*“ oder unter der genaueren aussagenden Bezeichnung „*Kalkeiseninkrustationen*“ bekannt sind. Die morphologischen und nosographischen Merkmale dieser eigentümlichen Veränderungen wurden untersucht, und die dabei gewonnenen Ergebnisse gemäß unseren Kenntnissen und den vorliegenden Annahmen bewertet.

Die große Anzahl von Beiträgen im Schrifttum der letzten Jahre erübrigt eine nochmalige vollständige Aufzählung der morphologischen Merkmale der Veränderungen, deren hervorstechendste (jene eigenartigen, sehr richtig als „*bambusrohrartig*“ bezeichneten Gebilde von glasigem Aussehen und gelb-grünlicher Färbung) alle möglichen, teils anfechtbaren, teils überzeugenden Hypothesen ins Leben gerufen haben.

Ein erster Hinweis ist jedoch nötig, besonders um die Lage der Veränderungen zu bestimmen, und der ergibt sich aus dem Studium der Reihenschnitte und anschließender plastischer Rekonstruktion (*de Vecchi*): nicht von „*Knötchen*“ im geometrischen Sinne darf man sprechen, sondern von „*Höfen*“, die unregelmäßig in der Umgebung der Milzgefäße und besonders der intratrabekulären Venen verteilt sind.

Bei systematischen Untersuchungen an dem in unserem Institut gesammelten und aufgehobenen Material fanden sich die „*Gamnaschen perivaskulären Höfe*“ in 30 von 169 wahllos herausgegriffenen Milzen, d. h. bei 18% der Fälle; und zwar handelte es sich um 4 Milzen mit *Bantischer Krankheit*, um 3 Milzen mit *Fibroadenie*, um einen Fall von hämolytischer *Splenomegalie*, um 5 leukämische Milzen, um eine syphilitische Milz, um 2 Milzinfarkte und um 14 *Splenomegalien*, bei denen sich histologisch eine schwere Sklerose der Pulpa nachweisen

ließ. Bei dieser letzten Gruppe fand sich außerdem häufig eine Thrombophlebitis der Pfortader oder der Milzblutader (bei 8 von 14 Fällen).

Was die Bestandteile des histologischen Bildes betrifft, die die höchste Beachtung verdienen, so vermёрkten wir vor allem die Tatsache, daß in den *Gamnaschen* Höfen nicht immer mit Sicherheit jene Eisen- oder Kalkablagerungen erkennbar sind, um derentwillen einige Untersucher den Veränderungen den Namen „Kalkeiseninkrustationen“ gegeben haben.

Von großer Wichtigkeit schienen uns auch einige vereinzelte Befunde, die in den bisher gegebenen Beschreibungen noch nicht erwähnt sind: es handelt sich um eine besondere „goldgelb pigmentierte Substanz“ (die weder die Eisenreaktionen ergab, noch bei den verschiedensten histologischen Untersuchungsmethoden ihre Natur irgendwie zu erkennen gab) und um einige Bildungen, deren Aussehen etwa an Parasiteneier erinnerte.

Das morphologisch recht gut umschriebene histopathologische Gesamtbild erweckte die Vorstellung von einem fremden „Etwas“, das sich in der Umgebung der Milzgefäße festsetzt und (vor oder nach den allgemeinen Milzveränderungen) dort die typischen Veränderungen hervorruft, die von einer mehr oder weniger lebhaften Reaktion des benachbarten Mesenchyms begleitet werden.

Die mykotische Entstehung der *Gamnaschen* Höfe, deren Grundlage ausschließlich aus trügerischen morphologischen Gesichtspunkten bestand, hat nach einer Anfangsperiode verfrühter begeisterter Aufnahme einer logischen und strengen Kritik nicht standgehalten. Wir wollen hier auf die Gründe nicht zurückkommen, die, wie schon anderswo auseinandergesetzt, uns die verwegene Lehre von der Entstehung aus Pilzen von vornherein unannehmbar machten. Immerhin ist es erfreulich, zu bemerken, daß auch nach unseren systematischen Untersuchungen noch andere kritische und kasuistische Beiträge veröffentlicht worden sind, die neue lichtvolle Gesichtspunkte in die Erörterung des Problems hineintragen. Von den neuesten Beiträgen erwähnen wir die von *Peruzzi*, *Escudero*, *Hogenauer*, *Da Fonseca* und *de Area Leao*, *Abrikossoff*, *Fontana*, *Sternberg*, *Catsaras*, *Serra* u. a., und als besonders bemerkenswert die von *Askanazy* und *Lapicciarella*, die mit lobenswerter wissenschaftlicher Rechtschaffenheit auf die mykotische Theorie verzichten, für die sie zunächst eingetreten waren.

Nachdem die meisten Beobachter anerkannt hatten, daß das morphologische Aussehen und das färberische Verhalten der charakteristischen Elemente auf den Eisengehalt zurückzuführen ist, sind bei den weitgehenden Auslegungen histopathologische Bilder hier eingereiht worden, die sehr wenig mit ihnen gemein haben. Z. B. gehört bestimmt

nicht zu dieser Gruppe von Veränderungen die von *Halperin* beschriebene diffuse Eisenimprägnation des Milzreticulumsystems.

Um so wenig gerechtfertigt ist ferner die angebliche Verwandtschaft zwischen den *Gamnaschen* Höfen und Pigmentablagerungen in den verschiedensten Organen, die durchaus nicht morphologisch charakterisiert sind (in den Lymphknoten bei Bronzediabetes nach *Kauder*, in der Umgebung der Hirngefäße bei Hämochromatose nach *Herzenberg* usw.), wie sie sich in einer neu erschienenen Arbeit von *Wylegschanin* findet.

Gleichzeitig mit den weiter fortschreitenden Abwandlungen der mykotischen Theorie hat auch die dystrophische Theorie eine Abweichung erfahren von dem, was bis vor kurzem ihr Hauptbestandteil war und von *Gamna* erst kürzlich wieder für feststehend erklärt worden ist; und zwar handelt es sich um Imprägnation von Mineralien (besonders von Eisen) auf nekrobiotisch veränderten faserigen Gebilden. Gemäß diesen neuen Richtlinien könnte das Eisenpigment in den Milzgeweben eine eigentümliche Verarbeitung erfahren, die völlig mit einer Reaktion, die sich *in vitro* abspielt, übereinstimmt. In diesem Sinne würden die Untersuchungen von *Askanazy* und *Bamatter* sprechen, die den „pseudomykotischen“ Gebilden (Pilzphantomen) sehr ähnlich sehende Bilder erhielten durch Behandlung der verschiedensten anorganischen Eisensalze mit Kaliumferricyanid und Säuren. Daraus würde also hervorgehen, daß für die Entstehung der gelbgrünen Fasern das Vorhandensein eines organischen Substrats in Form von mehr oder weniger veränderten elastischen oder kollagenen Elementen keine unerläßliche Vorbedingung ist. Auch *Wylegschanin* ist der Meinung, daß das sog. II. Pigment (nach der von *Kraus* vorgeschlagenen Einteilung und Benennung) in den frischen hämorrhagischen Herden niederschlagen kann in Form zarter Fäden, die mit der Zeit ihre charakteristischen Formmerkmale verändern können, indem sie gröber werden; diese Pigmentbildungen würden völlig verschwinden unter der Einwirkung von Salzsäure, was zu der Annahme berechtigen würde, daß die chromophore Substanz sich frei im Gewebe ablagert; nur ein ganz geringer Teil würde dann an die kollagenen und elastischen Fasern gebunden sein.

In Wirklichkeit könnten wir uns mühelos von der Möglichkeit derartiger chemischer Reaktionen überzeugen, wenn ihre Äußerungen dort zu beobachten wären, wo die Eisenbindungen die tiefstgreifenden und für den Stoffwechsel des Organismus und der Gewebe bemerkenswertesten Umwandlungen erfahren, d. h. in der roten Milzpulpa, wo der Eisenstoffwechsel über seine feinsten Regulierungsmechanismen verfügt. In der roten Milzpulpa könnte das mit umgewandelten und vielleicht auch teilweise unbeständigen Produkten beladene Gewebsplasma einen Teil von diesen unter die Wirkung der regelnden Tätigkeit der dafür bestimmten Teile geraten lassen. Daß aber diese Ablagerung (die für bestimmte örtliche Bedingungen biochemischen Charakters symptoma-

tisch ist), sich gerade und ausschließlich in den Trabekeln abspielen soll, in denen die Stoffwechselarbeit träger verläuft, und zwar ohne daß ein örtliches „Etwas“ die deren Befestigung und Entwicklung besonders begünstigt, scheint nicht wahrscheinlich. Wenn diese physiochemische Umwandlung weder an ein organisches Substrat, noch an eine biologische Gewebefunktion gebunden ist, so bleibt die Frage offen, warum das eigenartige morphologische Bild nicht bei jedem Bluterguß entsteht, unabhängig von der Lokalisation in Organ und Gewebe.

Im übrigen stellt der Zusammenhang der gelbgrünen Fasern mit den hämatoxylingefärbten Fasern, den wir sowie die anderen Untersucher bemerkt haben, und ihre Verteilung, die augenscheinlich dem Bau des vorher vorhandenen Gewebes entspricht, höchst bedeutende morphologische Anhaltspunkte für das Vorhandensein eines organischen Substrats dieser Gebilde dar.

Die von allen zu weitgehenden Schlußfolgerungen gereinigte dystrophische Theorie findet in den vor einiger Zeit von *Christeller* und *Puskeppelies*, und *Gamma* vertretenen Gedanken ihren echten Ausdruck. Nach diesem letzten Verfasser würden die wohlbekannten mycelähnlichen Bildungen ebenso entstehen wie bei verschiedenen verwickelten Umwandlungsphänomenen der kollagenen Fasern. „Zuerst schwellen die Fasern an, ihre feine Struktur wird homogen und verändert ihr faseriges Aussehen ... Der Umwandlung der Struktur parallel geht die mikrochemische Umwandlung: die Substanz der Fasern, die normalerweise leicht acidophil ist, bekommt allmählich eine deutliche Affinität zur Hämatoxylin und den basischen Anilinfarbstoffen. Diese Affinität verliert sie später, während sie homogen wird, ganz allmählich, um dann gegen alle Farbstoffe resistent zu werden. Also ist die primitive Bindegewebsfaser zu einem glasigen, gelblichen, lichtbrechenden und allen Farbstoffen widerstehenden Streifen geworden“

Wir wollen das oben beschriebene histopathologische Bild nicht in Zweifel ziehen; dennoch fühlen wir uns nicht berechtigt, wenn wir auch eine Aufeinanderfolge von Wechselbeziehungen zwischen „glasigen Fasern“ und „basophilen Fasern“ annehmen, den Schluß zu ziehen, daß jene ein späteres Entwicklungsstadium dieser darstellen, aber auch nicht möglicherweise das Gegenteil.

Was uns mehr fesselt, ist der Umstand, daß die Ansicht *Gammas* über die Entstehungsweise, sowie auch in großen Zügen, die der deutschen Untersucher, das Zusammenwirken zweier Umstände voraussetzen: zu Nekrobiose führende Schädigungen der kollagenen Fasern und Vorhandensein von aus Hämoglobin entstandenem Pigment.

Gibt es eine Möglichkeit, zu erklären, warum diese beiden Faktoren, die durchaus nicht spezifisch sind, in anderen Organen, in denen ent-

sprechende pathologische Zustände vorliegen können, nicht ganz ähnliche histologische Bilder ergeben?

Gamna steht auf dem Standpunkt, „daß die zur Diskussion stehende Milzveränderung in ihrer Entstehung eng gebunden ist an das organische Gebiet, das das Gewebe ihr bietet, d. h. mehr an den Bau der Milzpulpa, an die Anordnung ihres Kreislaufs usw., als an besondere exogene Momente“; ebenso wahr ist folgendes, wie er weiter sagt: „Sie spielen sich auch außerhalb der Milz ab, aber nur in einem Gewebe, das anatomisch und funktionell vollständig dem der Milzpulpa gleicht, und zwar in den Hämolymphdrüsen.“ Diese Betrachtungen könnten nur dann vollständig anerkannt werden, wenn die charakteristischen Herde sich in den Balken der Pulpa lokalisieren würden, d. h. in demjenigen Gewebe, dem nach allgemeiner Annahme die feinsten und wichtigsten Funktionen des Milzstoffwechsels zugeteilt sind. Wir haben im Gegenteil, und mit uns viele andere Untersucher, mit einer an Regelmäßigkeit grenzenden Häufigkeit beobachtet, daß die *Gamnaschen* Höfe perivascular sind, d. h. staffelförmig angeordnet in der Nähe der Gefäßwände (mit Bevorzugung der Venen) der Trabekel. Diese können in unseren Augen nicht die bevorzugte Stelle für einen Schädigungsvorgang darstellen, der eng mit den Regulierungsmechanismen des Eisenstoffwechsels verbunden ist.

Aber eine noch bedeutend wichtigere Feststellung geht aus unseren Untersuchungen an reichhaltigem und verschiedenartigem Material mit Sicherheit hervor: daß sich nämlich in ein und derselben Milz die perivascularen Veränderungen vom morphologischen Standpunkt aus vollständig gleichförmig darstellen, so daß wir aus diesen Gründen drei Gruppen unterscheiden können, wobei jede einer Entwicklungsphase der Veränderungen entspricht:

Gruppe 1. Perivascular Höfe mit frischem hämorrhagischem Rand, manchmal hämorrhagische Infiltrate bis dicht an die Wand der venösen Gefäße heran, die dicht am Zentrum oder an den Polen des Herdes liegen. Im Herde kommen „grobe Fasern“ vor, die im allgemeinen gegliedert oder zerstückelt sind, und „sphäroide“ oder unregelmäßig birnförmige Körper; einige Gebilde erscheinen glasig und von gelbgrünlicher Farbe, andere nehmen mehr oder weniger die Kernfarben an, wieder andere sind teils glasig, teils mit Hämatoxylin färbbar, d. h. es handelt sich augenscheinlich um dieselben Teile, die nur unter bestimmten Bedingungen die Farben annehmen können. Seltener kommen „feinere Fasern“ vor, die verästelt sind und sich mit Kernfarbstoffen färben. Selten kommen Riesenzellen mit phagocytären Eigenschaften vor, ebenfalls selten Haufen von freiem Hämosiderinpigment.

Gruppe 2. Perivascular Höfe mit noch vorhandenem, aber auf die peripheren Gebiete beschränktem hämorrhagischem Rand. Glasige oder basophile Elemente sind noch reichlich vorhanden, aber zerstückelt

und zerteilt von einem an phagocytären Riesenzellen reichen reaktiven Gewebe. Reichlich scholliges und körniges Hämosiderinpigment. Gelegentlich tritt eine „goldgelb pigmentierte Substanz“ unbestimmter Natur auf (ihre Struktur ist zuweilen fädig, zuweilen amorph mit strahliger oder flockiger Verteilung; sie färbt sich weder mit sauren noch mit basischen Farbstoffen noch nach den für Eisen oder Kalk spezifischen Methoden); teilweise wird sie von den Riesenzellen aufgezehrt.

Gruppe 3. Perivaskuläre Höfe aus von kollagenem Bindegewebe zusammengesetzt. Frische hämorrhagische Erscheinungen sind selten. Der Bindegewebsherd ist häufig mit Hämosiderinpigment gefärbt. Haufen von lymphzellenartigen Gebilden finden sich besonders in der Umgebung zerstückelter Reste von groben Fasern und einiger sphäroider Körper, die meistens homogen glasig aussehen.

Was uns jedenfalls als Voraussetzung für irgendeine Ansicht über die Entstehung am meisten fesselt, ist die von uns gefundene und fast allgemein anerkannte Tatsache, daß alle bei ein und demselben Fall vorkommenden *Gamnaschen* Höfe mit den gleichen histologischen Eigenschaften auftreten, als ob sich die Veränderungen parallel, um nicht zu sagen gleichzeitig, entwickelten.

Ist es möglich, die angenommene rein regressiv-nekrobiotische Natur des Vorgangs mit diesem eigentümlichen Verhalten in Einklang zu bringen? Uns scheint es nicht so, es ist im Gegenteil unsere Überzeugung, daß derartige Befunde das ernstlichste Hindernis für eine vollständige und endgültige Annahme der dystrophischen Theorie darstellen. Jede regressive Erscheinung in den Geweben pflegt mit einer Vielgestaltigkeit der histologischen Bilder einherzugehen, die gerade der verschiedenen Entstehungszeit entspricht. Gerade deswegen ist es schwer, die Milzveränderungen als das Ergebnis eines „rein passiven“ Vorganges zu deuten.

Übereinstimmend mit *Gamna* leugnen wir den spezifischen Charakter der Mesenchymreaktion mit Histiocyten und Riesenzellen, die augenscheinlich aus dem Auftreten der beschriebenen eigentümlichen Strukturveränderungen im Bindegewebe und aus ihrer Fremdkörperreaktion hervorgeht (vielleicht können wir eine Ausnahme machen bei den wenigen Fällen von echter „Splenogranulomatosis siderotica“, die *Gamna* beschrieben hat); aber wir können uns dem Gedanken nicht verschließen, daß die eigenartige, durch die verschiedenen Stadien hindurch langsam und gleichförmig fortschreitende Entwicklung des Vorganges einen Komplex von erregenden und regelnden Momenten voraussetzt, die bisher noch rätselhaft sind.

Die Milzveränderungen, die den wesentlichen Bestandteil des histologischen Bildes der *Gamnaschen* Höfe ausmachen, auf einen Vorgang einfacher Gewebse nekrose zurückführen, bedeutet daher Ursache und Wirkung, oder noch besser, einen Teil mit dem Ganzen verwechseln.

Die neuesten Beiträge scheinen einstimmig die dystrophische Natur dieser eigenartigen Milzveränderungen wieder zu bestätigen, aber abgesehen von einer besseren morphologischen Darstellung der Erscheinungen bringen sie nicht eine einzige neue und ausschlaggebende Tatsache.

Gamna gesteht den Versuchen von *Fasiani* und *Oselladore* große Beweiskraft zu. Diese haben in der Milz von zwei Katzen nach Unterbindung der Milzvenen und Einspritzung von Alkohol in die Milz stabförmige Gebilde von glasig-gelblicher Farbe beobachtet, die so aussahen, „daß sie stark genug an jene stabförmigen Gebilde erinnerten, deren Natur man bisher für pilzartig hielt“. Läßt man nur die theoretische Möglichkeit gelten, daß weitere Versuche die Befunde von *Fasiani* und *Oselladore* bestätigen und erweitern können, so dienen sie doch nur dazu, uns zu zeigen, wie rein örtliche Bedingungen die Fähigkeit haben, einige der histologischen Bilder hervorzurufen, die für die *Gamnas*chen Höfe charakteristisch sind; sie liefern uns aber nicht die vollständige experimentelle Nachbildung des histopathologischen und nosologischen Gesamtbildes.

Die Entstehungsweise der von *Gamna* beschriebenen Milzveränderungen ist zwar teilweise durch kasuistische Beiträge aufgehehlt, stellt aber dennoch unserer Ansicht nach noch immer ein Problem dar, dessen einzelne Bestandteile zwar nach morphologischen Gesichtspunkten zergliedert und gewertet werden können. Damit ist aber noch nicht ein umfassendes synthetisches Verständnis verbunden, das uns nur die Erforschung der Ursachen des Vorganges mit Sicherheit geben kann.

Schrifttum.

- Abrikossoff, A.*: Über „Splenomykosen“ und „Mykotische Splenomegalien“. *Virchows Arch.* **272**, H. 3, 593–612 (1929). — *Askanazy, M. u. F. Bamatter.*: Wirkliche und scheinbare Sideromykose. *Zbl. Path.* **43**, Nr 8, 337–344 (1928). — *Catsaras, J.*: Über eine eigenartige Form von Milzfibrose mit ausgedehnten Eisen- und Kalkinkrustationen und multipler knotiger Pulpahyperplasie. Zugleich ein Beitrag zu den sog. Sideromykosen der Milz. *Virchows Arch.* **275** (Festschrift für *Lubarsch*), 57–76 (1930). — *Da Fonseca, O. e A. E. de Arêa Leão.*: A questão das esplenomegalias mycosicas. *Inst. Oswaldo Cruz. Suppl. das Memor.* 31. Aug. 1928. Rio de Janeiro. — *Escudero, P.*: Esclerosis esplénica flebitica, „Esplenogranulomatosis siderótica“ de *Gamna* y „Esplenomegalia Micótica“ de los autores franceses. *Rev. medica Latino-amer.* **14**, No 158, 13–65 (1928). — *Fasiani, G. M. e G. Oselladore.*: Contributo allo studio della natura dei noduli di *Gamna*. *Minerva med.* **2**, No 42, 588–591 (1929). — *Fontana, A.*: Splenomegalia splenotrombotica con presenza di aree sclerosiderotiche. *Riv. Clin. med.* **30**, No 4, 163–182 (1929). — *Gamna, C.*: Sopra le splenomegalie croniche a lesioni sclerosiderotiche. *Arch. Pat. e Clin. med.* **8**, H. 3 (1929); — Un nuovo argomento per la discussione suela natura delle lesioni sclerosiderotiche delle splenomegalie croniche. *Minerva med.* **2**, No 42, 591–592 (1929). — *Halperin, D.*: Ein Fall von eigenartiger Eisenablagerung in der Milz. *Zbl. Path.* **43**, Nr 7, 294–295 (1928). — *Herzenberg, H.*: Über Hämochromatose (mit besonderer Berücksichtigung des Fe-Pigments im Gehirn). *Virchows Arch.*

260, H. 1, 110—129 (1926). — *Hogenauer, F.*: Zur Frage der ausgedehnten Eiseninkrustationen in der Milz. *Virchows Arch.* 269, H. 3, 685—696 (1928). — *Lapicciarella, V.*: Sindromi bantiane, splenomegalia tromboflebitica, splenogranulomatosi siderotica. *Riv. Clin. med.* 30, No 9, 490—545 (1929). — *Montemartini, G.*: Contributo allo studio delle micosi spleniche. *Boll. Ist. sieroter. milan.* 7, 637—647 (1928). — *Moretti, E.*: Sindromi spleno-epatiche e splenomegalia tromboflebitica (Contributo anatomo-clinico). *Arch. Pat. e Clin. med.* 7, 511—568 (1928). — *Omodei-Zorini, A. e T. Anardi*: La splenomegalia siderotica. *Arch. ital. Chir.* 23, 463—535 (1929). — *Peruzzi, M.*: Splenomegalie algerine (Micosi spleniche?). *Ann. Med. nav. e colon.* 1, H. 5/6, 319—325 (1928). — *Pettinari, V.*: Ricerche sperimentali sull' Aspergillo („*Aspergillus fumigatus*“). *Boll. Ist. sieroter. milan.* 6, H. 1, 29—45; H. 2, 115—150 (1927). — *Radaelli, P. e Timpano.*: Sulla presunta natura micosica delle splenomegalie granulomatoze siderotiche. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia.* 3, 957—1002 (1928). — *Serra, G.*: Sulla epato-splenomegalia egiziana. Memoria presentata alla R. Accademia d'Italia, 30. Jan. 1930. — *Sternberg, C.*: Über Sphaeroide und Eiseninkrustationen in der Milz. *Virchows Arch.* 275 (Festschrift für *Lubarsch*), 50—56 (1930). — *de Vecchi, B.*: Considerazioni istogenetiche sui cosiddetti „noduli di *Gamna*“. *Haematologica* 9, H. 5, 461—500 (1928). (Bibliogr.) — Sulle splenopatie ad „aree di *Gamna*“. *Ann. Med. nav. e colon.* 2, H. 5/6, 305—315 (1928). — *de Vecchi, B., L. Picchi, e G. Patrassi.*: Ricerche sistematiche sulla genesi e sul valore delle lesioni perivasali spleniche, conosciute col nome di „aree di *Gamna*“. *Arch. Pat. e Clin. med.* 8, H. 1, 17—49 (1929). (Bibliogr.) — *de Vecchi, B. e P. Zanotti*: Su di una particolare splenomegalia primitiva. Granuloma siderotico, splenomegalia elastigena o splenomegalia parassitaria? *Sperimentale* 82, No 3, 217—250 (1928). — *Wylegshanin, N. J.*: Zur Frage der Herdablagerungen eisenhaltiger Pigmente in der Milz und ihres vermuteten Zusammenhanges mit dem Mykoseprozeß. (*Mycose splénique Nanta*). *Frankf. Z. Path.* 38, H. 1/2, 119—149 (1929).

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien
[Vorstand: Prof. Dr. J. Erdheim].)

Über Lipoidgranulomatose¹.

Von

Dr. William Chester, New-York.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Mai 1930.)

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

1. Die *Handsche* Krankheit und ihre Geschichte.
2. Die *Niemann-Picksche* Krankheit.
3. Die verschiedenen Formen der Lipoid- und Kerosinstoffwechselstörung.
4. Eigenes Material.
5. Über das Lipoidgranulom.

Zusammenfassung.

Einleitung.

In der vorliegenden Arbeit wird von Lipoidgranulom und Lipoidgranulomatose die Rede sein. Zur vorläufigen Orientierung des Lesers sei hier gleich gesagt, daß darunter das zu verstehen ist, was im Schrifttum mit Xanthom und Xanthomatose bezeichnet wird. Die Begründung, weshalb dieser frühere Namen verworfen und ein neuer vorgeschlagen wird, folgt dann später an passender Stelle.

Die Frage der Lipoidgranulomatose sowie die der Ablagerung auch anderer pathologischer Substanzen in den verschiedensten Geweben ist derzeit in ein Stadium sehr reger Forschung eingetreten. Im Beginn galt das Lipoidgranulom als eine ausschließlich den Dermatologen angehende Erkrankung und auch heute noch müssen wir zugeben, daß die Haut, wenn auch nicht die ausschließliche, so doch bei weitem die häufigste Fundstätte des Lipoidgranuloms darstellt. Allerdings bietet auch die Lokalisation in der Haut schon eine große Mannigfaltigkeit dar, denn bald sitzt das Lipoidgranulom ausschließlich an den Augenlidern — und dies ist die weitaus häufigste Lokalisation überhaupt — bald aber findet es sich, wenn auch sehr viel seltener an vielen Stellen über die Haut verstreut. Bald ist es eine Begleiterscheinung

¹ Mit Unterstützung der *Emanuel Libman-* und *Herbert L. Celler Fellowship-Funds*.

von Ikterus, bald von Diabetes und bald wieder kommt es ohne diese Grundkrankheiten vor. Auch sind die Lipoidgranulome der Haut bald flach, bald wenig oder stark an der Oberfläche vorspringend und gehen bald mit viel, bald mit wenig Bindegewebsentwicklung einher. Und auch noch manche andere Unterschiede ergaben sich. Es war daher ein Verdienst von *Pinkus* und *Pick*, nachgewiesen zu haben, daß trotz aller dieser Verschiedenheiten im Grunde genommen das Lipoidgranulom stets sich insofern gleich bleibt, als die Stoffe sich mit Sudan rot färben und zum Teil doppeltbrechend sind und zum Teil nicht.

Daß das Lipoidgranulom aber auch in den inneren Organen vorkommt, hat zum ersten Male *Murchison* in einem Fall gezeigt, der Lipoidgranulome in der Milz sowie in den Nieren aufwies. Seither ist bereits eine allerdings noch beschränkte Anzahl von Fällen bekannt geworden (*Balzer, Chvostek, Dyer, Fagge, Fordyce, Fletcher, Lehzen und Knauf, Low, Maxon, Lavy, Pinkus und Pick, Pye Smith, W. Frank, Smith*), bei denen Lipoidablagerungen auch in den verschiedensten anderen Organen nachgewiesen wurden, so z. B. in der Schleimhaut der Luftwege, der Mundhöhle, der Gallengänge, des Duodenums, ferner in der Leber, im Endokard und den Arterien (Aorta, Pulmonalis, Karotis), in den drei serösen Häuten und endlich auch in der harten Hirnhaut. Ablagerung von Lipoidzellen im Knochenmark hat zum ersten Male *Lubarsch-Broß* in einem Fall nachgewiesen, bei dem dies auch in einer ganzen Reihe von Organen ebenfalls der Fall war, unter anderen auch in den Gaumenmandeln, Lungen, Nieren, in der Prostata, Wurmfortsatz und den Lymphknoten, um nur jene Organe zu erwähnen, von denen bisher noch nicht die Rede war.

Vorkommen von Lipoidgranulom im Knochen wird bei einer besonderen Gelegenheit (*Kolodny, Krogius, Albertini, Mason und Woolsten*) und zwar bei „Fingerxanthom“ beschrieben.

Daß Neutralfette und doppeltbrechende Lipide sowohl in epithelialen Geschwülsten als auch bei Entzündungen abgelagert werden, ist eine wohl bekannte Tatsache. Zu jenen gehört nicht nur das sog. Hypernephrom, sondern z. B. auch eine ganz bestimmte Art von Prostata- und Magenkrebsen, zu diesen jegliche eitrige Entzündung von sehr langer Dauer, z. B. Pyelonephritis, Salpingitis, insbesondere aber die Aktinomykose. Alles das möge, weil streng genommen, nicht hierher gehörend, aus dem Spiele bleiben.

Uns hier handelt es sich um Lipoidablagerungen in Gewebe, die weder mit Geschwulstbildung etwas zu tun haben, noch eine Folge örtlicher, bakterieller Entzündung sind, sondern zufolge einer Stoffwechselstörung aus unbekannter Ursache entstehen und aus diesem Grunde an vielen Stellen unseres Körpers in Erscheinung treten können. Lange Zeit konnte in den bunten Bildern dieser Erscheinung eine Gesetzmäßigkeit nicht erkannt werden. Nunmehr aber beginnen aus dem verworrenen Bilde einzelne, in typischer Weise immer wiederkehrende Krankheitsbilder klar hervorzutreten, denen zwar Lipoidablagerung in den Geweben

gemeinsam ist, die aber trotzdem so handgreifliche Verschiedenheiten darbieten, daß von Krankheitsbildern zu sprechen tatsächlich volle Berechtigung besteht. Gemeint ist die *Handsche* und die *Niemann-Picksche* Krankheit.

Was der Grund dieser großen Verschiedenheiten in der Lipoidablagerung ist, muß Gegenstand künftiger Forschung sein. Wir wollen hier den Stand unserer bisherigen Kenntnisse zeigen, mit eigenen Beiträgen sie zu erweitern und zu vertiefen bestrebt sein und damit bewirken, daß auch von klinischer Seite dem Gegenstande erhöhte Aufmerksamkeit zuteil wird. Handelt es sich doch um zum Teil tödliche Krankheiten, deren Behandlung, da es sich ja um eine Stoffwechselstörung handelt, vielleicht sehr aussichtsreich ist. Es wird vielleicht in Zukunft gelingen, auch noch andere typische Krankheitsbilder aus dem großen Gebiete der krankhaften Lipoidablagerung herauszuholen, wovon unsere eigenen Fälle vielleicht einen Anfang darstellen. Bevor wir aber zu diesen und zu ihrer Stellung im Rahmen unserer bisherigen Kenntnisse übergehen, sei von der *Handschen* und *Niemann-Pickschen* Krankheit die Rede. Diese ist im deutschen Schrifttum sehr gut bekannt, wir können uns daher kurz fassen. Die *Handsche* Krankheit jedoch ist, obwohl ganz scharf umrissen und höchst bemerkenswert, doch noch so wenig bekannt, daß viele Forscher über ihre Fälle berichten, ohne Kenntnis voneinander zu haben, ohne zu wissen, daß sie einen typischen Fall *Handscher* Krankheit unter der Hand hatten. Dadurch werden die Fälle nicht genügend aufgeklärt, gehen unter irreführenden Bezeichnungen im Schrifttum und fördern unsere Kenntnisse weniger, als sie es sonst könnten. Es entspricht daher einem dringenden Bedürfnis, wenn wir hier zum Gebrauche zukünftiger Forschung über diese Krankheit, vor allem vom pathologisch-anatomischen Standpunkte kritisch und etwas eingehender berichten.

1. Die *Handsche* Krankheit und ihre Geschichte.

Während unsere Kenntnisse vom Lipoidgranulom in langsamer Entwicklung begriffen waren, hat *Hand* 1893 einen Symptomenkomplex beschrieben, dessen Zugehörigkeit zur Lipoidgranulomatose erst viele Jahre später, und auch dann erst ganz allmählich geklärt wurde. Es handelt sich dabei um *Exophthalmus*, *Diabetes insipidus* und einen *Zerstörungsprozeß im Schädelknochen im früheren Kindesalter*.

Es war dies ein dreijähriger Knabe mit bronzefarbener Haut und einem Ausschlag unbekannter Art, bei dessen Obduktion im Schädeldach *gelbe* Knoten in Lücken der *Tabula externa* und *interna* saßen, ferner graue Knoten in der vergrößerten Leber, weiterhin Vergrößerung der Lymphknoten und der Milz. Eine mikroskopische Untersuchung der gelben Knoten im Schädeldach wurde nicht vorgenommen und die der grauen Knoten der Leber war sehr mangelhaft und unbefriedigend, so daß bloß in Anbetracht des Fehlens von Anhaltspunkten für Gumma, die den Verfasser selbst sehr unbefriedigende Diagnose Tuberkulose

gestellt wurde. Nach der weiteren Entwicklung unserer Kenntnisse über die Krankheit wurde es aber vollständig klar, daß die gelben Knoten im Schädeldach zweifellos Lipoidgranulome waren. Sehr lehrreich ist hier nur der Umstand, daß das Lipoidgranulom mit Tuberkeln bzw. Gumma, also mit zwei infektiösen, chronisch-entzündlichen Granulationsgeschwülsten verwechselt wurde; in dieser Verwechslung liegt etwas Charakteristisches für das Lipoidgranulom, von dem wir noch hören werden, daß es ebenfalls zu der chronisch entzündlichen, aber freilich nicht infektiösen Granulationsgeschwulst zu rechnen ist.

Hand selbst konnte noch nicht wissen, daß das von ihm beschriebene Krankheitsbild eine typische Erscheinung darstellt, wie sich das in der weiteren Folge herausgestellt hatte.

Die nach *Hand* folgenden einschlägigen Mitteilungen sind aber zunächst noch viel mangelhafter als die von *Hand* selbst, weil keine Leichenöffnungen vorlagen. So hat als nächster *T. W. Kay* die Symptomentrias Glotzaugen, Diabetes insipidus und Schädelknochendefekte bei einem 7jährigen Knaben beschrieben und denkt an ein Gewächs der Gehirnbasis. Auch der nächste Verfasser, *A. Schüller*, denkt bei seinem ersten, 16jährigen Patienten, an ein Gewächs des Gehirngrunds, denn es handelt sich neben der Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus, radiologische Schädelknochendefekte auch um Dystrophia adiposogenitalis. Sein zweiter Fall betrifft ein Mädchen, bei dem die gleiche Trias seit dem dritten Lebensjahr bestanden hat, wobei aber im Laufe einer mehrjährigen Beobachtung die Schädeldefekte sich deutlich verkleinerten. In diesem Falle denkt er an eine hypophysäre Störung. Auch im Fall *Christian*, ein 5jähriges Mädchen betreffend, bei dem die gleiche Trias bestanden hat, liegt kein Leichenbefund vor. Es ist unberechtigt, bei der in Rede stehenden Krankheit von *Christianschem Syndrom* zu sprechen, wie das nach dem amerikanischen auch im deutschen Schrifttum Brauch zu werden beginnt, da dieser Autor nicht weniger als drei Vorgänger hat und mit seiner Mitteilung die Erkenntnis des Krankheitsbildes um nichts weiter gebracht hat. Vielmehr hat schon der erste Beobachter, *Hand*, nach dem das Krankheitsbild als *Handsche* Krankheit zu bezeichnen ist, die Frage dank seinem Leichenbefund mehr gefördert als seine ersten Nachfolger.

Unter den nunmehr folgenden 14 Arbeiten auf diesem Gebiet, in welchen 16 weitere Fälle dieses Krankheitsbildes (*Hand, Griffith und Wiedman und Freeman, Grosh und Stieffel, Thompson und Keegan und Dunn, Schultz und Werbter und Puhl, Hochstetter und Veit, Alberti, Danzer, Kyrklund, Hausman und Bromberg, Milne, Rowland 2, Herzenberg, Schüller und Chiari*) mitgeteilt werden, finden sich bereits 7 obduzierte und mikroskopisch untersuchte Fälle, so daß nunmehr eine weitgehende Klärung dieser Krankheit zu verzeichnen ist. Von diesen anatomischen Befunden soll jetzt die Rede sein, während die unwesentliche Förderung des klinischen Krankheitsbildes später bei der zusammenfassenden Darstellung zur Sprache kommen soll.

Während die bisherigen Nachfolger *Hands* die Frage nicht im mindesten gefördert haben, haben *Weidman* und *Freeman* bei ihren anatomischen Untersuchungen des von *Griffith* klinisch beobachteten Falles den endgültigen Beweis für die Lipoidgranulomnatur der Krankheit erbracht. Es war dies ein 9jähriger Knabe mit voll ausgebreitetem tuberösem Lipoidgranulom der Haut. Anatomisch fand sich im Leberhilus ein entzündlich fibröses Bindegewebe mit viel Lipoid und offenbar von da ausgehend eine interlobuläre Fibrose mit positiver Sudanfärbung, mit Lymphzellen und Pigment. Die bestehende Gelbsucht war auf die Umscheidung beider Ductus hepatici zurückzuführen. Trotzdem die Verfasser an sekundäre Lipoidablagerung in syphilitischen Entzündungsherden denken, unterliegt es keinem Zweifel, daß diese Auffassung unrichtig ist, daß es sich vielmehr um Leberlipoidgranulom handelt. Eine ganz entsprechende Veränderung fand sich auch in der Lunge, in der das Parenchym und die Pleura eine diffuse Fibrose mit gelben Flecken

und Lipoidablagerung in den verdichteten, von Lymphzellen durchsetzten Alveolarsepten aufwies.

Am Schädeldach fanden sich viele, 6–20 mm große, zum Teil die ganze Dicke des Knochens betreffende Lücken, welche völlig mit gelbem, lipoidgranulomatösem, auch Cholesterinkristalle führendem, derbem, zum Teil nekrotischem Bindegewebe mit Lymphzellen und vielen Gefäßen erfüllt waren. Perikranium und Dura verdickt und mit diesem Bindegewebe fest vereinigt.

Ganz besonders wichtig aber ist der Befund am Gehirn, dessen lipoidgranulomatische Erkrankung sich ausschließlich auf Zirbel und Hypophyse samt Umgebung erstreckt. Die Zirbel war auf 7 mm vergrößert, auf der Ober- und Schnittfläche gelb und enthielt im bloß wenig lymphzellig durchsetzten Bindegewebe Lipoidzellen, die von Gliazellen abgeleitet werden. Offenbar in Fortsetzung des Lipoidgranuloms im Knochen des Schädelgrundes breiteten sich gelbe Gewebsmassen im Sinus cavernosus, um das Ganglion *Gasseri*, die Carotis und den Keilbeinkörper herum aus. Und von da aus wurde der Hypophysenhinterlappen, sein Stiel und am Gehirn Grunde die ganze Gegend zwischen Chiasma und Corpus mamillare von Lipoidgranulom durchsetzt. Mit diesem Befund ist zweifellos die Erklärung für eine der drei kardialen Symptome dieser Krankheit völlig erbracht, denn es handelt sich um Diabetes insipidus aus ganz entsprechenden Gründen, wie dies bei Carcinometastasen der Hypophyse und ihrer Umgebung sehr wohl bekannt ist. Wir müssen diese Annahme machen, wiewohl *Weidman* und *Freeman*, selbst hauptsächlich dermatologisch eingestellt, diesen überaus wichtigen Schluß aus ihren eigenen Befunden nicht ziehen, trotzdem schon vor ihnen *Schüller*, *Christian*, schon wenigstens die Vermutung ausgesprochen haben, daß der Diabetes insipidus bei dieser Krankheit hypophysären Ursprungs sei. Und noch etwas Wichtiges erklärt dieser Befund an der Hypophyse und ihrer Umgebung, nämlich die Erscheinungen von *Dystrophia adiposogenitalis*, wie sie als Nebebefund in einem der Fälle von *Schüller* sowie in manchen späteren Fällen zu verzeichnen war.

Einen weiteren Fortschritt bedeutet der von *Thompson*, *Keegan* und *Dunn* bearbeitete Fall eines 9jährigen Knaben mit den typischen drei kardinalen Anzeichen und einer gesamten Krankheitsdauer von über 3 Jahren. Die ausgedehntesten Schädeldefekte werden genau ebenso beschrieben wie bei *Weidman* und *Freeman* und sie waren so hochgradig, daß der Kopf teigig weich war. Die Stellen der Knochenlücken zum Teil sich vorwölbind, zum Teil eingesunken; ohne daß die Untersucher eine Deutung dieser Verschiedenheit versuchen, kann man annehmen, daß die hervorragenden Stellen das fortschreitende, die eingesunkenen das narbig geschrumpfte Stadium von Lipoidgranulom darstellen. Die Schmerzhaftigkeit des Gaumens und die Lockerung der Zähne werden ganz richtig auf Knochenzerstörung zurückgeführt. Die durch fibröse Lipoidgranulommassen bedingten Schädellücken fanden sich auch am Schädelgrunde, aber auch am Oberkiefer und die Lipoidgranulommassen sind sogar in die Keilbein- und Siebbeinhöhlen hineingewachsen. Von den lipoidgranulomatösen Knochenlücken waren ferner betroffen das Becken, die oberen Anteile der Oberschenkel, die Schulterblätter, Schlüsselbein, Rippen, Oberarmknochen, Lenden- und Halswirbel. Bemerkenswert war, daß radiologisch ein Defekt sich in 5 Monaten um das Doppelte vergrößert hat. Die Erklärung des Exophthalmus durch Lipoidgranulomknoten wird bestätigt. Das die Knochenlücken ersetzende Lipoidgranulomgewebe wird als gelb, bindegewebig bezeichnet und mikroskopisch im Bindegewebe enthaltene Lipoidzellen, zum Teil zu Riesenzellen werdend, Plasma- und Lymphzellen, polynucleäre und eosinophile beschrieben. Unrichtig ist nur die Deutung der ganzen Veränderung als durch Mikroorganismen erzeugte Entzündung, deren Produkt knochenabbauende Fähigkeiten besitzt. Einen Fortschritt hingegen bedeutet die Annahme, daß die im Tuber cinereum und Infundibulum genau wie bei *Weidman* und *Freeman* sich findende Lipoidgranulommasse die Ursache des Diabetes insipidus ist. Der Hypophysen-

vorderlappen war aber hier normal und im Hinterlappen fanden sich nur geringe Einlagerungen von polynucleären, neutrophilen und eosinophilen Zellen. Ebenso auch in der harten Hirnhaut, der Sella entsprechend, ein kleiner Knochendefekt. Viel geringfügiger als bei *Weidman* und *Freeman* hingegen scheinen die Veränderungen der Lunge gewesen zu sein, welche offenbar bloß eine Fibrose und einkernige und polynucleäre Infiltrate der Lungenalveolarsepten aufwiesen; von gelber Färbung und Lipoidzellen ist hingegen nicht die Rede. Trotzdem aber wird die Ursache der Lungenveränderung der im Knochen und Tuber cinereum gleichgesetzt. Es bestand endlich eine rechtsseitige Herzhypertrophie und allgemeine Stauung, doch wird nicht hervorgehoben, daß es sich um Cor pulmonale als Folge der Lungenveränderung handelt, wie das ja höchstwahrscheinlich der Fall war.

Das bisher älteste Individuum, das an *Handscher Krankheit* starb, hat *Hochstetter* und *Veit* beschrieben. Es war dies ein 44jähriger Mann, der seit dem 38. Lebensjahr nach und nach alle typischen Zeichen entwickelte, ohne daß die Forscher selbst, trotz ausgeführter Leichenöffnung, erkannt hätten, daß es sich um *Handsche Krankheit* handelt. Die Erscheinungen waren Diabetes insipidus, radiologisch und anatomisch festgestellte Lücken der Schädelknochen und Exophthalmus. Die Schädelücken waren mit gelbbraunen Massen erfüllt, welche der ganzen Beschreibung nach Lipoidgranulom waren. Defekte aus gleichen Ursachen fanden sich im Türkensattel, wobei auch der Hypophysenhinterlappen ganz durch Binde- und Granulationsgewebe ersetzt war und auch in den schwielig verdichteten Stiel das Bindegewebe sich fortsetzte. Im Vorderlappen der sehr flachen Hypophyse fehlten jegliche granulierten Epithelzellen. Diese Veränderung der Hypophyse und ihrer Umgebung erklärte den Diabetes insipidus, verursachte aber auch Kopfschmerzen, Erbrechen und Krämpfe und die Veränderung der Hypophyse selbst hatte bindegewebige Hodenatrophie, Impotenz, Zahnausfall, Kachexie, Asthenie und einen Blutdruck von nur 85 und, wie der Verfasser meint, sekundär auch sonst multiple Blutdrüsensklerose zur Folge. Somit gehört der Fall zu jenen, bei denen die lipoidgranulomatöse Zerstörung der Hypophyse ein endokrines Krankheitsbild zur Folge hat, hier insbesondere ein an die *Simmondsche Krankheit* erinnerndes Bild, während bei jugendlichen Individuen aus der gleichen Ursache das Bild des Typus *Fröhlich* entsteht. Durch Lipoidgranulom erzeugte Knochenücken fanden sich auch in der Augenhöhle und mögen der Grund des Exophthalmus gewesen sein. Auch im Oberschenkel dürfte der Beschreibung nach die Knochenzerstörung auf Lipoidgranulom zurückzuführen sein und im Leben bestand Knochen-schmerzhaftigkeit. Die Veränderungen in der Dura und im Hilusgewebe beider Nieren erwiesen sich auch mikroskopisch als richtiges Lipoidgranulom und die gelben Flecken an den Oberlidern gehören natürlich auch hierher. Die grauweißen Knötchen in der Lunge, das Auftreten eines zell- und gefäßreichen Granulationsgewebes um die Bronchien und Gefäße und die Verdickung der Alveolarseptä dürfte wohl auch auf Lipoidgranulom zurückzuführen sein. Auch war das Blutcholesterin auf 174 mg in 100 ccm erhöht.

Eine anatomisch sehr aufschlußreiche Arbeit, ein Mädchen von 2 $\frac{2}{3}$ Jahren betreffend, stammt von *Schultz*, *Wernbter* und *Puhl*. Gerade diese Arbeit, die ja aus neuester Zeit stammt, zeigt, wie unbedingt notwendig eine Gesamtdarstellung des bisherigen Schrifttums über die *Handsche Krankheit* ist, denn alle bisher angeführten Arbeiten auf diesem Gebiet blieben den Verfassern unbekannt, worunter auch ihre Schlußfolgerungen leiden, wie das aus dem Umstande hervorgeht, daß nirgends in dieser Arbeit gesagt ist, daß es sich um Lipoidgranulom handelt. Es fehlt in diesem Falle eines der kardinalen Symptome, nämlich der Diabetes insipidus, die weichen Schädeldefekte waren pulsierend und offenbar infolge von Blutungen schmerzhaft, der Exophthalmus eine Zeitlang einseitig, dann beiderseitig, endlich bestand eine schon klinisch erkannte Splenohepatomegalie. Anatomisch fanden sich typische einschlägige Veränderungen in Schädeldach und -grund, in langen

Röhrenknochen, Wirbelkörpern und Rippen mit Spontanbruch einer Rippe, ferner in Milz, Lunge, Leber, Lymphknoten, Pankreas und Myokard. Im wesentlichen handelt es sich nach der Ansicht der Verfasser um echtes Granulom aus spezifischer Entzündung infolge eines chronischen Infektes unbekannter Art, charakterisiert durch eine systemartige Hyperplasie der Reticulumzellen, welche zumeist, aber nicht durchwegs, mit Lipoiden beladen und daher von schaumiger Struktur sind. Die Lipoide sudanophil, nach *Smith-Dietrich* negativ und nur spurenweise doppelbrechend. Der ganzen Beschreibung nach handelt es sich um typische Lipoidzellen, obwohl die Verfasser nirgends dieses Wort gebrauchen, sondern ständig bloß von „großen Zellen“ reden. Diese fanden sich außer in dem Granulom auch noch in Lymph- und Blutgefäßen sowie in den Lungenalveolen. Auch das Reticulum selbst ist bis zur Bildung derben, narbigen Gewebes vermehrt und in manchen Organen auch Nekrose vorhanden. Außer den „großen Zellen“ fanden sich auch noch Lymph- und Plasmazellen, Leukocyten, namentlich eosinophile und Riesenzellen. Was aber die einzelnen Organe betrifft, so hatte das Granulom im Knochen des Schädels und zum Teil auch der Wirbelkörper sehr ausgesprochenen sekundären Knochenabbau zur Folge, nicht aber in den Gliedmaßenknochen. In der Lunge kam ein bindegewebiges Netzwerk zustande, bei dem die Verfasser sonderbarerweise von „destruierenden Metastasen“ sprechen. Besonders schwerwiegend waren die Milzveränderungen, das Organ vergrößert und dicht von bis hirsekorngroßen Knötchen mit zentraler Nekrose besetzt, welche an der Oberfläche durch die Kapsel durchschimmern, bei vollkommenem Fehlen normaler Milzstruktur. Hingegen war die Leber nur etwas vergrößert und das periportale Bindegewebe stellenweise verbreitert mit gewucherten Gallengängen und im Parenchym weißlichen Stippchen. Bindegewebsvermehrung mit Parenchymuntergang fand sich in Pankreas und Myokard.

Das 12jährige Mädchen von *Kyrklund* litt seit dem 3. Lebensjahr an Diabetes insipidus, seit 7 Jahren an Exophthalmus und Dystrophia adiposogenitalis und Zwergwuchs, ferner radiologisch festgestellten, in den Schädelknochen schmerzhaften Defekten: Diese erweisen sich anatomisch mit einer gelben Masse erfüllt, die mit Haut und Dura verwachsen war. Sella- und Hypophysengegend makroskopisch unverändert. Im Orbitalgewebe nichts, was den Exophthalmus erklären könnte. Mikroskopisch im Hirnstamm hinter der Hypophyse, welche selbst normal war, in den Schädelknochen und einer Niere „Geschwulstherde“, die aus Bindegewebszellen und spärlichen kollagenen Fasern bestanden und an Sarkom denken ließen und reichlich sekundäre entzündliche Erscheinungen aufwiesen, wie zellreiche Infiltrate und reichlich Riesenzellen. Vom Lipoidgranulom und einer Erklärung der Gelbfärbung des Gewebes in den Schädelnischen ist nicht die Rede. Trotzdem unterliegt es keinem Zweifel, daß auch dieser Fall hierher gehört, doch bringt er eigentlich nicht mehr als der allererste Fall von *Hand*.

Klinisch und anatomisch recht gut untersucht ist der Fall des obduzierten 5jährigen Knaben von *Rowland*, dem wir auch die hier benützte Schrifttumzusammenstellung verdanken. Während aber *Rowland* im wesentlichen eine klinische Darstellung des Schrifttums bringt, versuchen wir hier die Pathologie und pathologische Anatomie des Gegenstandes darzustellen. In seinem Falle bestanden Exophthalmus, rechts mehr als links, pulsierende und radiologisch nachweisbare Lücken des Schädeldaches mit Zahnausfall und Zwergwuchs. Diabetes insipidus fehlte. In den Knochenlücken fand sich anatomisch gelbes Lipoidgranulomgewebe, welches auch den Schädelgrund zerstörte, die Sella tureica ausfüllte und die Hypophysengegend vollständig umgab, sowie auch in die Augenhöhlen sich hinein erstreckte. Auch am Darmbein gleichartige, aber geringe Veränderungen. Neu ist das Lipoidgranulom im Periost eines Lendenwirbelkörpers. Die Lungen, welche schon radiologisch eine diffuse Fibrose aufwiesen, waren auch anatomisch fibrös, verwachsen, mit Lipoidgranulom in den Verwachsungen und mikroskopisch fand

sich herdförmige Bindegewebsvermehrung und Lipoidablagerung in der Schilddrüse, Lymphknoten und in den Lungen. Hingegen wenig Lipoidablagerung in den Parenchymzellen der Niere, Lunge und des Herzens. Die Herde machten nicht den Eindruck infektiöser Granulationen, sondern ähnelten dem Lipoidgranulom, welches wahrscheinlich aus gewucherten Retikuloendothelzellen mit „Cholesterinose“ besteht. Die Zellen waren mit doppeltbrechendem Fett gefüllt, im Blut das Cholesterin vermehrt.

Ohne Kenntnisse des gesamten Schrifttums teils *Herzenberg* 1928 einen anatomisch sehr genau untersuchten Fall *Handscher* Krankheit mit, bei dem aber der Exophthalmus infolge fehlender Lipoidgranulome in der Orbita fehlte. Es war dies ein 5jähriges Kind, das an Diabetes insipidus litt und schon radiologisch Schädellücken aufwies und auch infolge von Lipoidgranulom in anderen Skeletteilen an Knochenschmerzen litt. Anatomisch war die Ausdehnung des Lipoidgranuloms sehr bedeutend. Der Diabetes insipidus in typischer Weise durch Lipoidgranulom um die Hypophyse und das Infundibulum bedingt. Die Knochentücke des Schädeldaches und -grundes mit Einschluß der Keilbein- und Siebbeinhöhle, ferner des Brustbeins, Oberschenkels, der Wirbelkörper und der Bandscheiben durch generalisiertes Lipoidgranulomgewebe bedingt. Doch fand sich Lipoidgranulom überdies auch noch in der Dura, im Thymus, in den Gaumenmandeln, in den meisten Lymphknoten, namentlich an der Leberpforte, in der Milz und Leber und mikroskopisch geringere Veränderungen noch in manchem anderen Organ, so auch z. B. in der Haut in Form eines ausgebreiteten makulopustulösen Exanthems, welches auf der Anwesenheit von Schaumzellen im Papillarkörper beruhte. Das histologische Bild war durch die als Schaumzellen bezeichneten Lipoidzellen vor allem charakterisiert, welche scharlachrote und gelbe Tröpfchen enthielten, die zum Teil Neutralfett und zum Teil Cholesterinester waren, doch nur spärlich auch typische Cholesterinkristalle enthielten. Außer den Lipoidzellen fanden sich Plasmazellen, neutro- und eosinophile Leukocyten und an alten Stellen auch Fibrose in allen Graden bis zu ausgesprochenem Narbengewebe. Das Knochengewebe selbst antwortete auf die Anwesenheit des Lipoidgranuloms mit Porose, was auch in der Rindencompacta der Fall war, wo die *Haversschen* Kanälchen erweitert und mit Lipoidzellen erfüllt waren. Leber und Milz nur mäßig vergrößert. In der Leber infolge Lipoidgranulomatose das periportale Bindegewebe stark vermehrt und in der Milz fast die ganze Pulpa von Xanthomzellen ersetzt. Trotzdem die Vergrößerung von Milz und Leber bei weitem nicht die Größe erreichte wie bei der Splenohepatomegalie von *Niemann-Pick*, bezeichnete *Herzenberg* doch ihren Fall als eine Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit, weil Milz und Leber identisch mit der bei *Niemann-Pick* sind, mit der bloßen Abweichung in bezug auf Nekrose und fibröse Umwandlung im eigenen Falle. Im Gegensatz zur *Niemann-Pick-Krankheit* war die Erkrankung, wenn auch sehr ausgedehnt, so doch nicht eben so ganz generell und wieder anderseits die Knochen im Gegensatz zur *Niemann-Pickschen* Krankheit schwer befallen. Über die Berechtigung, in diesem Falle von einer Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu sprechen, soll weiter unten die Rede sein. Ob bei der älteren, $8\frac{3}{4}$ Jahre alten Schwester des Falles *Herzenberg*, bei der keine Zeichen der *Handschen* Krankheit, wohl aber Zerstörungsvorgänge im Skelet bestanden, diese durch Lipoidgranulom bedingt waren, ist bei dem Mangel einer Obduktion nicht zu entscheiden.

Beim letzten, erst jüngst mitgeteilten Fall von *Schüller* und *Chiari*, einem 26jährigen Mann, bestanden Dystrophia adiposogenitalis, rechtsseitiger Exophthalmus, radiologische und palpatorische Schädellücken, die anatomisch durch Lipoidgranulom bedingt waren, das ebenso in Dia- und Epiphyse des Femurs sowie im Darmbein sich fand und mit Durchbruch der Knochenrinde und Ausbreitung im M. psoas einherging, ferner Polyurie, Lipoidgranulom der Lider beiderseits und des Nierenbeckens, mäßig vermehrtes Blutcholesterin und Hirndruckerscheinungen.

Diese werden anatomisch durch große Lipoidgranulomassen in der Regio hypothalamica erklärt, ebenso der Exophthalmus durch Lipoidgranulom in der Orbita. In der Pleura und Lunge zahlreiche gelbe Knötchen und Septenverdickungen, welche im Leben radiologisch fleckige und streifige Verdichtungen verursacht haben. Leber, Milz, Nebennieren makroskopisch unverändert und die beiden ersteren auch bei der chemischen Untersuchung lipoidfrei¹.

Aus den hier angeführten Fällen des Schrifttums geht mit Klarheit hervor, daß die *Handsche* Krankheit klinisch und pathologisch-anatomisch ganz scharf umrissen ist. Man kann gar nicht daran zweifeln, daß man das Recht hat, von einer charakteristischen *Krankheit* zu sprechen, welche in vieler Hinsicht außerordentliche Beachtung verdient. Denn es handelt sich um eine Störung des Lipoidstoffwechsels, bei der Neutralfett, Cholesterinester und Phosphatide in den Geweben zur Ablagerung kommen, wobei es zur Ausbildung der die Lipole beherbergenden, also für die Krankheit spezifischen schaumigen Lipoidzellen kommt, ferner zur zelligen Exsudation und zur Bindegewebsvermehrung.

Das weitaus bevorzugte Alter ist das vom 3.—5. Lebensjahr (*Hand* Fälle 1, 2, *Schüller* Fall 2, *Christian*, *Danzer*, *Bromberg* und *Hausmann*, *Rowland* Fälle 1, 2, *Milne*), nur einmal war ein noch jüngeres Kind betroffen (*Schulz*, *Wermber* und *Puhl*); deutlich spärlicher sind die Fälle vom 7.—9. Lebensjahr (*Kay*, *Grosh* und *Stiffel*, *Thompson*, *Keegan* und *Dunn*, *Griffith*) und am seltensten die des späteren Kindesalters: Je ein Fall im 13. (*Kyrklund*) und 16. (*Schüller*) Lebensjahr. Beim Erwachsenen sind bisher 3 Fälle, einen 21jährigen Mann (*Alberti*), einen 26jährigen Mann (*Schüller* und *Chiari*) und einen 44jährigen Mann (*Hochstetter* und *Veit*) betreffend zu verzeichnen. Das männliche Geschlecht ist deutlich bevorzugt, 14 männliche gegen 6 weibliche Fälle. Auch scheint die Krankheit häufiger bei Juden vorzukommen.

In höchst eigentümlicher Weise sind die Gewebe der *Kopfgegend* die *Hauptfundstätte* für die Ablagerung der Lipole, und zwar erstens die Schädelknochen, zweitens die Orbita, drittens die Umgebung der Hypophyse und das Tuber cinereum. Von diesen drei Lokalisationen leiten sich auch die drei kardinalen klinischen Erscheinungen dieser spezifischen Krankheit ab, und zwar erstens palpatorisch und radiologisch feststellbare Lücken der Schädelknochen (alle Untersucher), zweitens Exophthalmus und drittens Diabetes insipidus. Neben diesen drei die Haupterscheinungen hervorrufenden Lokalisationen sind aber

¹ Während der Drucklegung ist (Klin. Wschr. 1930, 1302) von *Karl Höfer* ein weiterer einschlägiger Fall erschienen, dessen Zugehörigkeit zur *Handschen* Krankheit wieder nicht erkannt wurde. Nach Kopfverletzung im 4. Lebensjahre traten beim Knaben Knochengeschwülste auf, die radiologisch nachweisbare Knochendefekte verursachten, welche sich später von selbst verkleinerten. Ferner bestand Exophthalmus, Gehörsverschlechterung, Diabetes insipidus, auf Hypophysenvorderlappenkompression bezogener Zwergwuchs, Hautausschlag, doppelbrechende Schaumzellen in der Kopfnarbe sowie im Knochenmarkspunktat.

auch noch andere nicht kardinale Fundstätten zu verzeichnen, welche im folgenden noch erwähnt werden sollen und wegen der in den hier angeführten Einzelfällen nachzusehen ist. Für die unzweifelhafte Vorliebe der Lipoidablagerung für eine bestimmte Körpergegend, hier die Schädelknochen, kann die Ursache derzeit nicht angegeben werden.

Das *Skelet* ist ein Lieblingssitz des lipoidgranulomatösen Gewebes, an dem es osteoklastische Wirkungen hervorruft, daher die zuweilen erwähnte Schmerzhaftigkeit (*Schultz, Wermbter und Puhl; Hochstetter und Veit; Kyrklund, Herzenberg*) und daher auch zweitens die klinisch zuweilen betonte Notwendigkeit der Differentialdiagnose gegen Myelom (*Schultz, Wermbter und Puhl; Thompson, Keegan und Dunn; Rowland*). Sind auch Schädeldach und -grund bei weitem bevorzugt, so werden doch, wenn auch nur gelegentlich, Oberarm und Oberschenkel, Schlüsselbein und Schulterblatt, Rippen und Wirbel, sowie Becken befallen (*Thompson, Keegan und Dunn; Hochstetter und Veit; Schultz, Wermbter und Puhl; Rowland Fall 2; Herzenberg; Schüller und Chiari*). Verkleinerung der Knochenlücken durch Übergang des Lipoidgranuloms in Vernarbung wird zuweilen beobachtet (*Schüller Fall 2, Rowland 2*) und dabei auch festgestellt, daß der früher wie in manchem anderen Falle pathologisch erhöhte *Cholesterinspiegel des Blutes* (*Griffith 397 mg-%, Hochstetter und Veit 174 mg-%, Rowland 315 mg-%, Schüller und Chiari 192 mg-%*) mit dem Rückgang der Knochenerscheinungen ebenfalls tief unter die Norm (normal 140—160 mg-% *Autenrieth-Funk-Methode*) sank und zwar von 315 mg-% auf 111 mg-% (*Rowland*). Die Vorliebe des Lipoidgranuloms für das Skelet geht auch aus dem Umstande hervor, daß auch außerhalb des Rahmens der *Handschen Krankheit* Knochenlipoidgranulom vorkommt, so in einem Falle von *Merrill* mit Sehnenhautlipoidgranulom und radiologisch festgestellten Knochenlücken an den langen und kleinen Extremitätenknochen.

Der *Exophthalmus*, der manchmal bloß einseitig ist (*Hand, Fall 3, Schüller und Chiari*), aber nur ausnahmsweise fehlt (*Herzenberg*), leitet sich häufig in der Weise vom Schädellipoidgranulom ab, daß dieses, von der knöchernen Umgrenzung der Orbita ausgehend, in die Augenhöhlen vorspringt; manchmal sitzt es aber im Orbitalgewebe selbst (*Rowland Fall 1, Schüller-Chiari*). Auch der *Exophthalmus* erfährt zuweilen teilweise einen Rückgang (*Rowland Fall 2*). Hier sei auch noch erwähnt, daß Lipoidgranulomgewebe auch in die Keilbein- und Siebbeinhöhle hineinwachsen und sie ausfüllen kann (*Thompson, Keegan und Dunn; Herzenberg*).

Auch der *Diabetes insipidus* leitet sich vom Schädellipoidgranulom ab, auf das somit alle drei kardinalen Symptome zurückzuführen sind. Denn die mehrfach gemachte Angabe, daß die Hypophyse ganz in Lipoidgranulomgewebe eingehüllt war (*Griffith; Wiedman und Freeman; Rowland 1; Herzenberg; Schüller und Chiari*) deutet an, daß die lipoid-

granulomatösen Veränderungen von dem knöchernen Türkensattel auf die Hypophyse übergrieff; es scheint aber auch vorzukommen, daß die Regio subthalamica bzw. Tuber cinereum und Infundibulum (*Thompson, Keegan und Dunn*) oder der Hirnstamm (*Kyrklund*) hinter der Hypophysengegend lipoidgranulomatöse Veränderungen aufweist, ohne daß in der Hypophyse selbst Veränderungen bestehen oder bloß geringgradige im Hinterlappen und unbedeutendere im Vorderlappen (*Wiedman und Freeman*). Schon radiologisch finden sich Veränderungen der Sella (*Christian; Rowland Fall 2*), die aber auch normal sein kann (*Grosh und Stiffel, Hand 2, Hausman und Bromberg*), wie sie auch umgekehrt Zerstörungen aufweisen kann, ohne daß Diabetes insipidus bestünde (*Schüller, Fall 2*). Unter den 18 Fällen fehlt der Diabetes insipidus nur 4mal (*Schüller Fall 1; Hand Fall 3; Rowland Fall 1; Schultz, Werbter und Puhl*). Unter den 8 obduzierten Fällen wurde die Hypophyse und ihre Umgebung 7mal untersucht (*Wiedman und Freeman, Thompson, Keegan und Dunn, Hochstetter und Kyrklund, Rowland, Herzenberg, Schüller und Chiari*). Wie von den Knochenveränderungen, so ist auch vom Diabetes insipidus zu bemerken, daß er auch außerhalb des Rahmens der Handschen Krankheit durch Lipoidgranulom verursacht vorkommt.

So im Falle der 22jährigen Patientin von *Turner, Davidson und White*, welche seit 3½ Jahren an Lipoidgranulomatose der Haut litt und seit 3 Jahren an Diabetes insipidus mit Hypercholesterinämie. In diesem auch anatomisch untersuchten Fall fand sich Lipoidgranulom außer in der Haut auch noch in der Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens, Kehldeckels mit Verengung des Kehlkopfeingangs, Heiserkeit und Atemnot, ferner Lipoidgranulome in der Luftröhre und den Bronchien. Der Diabetes insipidus fand seine Erklärung in der reichlichen Anwesenheit von Lipoidgranulomatose im Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse. Die schaumigen Lipoidzellen sind zum Teil doppeltbrechend und fanden sich auch reichlich in der Magenschleimhaut. Das Mediastinum fibromatös. Die Fibrose wird als Folge der Lipoidzellen angesehen.

Genau ebenso bestand Lipoidgranulomatose der Haut und Diabetes insipidus bei *Spillmann und Wartin*. Bei dem 37jährigen Phthisiker von *Weber* war der Diabetes insipidus bedingt durch Lipoidgranulom im Hypophysenhinterlappen und in der Lehnese des nicht vergrößerten Sattels, doch fehlte jede anderweitige Lipoidgranulomatose. In dem bloß klinisch beobachteten Fall von Diabetes insipidus eines 22jährigen Mannes bei *Pussey und Johnstone* ist Lipoidgranulom der Hypophysengegend deshalb zumindest wahrscheinlich, weil auch noch andere Gehirnerscheinungen, wie Schwindel und Ohnmacht, aber auch Lipoidgranulom der Haut und des Augapfels bestanden hatten. Erscheinungen von Hirndruck waren übrigens auch im Fall von *Schüller und Chiari* auf das Lipoidgranulom der Regio subthalamica zurückzuführen.

Was nun die nicht kardinalen, nur gelegentlich bei der Handschen Krankheit anzutreffenden Symptome betrifft, so ist zunächst der *Dystrophia adiposogenitalis* (*Schüller Fall 1, Kyrklund, Schüller-Chiari*) zu gedenken, die zweifellos ebenfalls auf die Lipoidgranulomveränderungen der Hypophysengegend zurückzuführen ist, ebenso wie der auch ohne *Dystrophia adiposogenitalis* vorkommende *Zwergwuchs* (*Grosh und Stiffel*,

Alberti, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland Fälle 1 und 2) oder das Zurückbleiben der geistigen und körperlichen Entwicklung (andere Autoren). Ferner hatte die lipoidgranulomatöse Zerstörung der Hypophyse einmal auch ein an die *Simmondsche Krankheit* erinnerndes Bild zur Folge (*Hochstetter und Veit*). Der zuweilen genannte Zahnausfall (*Thompson, Keegan und Dunn; Herzenberg*) ist auf die lipoidgranulomatöse Knochenzerstörung des Alveolarfortsatzes zurückzuführen. Der für das Lipoidgranulom sonst bekanntesten Lieblingslokalisation in der *Haut* wird nur ausnahmsweise Erwähnung getan, so Lipoidgranulom beim erwachsenen Fall von *Hochstetter und Veit*, sowie *Schüller und Chiari*; ferner das exanthemartig auftretende Hautlipoidgranulom bei *Herzenberg* und der histologisch nicht untersuchte Hautausschlag im ersten Falle *Hands*.

Lipoidgranulomablagerungen in *Lunge* (*Thompson, Keegan und Dunn, Hochstetter und Veit, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland* Fall 1, *Herzenberg, Schüller-Chiari*); *Leber* (*Wiedman und Freeman, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland* 1, *Herzenberg*), *Milz* (*Schultz, Wermbter und Puhl, Herzenberg*) und *Lymphknoten* (*Herzenberg, Rowland* Fall 1) und noch seltener im *Pankreas* (*Schultz, Wermbter und Puhl*), *Tonsillen*, *Thymus*, *Nebennieren* (*Herzenberg*), *Nierenhilusbindegewebe* (*Hochstetter und Veit*) werden gelegentlich erwähnt. Die *Lungenbeteiligung* erscheint deshalb von besonderem Interesse, weil sie, wenn auch selten (*Thompson, Keegan und Dunn, Rowland, Schüller und Chiari*), zufolge der fibrösen Umwandlung der Lunge zur Hypertrophie und Insuffizienz der rechten Herzkammer führt, die zur Todesursache wird, wenn auch die Forscher den ursächlichen Zusammenhang der Herz- und Lungenveränderungen nicht immer erkannt haben. *Erfolgt der Tod* an Herzinsuffizienz, so ist dies für die Lungenbeteiligung der *Handschen* Krankheit sehr kennzeichnend; sonst sterben die Kranken an dazwischen kommenden Infektionen. Die Krankheit hat einen *subakuten* oder *chronischen* Verlauf. Dank diesem kommt es eben zu fibrösen *Ausheilungsvorgängen* in den Lipoidgranulomherden, worin ja auch ein Gegensatz zur *Niemann-Pickschen* Krankheit besteht, bei der offenbar infolge des viel rascheren Verlaufes fibröse Ausheilungsstadien nicht zustande kommen. Noch seltener ist die Beteiligung der *Leber*, so im Fall *Wiedman und Freeman*, wo das Lipoidgranulom vom Hilus aus in die Leber einstrahlte und Gelbsucht erzeugte, und ferner in den Fällen *Herzenbergs, Schultz, Wermbter und Puhl*, wo Lipoidgranulom überdies auch noch in der *Milz* bestand, ohne daß von einer Splenohepatomegalie etwa im gleichen Sinne wie bei *Niemann-Pickscher* Krankheit gesprochen werden dürfte.

2. Die Niemann-Picksche Krankheit.

Außer der *Handschen* Krankheit hat sich in neuerer Zeit auch noch die *Niemann-Picksche* Krankheit aus dem Gesamtbilde der Lipoid-

granulomatose als etwas ganz besonderes herauslösen lassen. Da *Pick* selbst bereits in erschöpfender Weise eine klinische und anatomische Darstellung dieser Krankheit entworfen hat, erübrigt es sich, dies hier noch einmal zu tun. Wir wollen daher bloß einen Vergleich zwischen der *Niemann-Pickschen* und *Handschen* Krankheit durchführen und wollen dadurch das Gegensätzliche beider Krankheiten hervortreten lassen, aber auch eine ganz kurze Charakteristik der *Niemann-Pickschen* Krankheit entwerfen und damit auch die Gesamtdarstellung der Lipoidgranulomatosekrankheiten vervollständigen.

Wohl findet sich diese Krankheit ebenfalls besonders häufig bei Juden, manchmal familiär (*Knox*, *Schmeisser* und *Wahl*), befällt aber im Gegensatz zur *Handschen* Krankheit das weibliche Geschlecht viel mehr als das männliche, 10 weibliche gegen 4 männliche, soweit uns die diesbezüglichen Arbeiten zugänglich waren. — Auch in bezug auf das betroffene Alter besteht ein auffallender Unterschied, denn bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit standen die Individuen zur Zeit des Todes im Alter von 5—20 Monaten, während die klinischen Erscheinungen naturgemäß noch viel früher beginnen müssen, so daß die Annahme, es handle sich um ein angeborenes Leiden, berechtigt erscheint. Die *Handsche* Krankheit beginnt aber gerade in dem Alter, welches keiner der Fälle von *Niemann-Pick* erlebt hat. — Ferner ist im Gegensatz zur *Handschen* die *Niemann-Picksche* Krankheit eine akute, geradezu stürmisch verlaufende und durchwegs rasch tödliche Krankheit. — Wohl gehört die *Niemann-Picksche* Krankheit genau wie die *Handsche* zur Lipoidgranulomatose, aber die bei ihr sich findende Bevorzugung der Leber und Milz, welche eine riesige Größe erlangen können, verleiht dieser Krankheit ihr besonderes Gepräge. Diese Splenohepatomegalie wurde früher mit der durch die *Gauchersubstanz* verursachten Splenohepatomegalie zusammengeworfen, und es ist eben das Verdienst *Picks*, erkannt zu haben, daß hier andere Stoffe zur Ablagerung gelangen: Neutralfette, Cholesterinester, Phosphatide (chemisch untersuchte Fälle — *Pick-Brahm*, *Siegmund*, *Bloom-Kern*). *Pick* war daher der erste, der aus den bisherigen verkannten Fällen des Schrifttums (*Niemann*, *Knox*, *Schmeisser* und *Wahl* 2 Fälle, *Siegmund*) erkannt hatte, daß es sich klinisch und pathologisch-anatomisch um eine besondere Krankheit handelt, der er den Namen lipoidzellige Splenohepatomegalie gab. Die lipoidgranulomatöse Splenohepatomegalie ist das kardinale Symptom der *Niemann-Pickschen* Krankheit, während die Beteiligung von Milz und Leber bei der *Handschen* Krankheit nur ausnahmsweise vorkommt, auch dann in einem nicht absolut, aber vergleichsweise verschwindend geringen Grade und in einer ganz anderen Form. — Von der Hauptlokalisation in der Leber und Milz abgesehen aber findet man bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit Lipoidzellen nicht nur ständig in Thymus und Lymphknoten, sondern nahezu generell in allen Organen

und Geweben des Körpers, die davon mehr oder weniger gelb erscheinen, darunter auch in Lungen (*Knox, Wahl und Schmeisser; Pick, Bloom*) und Knochenmark (*Pick, Bloom, Corean, Oberling und Dienst*), in diesem allerdings in ganz geringem, makroskopisch gewöhnlich nicht erkennbarem Grade. Von einer so allgemeinen Ausbreitung ist bei der *Handschen* Krankheit niemals die Rede, doch können bei ihr die Lungen, wenn auch nur ausnahmsweise, schwer betroffen sein. — Hingegen ist von einer *Bevorzugung der Kopfgegend* bei der Entwicklung von Lipoidgranulom im Knochenmark bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit im Gegensatz zur *Handschen* nicht die Rede. — Im *mikroskopischen Aufbau* aber besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen der *Handschen* und der *Niemann-Pickschen* Krankheit, ebensowenig zwischen ihnen beiden einerseits und dem, was schon seit langem unter dem Namen Xanthom (= Lipoidgranulom) irgendeiner beliebigen Örtlichkeit wohl bekannt ist. Das Spezifische bei allen diesen Formen sind die schaumigen, Neutralfette, Cholesterinester und Phosphatide in verschiedener Mischung enthaltenden Lipoidzellen neben Exsudatzellen verschiedener Art und das Auftreten junger Bindegewebszellen und neuer Bindegewebsfasern, so daß man von örtlichem oder diffusem Liquorgranulom sprechen kann. *Hypercholesterinämie* ist aber weder bei der *Handschen*, noch bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit, noch bei irgendeinem anderen Lipoidgranulom beständig zu finden.

3. Die verschiedenen Formen der Lipoid- und Kerasinstoffwechselstörung.

Das Studium des Schrifttums ergibt nach allem bisher Gesagten, daß es eine Lipoidstoffwechselanomalie gibt, bei der sich Lipoide in den Geweben ablagern und zu typischen Veränderungen in ihnen führen. Nicht nach dem Wesen dieser Gewebsveränderungen, wohl aber nach ihrer verschiedenen Lokalisation erscheinen die Krankheitsbilder in außerordentlicher Mannigfaltigkeit und wechseln von einem gelben Fleck am Augenlid, der nur einen Schönheitsfehler bedeutet, bis zu Krankheiten, die durch besondere Ausbreitung oder durch örtlich weitgehende Veränderungen oder durch Ergriffensein eines lebenswichtigen Organes zum Tode führen. Es ist in der letzten Zeit gelungen, aus dieser großen Mannigfaltigkeit zwei *scharf umrissene Krankheiten* herauszugreifen, welche, da sie sich *regelmäßig in gleicher Weise* wiederholen, mit vollem Recht als besondere Krankheiten bezeichnet werden müssen, das ist die *Niemann-Picksche* und die *Handsche* Krankheit. Wohl sind beide bloß besondere im Säuglingsalter oder im späteren Kindesalter und sogar bei Erwachsenen auftretende Erscheinungen einer gleichartigen, wenn vielleicht nicht gleichen Stoffwechselerkrankung, denn sie beruhen beide auf Lipoidgranulomatose. Trotzdem aber müssen sie als eigene Krankheiten bezeichnet werden, was nicht nur für die rasche klinische und pathogenetische Verständigung unabweisbar ist, sondern geradezu

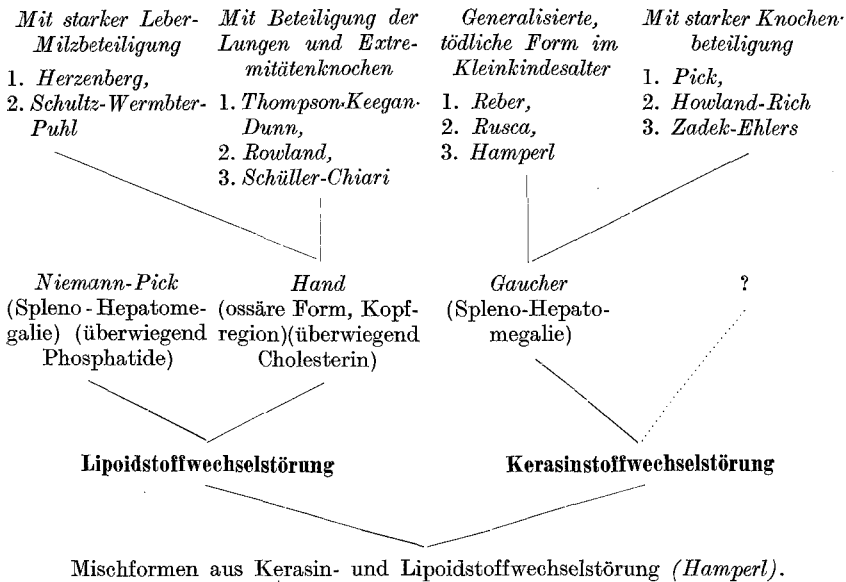
zur Erforschung der Frage anregt, weshalb eine gleichartige Stoffwechselerkrankung zwei so verschiedene Bilder erzeugt, deren jedes für sich in immer wieder gleicher Weise auftritt. Es hat also die Aufstellung dieser scharf umrissenen Krankheitsbilder auch den Vorteil, die weitere Erforschung der Frage anzuregen. Sprechen wir doch trotz Gleichheit der Avitaminose beim Kind von *Möller-Barlow*, beim Erwachsenen von Skorbut, wobei, wie bei der Lipoidgranulomatose, mit dem verschiedenen Alter eine Verschiedenheit der Lokalisation und damit des Krankheitsbildes einhergeht; und ebenso sprechen wir von Rachitis und Osteomalacie, obwohl nur das Alter und das Krankheitsbild, nicht das Grundlegende der Krankheitsursache verschieden sind. In diesem Punkte müssen wir daher *Abrikossoff* und *Herzenberg*, die hier nicht von einem eigenen „Morbus“ sprechen wollen, widersprechen, zwischen denen einerseits und *Lubarsch* und *Pick* anderseits im Anschluß an die Mitteilung des Falles *Herzenberg* eine, wie wir glauben, wenig fruchtbare Aussprache entstanden ist. Denn bedenkt man, daß nach unserer obigen Darstellung die *Niemann-Picksche* Krankheit bloß ein spezieller Fall der Lipoidgranulomatose (*Rowland*, „Xanthomatosis“, *Pick*) ist, so leuchtet es sofort ein, daß *Herzenberg* schon von vornherein im Unrecht ist, ihren Fall als eine „Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit“ zu bezeichnen, denn sie nimmt da die Pars pro toto. In Wirklichkeit ist ihr Fall eine ossäre Abart der Lipoidgranulomatose, nicht aber der *Niemann-Pickschen* Krankheit, wie sie unrichtigerweise sagt. Denn die *Niemann-Picksche* Krankheit ist die hepatolienale und der von ihr beschriebene Fall die ossäre Abart der Lipoidgranulomatose. Ebenso kann man nicht von *Pickschen* Zellen sprechen, sondern von Lipoidzellen, denn die bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit sich findenden Schaumzellen sind dieselben wie bei jedem anderen Fall von Lipoidgranulomatose und so lange bekannt als diese selbst. Hätte *Herzenberg* ihren Fall nicht als eine Skeletform von *Niemann-Pick* bezeichnet, so wäre die ganze Meinungsverschiedenheit gar nicht entstanden. Aber davon abgesehen, hat auch *Herzenberg*, wie *Lubarsch* ganz richtig sagt, auch deshalb unrecht, weil nach Abzug der Knochenveränderungen das, was an Veränderungen zurückbleibt, keine *Niemann-Picksche* Krankheit ergibt. Wäre *Herzenberg* in Kenntnis der *Handschen* Krankheit gewesen, so wäre es auch ihr nicht eingefallen, von einer „Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit“ zu sprechen, sondern sie hätte ihren Fall als *Handsche* Krankheit bezeichnet, welche der *Niemann-Pickschen* bei- und nicht untergeordnet ist. Während der späteren Erörterung sind aber *Abrikossoff* und *Herzenberg* zur Kenntnis der *Handschen* Krankheit gelangt, führen sie aber unter dem bisher gebräuchlichen, aber, wie wir oben gezeigt haben, unberechtigten Namen des „*Christianschen* Syndroms“ an.

Wenn aber *Abrikossoff* und *Herzenberg* meinen, in ihrem Falle mit

dem gleichen Recht von einer „ossären Form der *Niemann-Pickschen* Krankheit“ zu sprechen, wie *Pick* selbst von einer ossären Form des Morbus *Gaucher*, so haben die russischen Verfasser auch nur den Schein einer Berechtigung für sich. Es besteht in der Tat ein Bedürfnis, auf dem Gebiet des Morbus *Gaucher* die gleiche Betrachtungsweise anzuwenden, wie wir dies hier auf dem Gebiet der Lipoidstoffwechselstörung durchgeführt haben. In diesem Sinne handelt es sich bei dem, was bisher als Morbus *Gaucher* bezeichnet wird, um eine Stoffwechselerkrankung, bei der die bisher nicht näher bekannte *Gauchersubstanz* von *Epstein* und *Lieb* als Kerasin erkannt wurde, die hier die gleiche Rolle spielt wie bei der Lipoidgranulomatose das Lipoid. Der Morbus *Gaucher* muß daher als die hepatolineale Form der Kerasinstoffwechselerkrankung bezeichnet werden, die ein nicht in allen Einzelheiten gleiches Analogon dessen ist, was auf dem Gebiete der Lipoidgranulomatose als *Niemann-Picksche* Krankheit bezeichnet wird. Ob es bei der Kerasinstoffwechselstörung eine überwiegend ossäre Krankheit gibt, wie es etwa die *Handsche* Krankheit auf dem Gebiete der Lipoidgranulomatose ist, ist noch die Frage, doch wäre es möglich, daß in Zukunft dergleichen beschrieben werden wird. Die von *Pick* beschriebenen Fälle von ossärer Form des Morbus *Gaucher* stellen jedenfalls dieses Analogon nicht dar, sondern sie sind in der Tat, wie es *Pick* selbst sagt, bloß eine auf dem Mitergriffen-sein der Knochen beruhende Variante des typischen Morbus *Gaucher* und wie *Lubarsch* ebenfalls mit Recht hervorhebt, bleibt nach Abzug der Knochenveränderung in den Fällen *Picks* doch ein typischer Morbus *Gaucher*. Der Fall *Herzenberg* aber ist, wie schon oben gesagt, nicht eine ossäre Variante der *Niemann-Pickschen* Krankheit, sondern viel mehr als das, ein selbstständiges Krankheitsbild, nämlich die der *Niemann-Pickschen* Krankheit bei- und nicht untergeordnete *Handsche* Krankheit und stellt nicht ein Analogon der ossären Form des Morbus *Gaucher* dar. *Pick* war zu dieser Bezeichnung berechtigt, *Herzenberg* aber nicht. Vergleicht man den Fall *Herzenberg* mit allen anderen bisher bekanntgewordenen Fällen der *Handschen* Krankheit, so fällt es allerdings auf, daß Milz und Leber (auch vorhanden im Fall *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl*), wesentlich, aber bei weitem nicht so stark beteiligt waren wie bei *Niemann-Pick*. Eine gewisse geringe Annäherung an die *Niemann-Picksche* Krankheit liegt darin gewiß. Doch zeigen die Fälle von *Handscher* Krankheit im Schrifttum, daß bei ihnen, von der kardinalen Lokalisation in der Kopfgegend abgesehen, bald dieses, bald jenes Organ recht erheblich an der Krankheit teilnimmt. So können z. B. bei der *Handschen* Krankheit die Lungen (*Thompson*, *Keegan* und *Dunn*; *Rowland* 1, *Schüller* und *Chiari*), die Lymphknoten an der Leberpforte (*Wiedman* und *Freeman*), das Skeletsystem außer den Schädelknochen (*Thompson*, *Keegan* und *Dunn*; *Hochstetter* und *Veit*; *Rowland*) in hohem Grade mitverändert sein und in anderen Fällen freibleiben, und so ist

es gewiß auch mit der Milz und Leber der Fall. Daraus aber darf nicht die Berechtigung abgeleitet werden, im Falle *Herzenbergs* bloß von einer Variante der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu sprechen, die doch in so vieler Hinsicht etwas von der *Handschen* Krankheit Grundverschiedenes darstellt.

Die beigeschlossene Tabelle soll das hier Besprochene noch deutlicher machen und die Bei- bzw. Unterordnung der verschiedenen Krankheiten und ihrer kleineren Varianten möglichst klar hervortreten lassen, deren in Zukunft noch manche andere hinzukommen mögen.



4. Eigenes Material.

Fall 1. 44jährige Kranke mit belangloser Familienvorgeschichte. Wiederholt Rotlauf. Vier Geburten, die letzte drei Jahre vor dem Tod. Die klinischerseits als multiple Sklerose gedeutete Nervenkrankheit begann 7 Jahre vor dem Tod und das uns hier interessierende *Lipoidgranulom der Augenlider* wurde zum ersten Male vor 3 Jahren bemerkt. Niemals Polyurie, Gelbsucht oder Gelenkschmerzen. Wa.R. und Zucker im Harn —. Der Tod erfolgte an allmählich zunehmender Herzinsuffizienz unter Atemnot.

Leichenöffnung. Ober- und Unterlid beiderseits von einem sehr breiten Lipoidgranulomband eingenommen, welches einen ununterbrochenen Ring um die Augenspalte herum bildet und an der Schläfe gegen die Haargrenze hinauf jederseits einen spitzen Ausläufer entsendet. Es springt an der Oberfläche deutlich, aber nur wenig vor. Sonst außen nichts Bemerkenswertes.

Beide *Lungen* zum Teil locker angewachsen und trotz hochgradigen bullösen Emphysems namentlich der Oberlappen durchwegs von bedeutend erhöhter Konsistenz. An der glänzenden, aber ebenfalls derben Pleura frische, gelbe, beerartig erhabene Lipoidgranulomherde. Daneben insbesondere in den Oberlappen narbig

geheilte, nicht mehr gelbe, strahligh zusammengeschrunpfte und narbig eingezogene Lipoidgranulomherde, zwischen denen die lufthaltige Lunge höckerig vorspringt. Auf der Schnittfläche das Lungengewebe an keiner einzigen Stelle mehr ganz normal, sondern ausgedehnt fibrös in Form eines allerfeinsten dichtesten und gleichmäßig verteilten grauen Bindegewebsnetzes mit gelblichen Lipoidgranulomeinlagerungen, welche den Alveolarsepten entsprechen, wobei aber nur ein Teil derselben diese Verdickung aufweisen. Auch die Septa zwischen den Läppchen zeigen die gleichen Veränderungen, und wo sie die Pleura erreichen, zeigt diese eine flächenhafte Lipoidgranulomeinlagerung. Nur wo das graue Netzwerk etwas zarter ist, in seinen Maschen noch rotes Lungengewebe, welches aber an schwerer betroffenen Stellen kaum mehr zu sehen ist. Stark vermehrtes graues Bindegewebe mit gelben Lipoidgranulomeinlagerungen umgibt auch häufig die kleinen Blutgefäße. Von dieser diffusen, fibrös ausheilenden Lipoidgranulomatose läßt sich als Überbleibsel geheilter Tuberkulose eine tief eingezogene schieferige Narbe mit erbsengroßen Kreideherden in der linken Lungenspitze ganz leicht unterscheiden und im basalen Abschnitt des Lappens zwei weitere, ganz kleine, schieferige, strahlige Narben. Außerdem in der rechten Spitze eine höchstens 4 mm dicke, parallel an der Pleura ziehende schieferige Narbe.

Am Herzen, bei unveränderter linker, die rechte Kammer als Folge der Lungenveränderung außerordentlich exzentrisch vergrößert und ausschließlich im rechten Herzen Lipoidgranulom in drei Herden, der eine in Form eines fast fingerdicken Stranges, genau dem Sulcus coronarius entsprechend, in seiner ganzen Länge das subepikardiale Gewebe einnehmend und auf der Schnittfläche durchscheinend grau mit sehr vielen gelben Einlagerungen, die an der epikardialen Oberfläche stellenweise sehr stark gelb durchschimmerten. Zwei weitere geschwulstartige Einlagerungen lagen in der Vorhofwand, der eine, den Raum zwischen der Mündung beider Hohlvenen einnehmend, der andere vorn genau an der Mündung der oberen Hohlvene; jener 12, der zweite 14 mm dick, beide vom Endo- bis zum Epikard die ganze Herzwanddicke einnehmend und an beiden Oberflächen gelb durchschimmernd und an der Herzoberfläche knopfförmig vorspringend; auf der Schnittfläche die Herzwandmuskulatur durch das Lipoidgranulom unterbrochen. Eine weißlich schwielige Umwandlung des Endokards in weiter Ausdehnung an der Vorderwand der rechten Kammer, die Papillarmuskeln und Balken betreffend, wird als narbig geheilte, das Myokard nicht betreffende Lipoidgranulomatose angesehen.

Leber zeigt fast ausschließlich in ihrem linken Lappen einzelne periportale Felder durch starke Bindegewebsvermehrung mit gelblichen Lipoidgranulompünktchen rings um die Venenlichtung auffallend. Im rechten Lappen diese Veränderungen nur angedeutet. Das Lebergewebe selbst unverändert.

In der Milz die Follikel erhalten und außer chronischem Milztumor keine Veränderungen.

Knochen. Keiner der untersuchten Knochen in seiner Gestalt verändert. Beide Oberschenkelknochen auf der Sägefläche: Fettmark durchwegs hell rötlich; in den Kondylen gelbe, ausgedehnte Lipoidgranulome, auf der Schnittfläche von ausgesprochen gelber Farbe; in der Diaphysenmitte ein bloß dattelkerngroßer Herd; aber die untere Diaphysenhälfte bis hinunter in die Metaphyse und zum Teil auch in die Epiphyse ganz von Lipoidgranulom eingenommen, in dem es zur Entwicklung dichtesten Knochengewebes gekommen ist, und zwar nicht nur im Bereich der Spongiosa, sondern auch in dem der großen Markhöhle. Dieser osteoplastische Charakter tritt am stärksten im unteren Drittel hervor, wo von Rinde zu Rinde der ganze Knochen von dieser Compacta eingenommen wird, in welcher nichts mehr von Spongiosa oder Knochenmark zu erkennen ist und sogar das Gelb des Lipoidgranuloms an Menge zurücktritt. In der rechten Tibia (Abb. 1, 2 B) die obere Hälfte und das untere Drittel der Diaphyse sowie die untere Metaphyse

ebenfalls von Rinde zu Rinde von riesigen Lipoidgranulomherden (Abb. 1, c-d) eingenommen, die ganz aus Compacta mit nur wenig Lipoidgranulom bestehen, dafür aber von gelbem Lipoidgranulom umsäumt sind. Kleinere Lipoidgranulomherde auch im mittleren Drittel der Tibia und Fibula. Die untere Hälfte der letzteren (Abb. 1, 2 A) fast ohne Unterbrechung ebenfalls ganz zu einer Compacta geworden; am wenigsten Lipoidgranulom im Oberarmknochen, und zwar fast nur in der unteren Hälfte in Form kleiner verschmelzender, bis zur Metaphyse reichender Herde. Alle untersuchten Fußwurzelknochen und der Grund des ersten Mittelfußknochens mit verdichteter Spongiosa und nur im Fersenbein bohnen große Lipoidgranulomeinlagerungen. Hingegen ist die Sägefläche des ersten Lendenwirbelkörpers (Abb. 2, C) im Gegensatz zur ganzen übrigen Wirbelsäule gänzlich osteosklerotisch und bloß im rückwärtigen Anteil von Lipoidgranulomatose gelb, dabei die normalen wag- und senkrechten Bälkchen meist sichtbar und überall eingestreute Räume mit rotem Knochenmark. Die klinisch angenommene multiple Sklerose fand sich anatomisch nicht, wohl aber eine teilweise graue Degeneration der Seitenstrangbahnen.

Aufsteigende Aorta frei von Atherosklerose. Schon im Bogen zwei erbsengroße gelbe Atheromflecken mit Geschwür und Thrombus, im absteigenden Teil ein atheromatöses Geschwür mit wandständigem Thrombus und an dieser Stelle die Gefäßwand glatt, von einem längs verlaufenden Kanal untergraben. Im Bereich des Abganges der großen Bauchgefäße eine Gruppe von zum Teil verkalkten Atheromherden und der hier 4,8 cm betragende Gefäßumfang verengt sich plötzlich auf 2,4 cm unterhalb des Abganges der Nierenarterien; nur etwas tiefer steigt der Umfang wieder auf 3,5 cm an, aber gerade hier besteht ringsum viel Atherom mit Geschwüren.

Nebennieren entsprechend groß, Rinde schmal, Fasciculata gut lipoidhaltig, Mark breit, mit vielen kleinen gelben Rindeneinsprengungen. In der rechten Niere einige Lipoidgranulomflecken im atrophischen Hilusfettgewebe neben einem

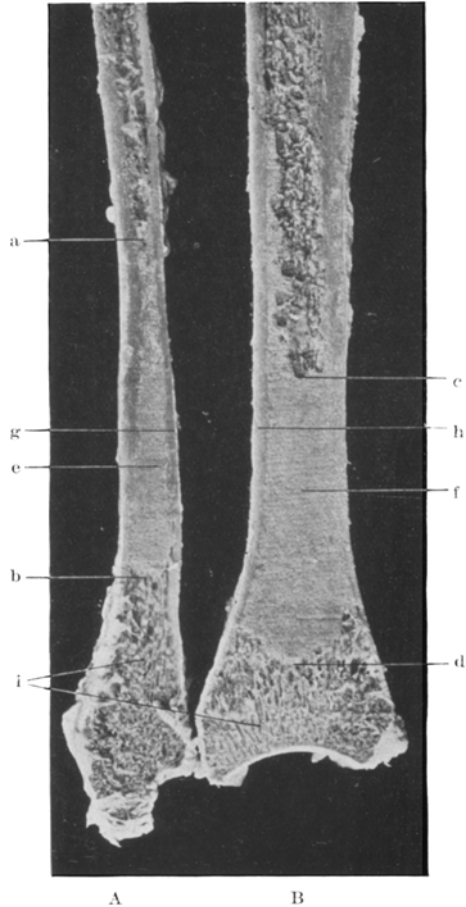


Abb. 1. Osteosklerotische Lipoidgranulomherde der Tibia und Fibula. In der rechten Fibula A und der rechten Tibia B je ein großer osteoplastischer Lipoidgranulomherd a-b, c-d, deren dichtes Knochengewebe e, f, sich gegen die dicke Knochenrinde g h deutlich abhebt. Normale Spongiosa.

Kelch. Cystopyelitis beiderseits. Narben der Pars media ventriculi und kleine Geschwürcchen im pylorischen Abschnitte.

Was nun die *mikroskopischen Veränderungen* in den einzelnen Organen betrifft, so ist folgendes zu sagen:

In der *Lunge* ergab sich mikroskopisch Wort für Wort eine Bestätigung des makroskopischen Befundes: Eine mächtige Bindegewebsvermehrung in der Pleura pulmonalis (Abb. 3, a), am stärksten, wo eine Scheidewand zwischen zwei Lappchen (Abb. 3, c) an der Pleura ansetzt. Ferner Bindegewebsvermehrung in den Scheidewänden zwischen den Lappchen sowie auch zwischen den Lungenbläschen (Abb. 3, b, b), doch hier stets nur herdförmig; fast immer ein oder mehrere Gefäße im Innern des Bindegewebsherdes, und zwar von den kleinsten bis zu mittelgroßen und dann Arterie und Vene gemeinsam von einem sehr dicken Bindegewebsmantel (Abb. 3, a, a) eingehüllt. Das vermehrte Bindegewebe derbfaserig, aber niemals hyalin und die Bindegewebszellen manchmal syncytiumartig verschmolzen. Im vermehrten Bindegewebe der Pleura (Abb. 3, A) ihre alte Elastica mit Unterbrechungen erhalten und das Bindegewebe zu ein Drittel auf der Elastica, zu zwei Drittel zwischen ihr und dem Lungenparenchym gelegen. Stellenweise im vermehrten Pleurabindegewebe viele Capillaren, senkrecht zur Oberfläche aufsteigend. Die Bindegewebsvermehrung scheint von der Pleura auf die Lunge überzugreifen, wenigstens bevorzugt sie die subpleuralen Anteile der Lunge gegenüber den tieferen. Die im Bindegewebe liegenden Lipoid- und Exsudatzellen sehr ungleichmäßig verteilt und stellenweise ganz fehlend. Die Intima der Gefäße zeigt meist eine das Drei- bis Vierfache der Media betragende Verdickung. In einer größeren Hilusarterie Lipoidriesenzellen mit reichlichem zelligem Exsudat und vermehrten Vasa vasorum und genau darüber eine starke Intimaverdickung. Andere Gebiete der Lunge zeigen das Bild der Kollapsinduration: das Bindegewebe zwischen den Lungenbläschen verdickt, mit Lymph- und Plasmazellen durchsetzt, die spalt- oder sternförmigen



Abb. 2. Dichtesten Schatten gebendes Lipoidgranulom in der unteren Hälfte der Fibuladiaphyse A, eben daselbst sowie in der Metaphyse der Tibia B, sowie in einem Lendenwirbelkörper, dessen Spongiosa beträchtlich vergrößert, aber auch schütterer gestellt ist C und zum Vergleich dazu der normale benachbarte Wirbelkörper (der untere).

Lungenbläschen mit kubischen, oft abgestoßenen Epithelzellen ausgekleidet, die frei in der Bläschenlichtung vielkernige Riesenzellen bilden können. Der fibrösen

Scheidewand liegt zu beiden Seiten die den Bläschen zugehörige Elastica an. In der Lichtung der Lungenbläschen, Bronchien, Gefäßen sowie in Hiluslymphknoten nirgends Lipoidzellen nachweisbar. Im großen ganzen muß die Lipoidgranulomatose der Lunge als sehr alt bezeichnet werden, wie das Überwiegen des bindegewebigen Ausheilungsstadiums zeigt.

Herz. Die Lipoidgranulomknoten des Herzens gehören in der Hauptmasse dem subepikardialen Fettgewebe an und greifen von da erst sekundär auf das

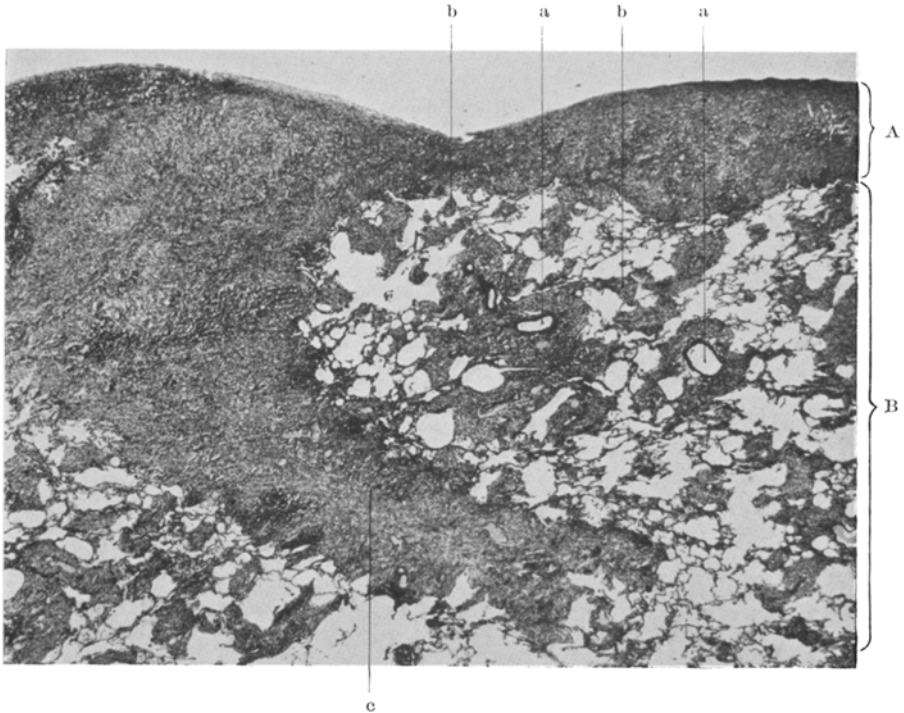


Abb. 3. Lipoidgranulomatose der Lunge. 12,5fache Vergr. A verdickte Pleura; B Lungenläppchen mit dicken fibrösen Lipoidgranulommänteln um die Gefäße a, a sowie fibrösen Lipoidgranulomeinlagerungen in den Lungenalveolarsepten b, b—c stark lipoidgranulomatöses Septum zwischen zwei Lungenläppchen, von der verdickten Pleura ausgehend.

Epikard nach außen und das Myokard mehr des Vorhofes als der Kammer über. Dementsprechend finden sich Bestandteile des Epikards (Bindegewebszüge), des Subepikards (auseinandergedrängte Fettzellen, kleine und große unveränderte Gefäße) und des Myokards (Muskelzellen) mitten im Lipoidgranulom vor. Das netzig angeordnete feine Bindegewebe mit eingestreuten groben Bündeln ist häufig hochgradig ödematös und darin überwiegen bald die dicht beisammenliegenden Lipoidzellen, bald die Exsudatzellen. Über dem Gipfelpunkt der in den Herzbeutel vorspringenden Lipoidgranulomknoten zeigt das gespannte Epikard offenbar infolge der Reibung bei der Herzarbeit starke Bindegewebsvermehrung. Der Umstand, daß Lipoid in Bindegewebszellen nicht nur *im* Lipoidgranulom, sondern auch *außerhalb*, allerdings in nächster Nähe desselben, z. B. in dem noch verschonten Myokard anzutreffen ist, spricht in hohem Maße dafür, daß es sich um Aufnahme

von solchen Lipoidstoffen in Bindegewebszellen handelt, welche im Lipoidgranulom vielleicht nach Zerfall der Lipoidzellen frei werden.

Leber. Der Läppchenaufbau und die Leberzellen unverändert. In den periportaln Feldern mäßige Rundzelleninfiltrate, aber mit seltenen, sofort zu erwähnenden Ausnahmen nirgends Lipoid und nur eine unbedeutende Vermehrung des Kollagens und der Gallengänge. Leberzellen fast überall fettfrei, nur hie und da an den Läppchenrändern sudanrote Tröpfchen im Protoplasma, von denen nur ein schmaler Randsaum in Nilblausulfat blau erscheint, während im ungefärbten

Zentrum der Tröpfchen manchmal kleine doppeltbrechende Teilchen sich finden. Dem makroskopischen Befund entsprechend findet man in vereinzelten periportaln Feldern eine mächtige Vermehrung derben Bindegewebes um die sonst unveränderte Portalvene und nur um sie herum auch Lipoidzellen mit geringem entzündlichem Infiltrat, darunter viel Plasmazellen. In dem Bindegewebe sind Arterie, Vene und Gallengänge nicht vermehrt, wohl aber die Blutcapillaren. In den spindeligen Bindegewebszellen nicht doppeltbrechendes Lipoid und nur vereinzelte kleine doppeltbrechende Einschlüsse in diese eingeprengt.

Aorta. Intima stellenweise 2—3mal dicker als die Media, arm an Elastica, aus hyalin degeneriertem, stellenweise zellenlosem Bindegewebe bestehend mit Ablagerungen von Fett und Lipoid, zahlreichen Cholesterinkristallen in beginnenden Atheromhöhlen und Lipoidzellen um sie herum.

Am Lumen ganz flache Fibrin-

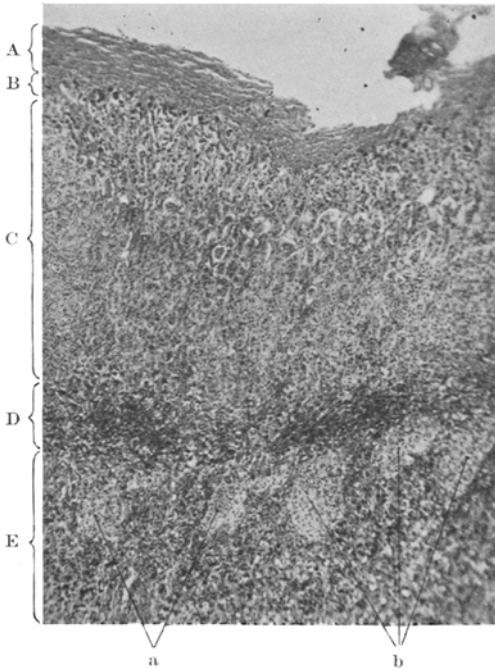


Abb. 4. Rindenwucherung der Nebenniere. 40fache Vergr. A Nebennierenkapsel; B Glomerulosa; C Fasciculata; D Reticularis; E Nebennierenmark. In dieses hineinwuchernde knollige Rindenherde a, b.

thromben. Eine trichterförmige Einsenkung mit spärlichen umgebenden Lymphzellen erwies sich als geheiltes Geschwür, an dessen ehemaligem Rand die elastischen Fasern der Intima wie abgeschnitten enden, während darüber bei der Heilung neues Bindegewebe entstanden ist. Im Vergleich mit den engen capillären Vasa vasorum der Media, die meist nur bis zur Mitte ihrer Dicke zu finden sind, erscheinen in der tiefen Intimaschicht viel zahlreichere, stark mit Blut gefüllte, sogar von Elastica umgebene Capillaren. Der Gefäßgehalt der Intima ist auf die Atherosklerose zurückzuführen.

Nebenniere. Im ganzen regelrecht gebaut, in der basophilen Marksubstanz große Rundzelleneinlagerungen, in der dreischichtigen Rinde, die stark pigmentierte, kleinzellige Reticularis (Abb. 4, d) stellenweise sehr breit. Pathologischerweise folgt stellenweise auf die Reticularis markwärts geradezu wie eine vierte Schicht noch einmal Fasciculata in Form konvex vorspringender Fortsätze (Abb. 4, a, b)

in fast gleichmäßiger Größe, oft in langer Reihe nebeneinander. Es handelt sich da nicht um die so häufigen Einstülpungen der Rinde gegen die Marksubstanz (Abb. 4, E), sondern um eine abnorme Wucherung, die vielleicht mit der Lipoidgranulomatose zusammenhängt.

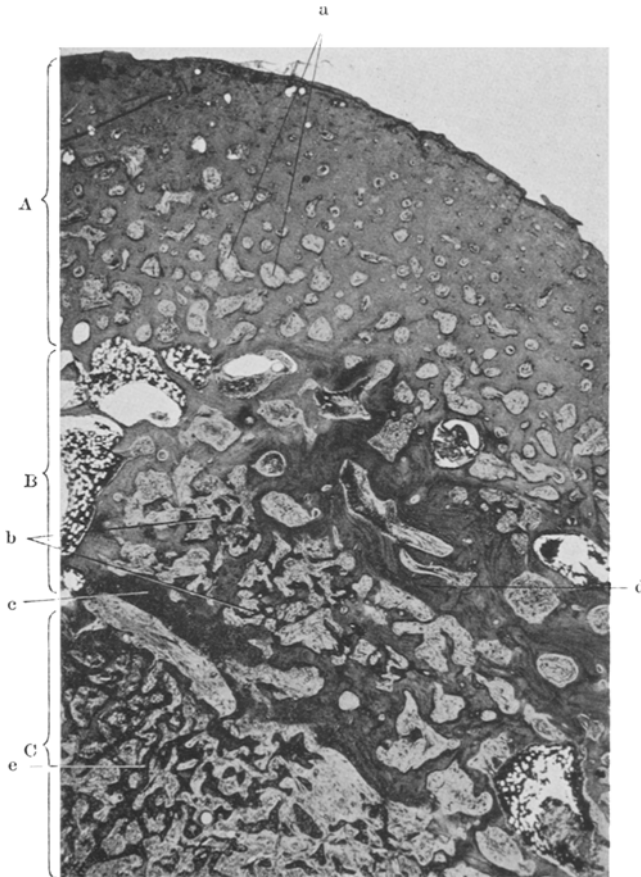


Abb. 5. Lipoidgranulom in der Rinde und Markhöhle des Oberschenkels. Querschnitt, 11fache Vergr. Die Rinde A durch Einlagerung zahlreicher lipoidgranulomerfüllter Räume a porosiert. Eine vollkommen neue, dichte und feinbalkige Spongiosa füllt bei b den Zwischenraum zwischen dicken alten Balkchen c, d und ebenso bei e die große Markhöhle. B Spongiosabereich; C große Markhöhle.

Knochen. An von Lipoidgranulom freien Stellen die Knochenrinde und Spongiosa normal, ihre Markräume mit Fettmark (Abb. 6, A) erfüllt. Das Lipoidgranulom tritt im Knochen ausgesprochen herdförmig auf, die Herde meist von unregelmäßiger Gestalt, bald gut begrenzt (vgl. Abb. 8, c, d, 6 c), bald am Rand sich unscharf verlierend. Der Rand glatt oder mit Ausläufern versehen, die netzig zusammenhängen und Inseln normalen Knochenmarks zwischen sich einschließen (Abb. 6, e). Die Herde wechseln von den kleinsten über etwas größere, die mehrere benachbarte Spongiosaräume einnehmen, bis zu solchen, die den Röhrenknochen in seiner

ganzen Dicke und auf eine namhafte Länge einnehmen. Sie betreffen überwiegend die Spongiosa (Abb. 5 B), nicht selten aber auch die Knochenrinde (Abb. 5 A).

Nach dem inneren Aufbau der Herde zu schließen sind sie von *sehr ungleichem Alter*, bald jung und in fortschreitender Entwicklung, bald alt und in narbiger

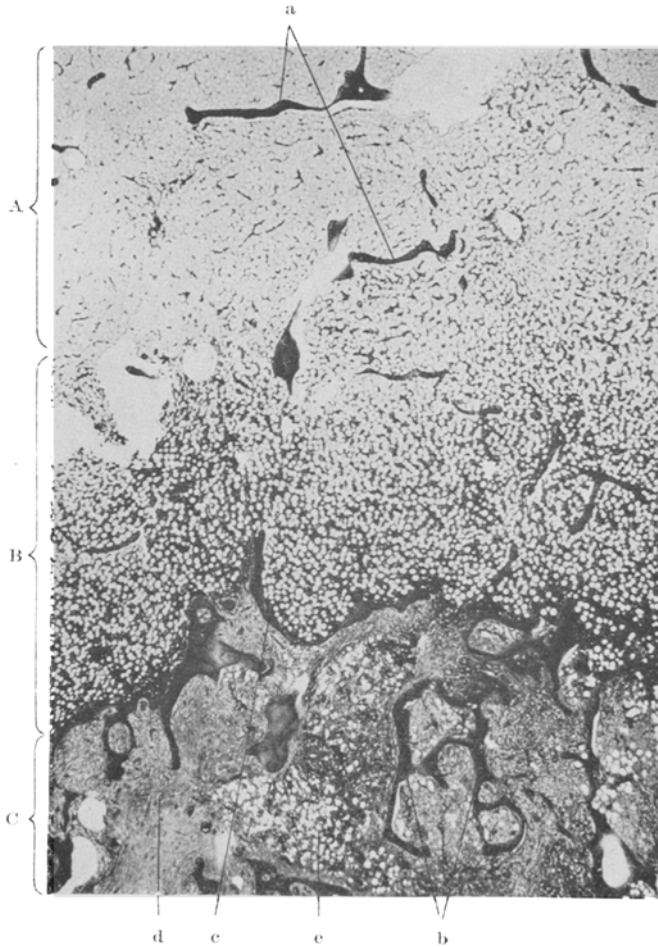


Abb. 6. Lipoidgranulomsklerose der Knochenspongiosa. 12,5fache Vergr. Das Fettmark A wird immer zellreicher, B mit Annäherung an den Lipoidgranulomherd C und führt nur ganz spärliche und dünne Spongiosabälkchen a, während der Lipoidgranulomherd reichlich mit dicken Bälkchen b ausgestattet, nach außen durch einen fortlaufenden Knochenbalken c abgegrenzt ist. Stark fibröses Lipoidgranulomgewebe d und in diesem eingeschlossen von Lipoidgranulom verschonte Inseln von zelligem und Fettmark e.

Verödung. Diese Betrachtungsweise erleichtert sehr das Verständnis der sehr abwechslungsreichen Bilder. *Junge Herde* oder die fortschreitenden Ränder eines alten bestehen aus dicht gedrängten Massen sich vieleckig abplattender, vollentwickelter Lipoidzellen, unter denen sich auch mehrkernige Riesenexemplare finden. In alten, bindegewebig verödenden Herden zeigen die Lipoidzellen Pyknose,

atrophieren, werden spärlicher, liegen nirgends mehr in kompakten Massen, sondern mit viel Bindegewebe gemischt, schließlich nur einzeln, und können stellenweise ganz schwinden. Aber auch in schon ganz alten Herden können Lipoidzellen neuerdings in Massen auftreten wie bei der Tuberkulose neue Knötchen in vernarbenden Gebieten. Ein junger, fortschreitender Herd von Lipoidgranulom zeigt an seinem Rande Lipoidzellen, die zwischen den Fettzellen des Fettmarkes auftauchen und sie auseinanderdrängen und manchmal ist es nur eine einzige Lipoidzelle. Ganz dasselbe aber tritt in Erscheinung, wenn ein alter, schon lange stillstehender, ja selbst durch ein Knochenbälkchen nach außen abgeschlossener Herd wieder zu wachsen beginnt. Dieses Sichhinzugesellen neuer Lipoidzellen zu alten Herden ist deshalb bemerkenswert, weil sie ja nicht aus Teilung der alten, schon vorher im Herde vorhandenen hervorgehen, wie in einer Geschwulst die Geschwulstzellen, sondern so, daß eine fremde Freßzelle Lipoid aufnimmt und sich dem alten Herd anschließt. Da sich hier das Lipoidgranulom (Abb. 6, C) in einem so leicht zu überblickenden Gewebe, wie reines Fettmark ist, ausbreitet, kann man an seinem fortschreitenden Rande sehr bequem verfolgen, wie das bis dahin normale Fettmark (Abb. 6 A) auf das Erscheinen der Lipoidzellen mit dem Auftreten von zelligem Mark (Abb. 6 B) antwortet, in dem manchmal auffallend viele eosinophil granulierten Zellen liegen. Diese Reaktion, welche nicht immer sofort eintritt, geht mit einer starken capillaren Blutüberfüllung einher, klingt mit der Entfernung vom Herd allmählich ab, so daß unmittelbar an seinem Rande manchmal rein zelliges Mark liegt, weiter weg gemischtes Mark, bis dann schließlich das zellige Mark (Abb. 6, B) sich ganz verliert und dem reinen Fettmark (Abb. 6, A) Platz macht. In der Reaktionszone des zelligen Markes kann Osteoporose bestehen. Wo vom Herd netzig zusammenhängende Fortsätze ausstrahlen und zwischen sich Knochenmarksinseln einschließen, sind auch diese aus zelligem und Fettmark gemischt. Durch fortschreitende Ausbreitung des Lipoidgranuloms in das gemischte Mark hinein geraten die Knochenmarks- und Fettzellen in abnehmender Zahl in die kompakte Masse der Lipoidzellen, dann ins Innere des Herdes passiv hinein, wo sie sogar noch in seinen späteren Stadien zu finden sind. Nur im Zentrum solcher können sie ganz fehlen.

Der *Ausheilungsvorgang* des Lipoidgranuloms nimmt seinen Anfang schon in dem Stadium, wo die Lipoidzellen noch dicht gedrängt beisammen liegen, und zwar in Form von rasch an Menge zunehmenden Bindegewebsfasern zwischen ihnen. Dann aber nimmt das Bindegewebe noch weiter zu, wird grobfaserig, die Zellen noch eine Zeitlang sehr zahlreich, dann immer spärlicher und indem die Lipoidzellen spärlicher werden und endlich ganz schwinden, wird das Bindegewebe schwierig, sehr zell- und gefäßarm. Der Leib der Bindegewebszellen ist dann sehr häufig von feinsten, gelben Pigmentgranula ganz erfüllt, die aber dort fehlen, wo Lipoidzellen noch reichlich vorliegen. Die bindegewebige (Abb. 6, d) Verödung als Abschluß des Rückbildungs- und Heilungsvorganges betrifft nur Teile des Lipoidgranuloms, namentlich sein Zentrum oder einen ganzen Herd, der dann schwierig und nach außen scharf begrenzt erscheint.

Entsprechend dem sich verdichtenden Bindegewebe besteht für das Knochengewebe selbst die Folge des Lipoidgranuloms an der *Spongiosa* weit überwiegend in *Osteosklerose* (Abb. 5, b), welche sich ausschließlich nur auf die Herde beschränkt, die erst im Verödungsstadium einen höheren Grad erreicht, an den stärksten entwickelten Stellen sich sogar einer *Compacta* nähert und wesentlich dichter sein kann als die hier allerdings porotische *Diaphysenrinde*. Diese Knochenverdichtung kommt nicht so zustande, daß die alten Bälkchen neue Knochenbeläge ansetzen, wie man das bei osteoplastischem Carcinom sehen kann, sondern auf dem Wege eines lebhafteren Umbaues; dementsprechend finden sich oft Lakunen, in ihnen nicht selten Osteoclasten, die außerhalb der Herde fehlen, während die Osteoblasten nur platt sind. Die neue sklerotische *Spongiosa* (Abb. 5, b) hat einen

ganz unstatistischen Aufbau und fügt sich nicht harmonisch in die umgebende normale Spongiosa ein. Die meist sehr dicken (Abb. 5, b), nur selten dünnen Bälkchen stehen unregelmäßig und dicht und das faserige Mark in den sehr kleinen Markräumen tritt gegen das Knochengewebe stark zurück. Nach einer neuerlichen Besiedlung eines alten, osteosklerotisch verödeten Herdes mit frischen Lipoidzellinfiltraten können die schon ohnehin sehr engen Markräume auch noch durch eine noch neuere, aber feinerbalkige Spongiosa zugemauert werden. Die Bälkchen der neuen, sklerotischen Spongiosa haben gute Kernfärbung, sind, wenn dick, aus lamellärem, rotem Knochengewebe aufgebaut, das sich wahrscheinlich in der Blütezeit des Lipoidgranuloms bildet. Oft, aber nicht immer, und meist in umschriebenen Gebieten sind die lamellären Bälkchen von dicken, ganz dunkelblauen Belegen sehr primitiven Knochengewebes umsäumt, welches offenbar erst im Verödungsstadium des Herdes dazukommt und außerhalb der Herde an der normalen Spongiosa stets fehlt. Aus solchem einfachen Knochengewebe können Bälkchen aber auch in ganzer Dicke bestehen, dann sind sie aber viel dünner als die lamellären, aber auch solche Bälkchen können allein ein Gebiet eines sklerotisch verödeten Herdes aufbauen. Osteosklerose kann aber auch fehlen, ja es kann auch zu *Knochenschwund* kommen. Das ist ausschließlich an schwierig verödeten Herden zu finden oder in narbig geheilten Gebieten sonst noch fortschreitender Herde. Man sieht dann auffallend häufig *Howshipsche* Lakunen, die schon oben erwähnten primitiven Bälkchen mit oft unfärbbaren Kernen noch dicht, aber fast gar nicht mehr zusammenhängend. Solch spongiosaarme Gebiete leiten zu völligem Spongiosaschwunde über und dann sind große, ganz knochenfreie Räume ausschließlich von Schwielenewebe eingenommen (vgl. Abb. 8, a).

Als Ausdruck eines gewissen Abschlusses des ganzen Verödungsvorganges ist es anzusehen, wenn als völlig scharfe Außenbegrenzung des Herdes stellenweise oder nahezu an der ganzen Oberfläche ein neuer, *knöcherner Randbalken* auftritt, wobei einwärts von diesem Lipoidgranulom, auswärts aber Knochenmark liegt. Vom Rande größerer osteosklerotischer Herde sieht man mit freiem Auge stellenweise eine anscheinend besonders grobbalkige, netzige Spongiosa abgehen und ins umgebende normale Knochenmark ausstrahlend sich verlieren. Mikroskopisch aber erkennt man, daß dies nicht einfache und nur besonders grobe Knochenbälkchen sind, sondern breite Fortsätze des verknöcherten Lipoidgranuloms selbst, die sich ins normale Knochenmark hineinerstrecken und hier untereinander zu einem Netz zusammentreten, in dessen Maschen von Lipoidzellen freies Knochenmark liegt; diese breiten Fortsätze aber setzen sich erst aus einer ganzen Anzahl lamellär gebauter, regellos verlaufender Knochenbälkchen zusammen, zwischen denen das meist schon bindegewebsreiche Gewebe des Lipoidgranuloms mit eosinophil gekörnten Zellen, Plasma-, Lymph- und verschiedenartigen ungranulierten Zellen liegt, welches zu beiden Seiten des breiten Fortsatzes durch einen oft ununterbrochenen Randbalken (Abb. 9, d) gegen das Knochenmark scharf abgegrenzt ist, wie das bei großen Herden schon oben erwähnt ist. Weil aber diese makroskopisch wie besonders grobe Balken sich ausnehmenden Gebilde mikroskopisch sich als aus mehreren Spongiosabälkchen (vgl. Abb. 9, f) zusammengesetzt erweisen, mögen sie „*zusammengesetzte Bälkchen*“ (Abb. 9, c) genannt werden. Diese hat kürzlich erst *Freund* bei der *Paget-Krankheit* beschrieben, wo sie Fasermark führen, in unserem Falle aber bindegewebig vernarbendes Lipoidgranulom (vgl. Abb. 9, c). Wenn aber aus diesem die Lipoidzellen verschwinden, so bleibt bloß Bindegewebe zurück, was die Ähnlichkeit mit *Paget* noch erhöht, aber völlige Gleichheit besteht doch nicht.

Die kompakte *Knochenrinde* neigt in viel geringerem Grade zu Lipoidgranulom als die Spongiosa und wird nur dann in Mitleidenschaft gezogen, wenn ein Spongiosaherd breit oder nur mit schmalem Fortsatz die Rinde erreicht. Auch außerhalb des Lipoidgranuloms kann die Compacta porotisch sein mit reinem Fettmark in

den weiten Markräumen und hie und da viele Knochenzellen abgestorben, wie man das schon unter normalen Umständen im späteren Alter nicht selten findet. Wo die Rinde in der Richtung von innen nach außen vom Lipoidgranulom ergriffen wird, treten in ihren Räumen erst mäßige, dann dichte Massen von Lipoidzellen auf (Abb. 7, d), bis dann die meisten Räume davon voll und nur die ganz engen Gefäßkanäle (Abb. 7, b) frei sind. Auch in der Rinde folgt auf das Erscheinen der Lipoidzellen ein reaktives Auftreten von zelligem Mark zwischen den Fettzellen und am Schluß eine zunehmende Fibrose, namentlich in den inneren Rindenschichten, während in den äußeren noch viel Lipoidzellen zu finden sind oder

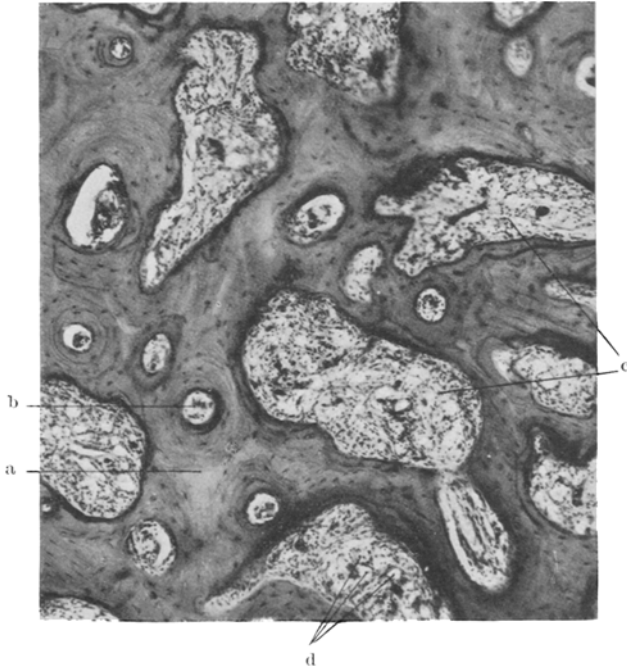


Abb. 7. Ausschnitt aus der sklerotisierten Knochenrinde der Abb. 5 bei 70facher Vergrößerung. In den erhaltenen Resten der Knochenrinde a liegen neben den normalen engen Gefäßkanälen b die großen mit Lipoidgranulom erfüllten Resorptionsräume c; d Lipoidzellen.

das zellige Mark über diese überwiegt. Selbst ganz nahe dem Periost schon können Markräume Lipoidzellen enthalten, aber nur einmal konnten sie aus einem solchen ein wenig bis ins Periost hinein verfolgt werden, welches somit zu selbständiger Aufnahme von Lipoidgranulom gar nicht neigt. Sofort außerhalb des Periostes findet sich ausnahmsweise ein rein lymphzelliges Infiltrat. Die das Lipoidgranulom beherbergenden Markräume der Rinde zeigen alle Merkmale gesteigerten Umbaues, denn bald zeigen sie lakunäre Begrenzung (Abb. 7, c), also Erweiterung durch Abbau, bald eine Einsäumung mit schmalen Osteoid, doch ohne hohe Osteoblasten, also neuerliche Verengung durch Anbau, bald wieder eine, wie die dicke dunkelblaue Grenzschicht zeigt, ruhende appositionelle Begrenzung und durch mehrfache Überschiebung solcher Grenzschichten durch neue Knochenlagen entstandene eigene konzentrische Haltelinien, also schubweise vor sich gehende und immer wieder zeitweise stillstehende, schließlich sehr namhafte Einengung der Räume.

Das Endergebnis dieses Umbaues aber ist doch meist eine mäßige oder ausgesprochene, nirgends aber sehr hochgradige Porose der Compacta (Abb. 5, a), namentlich nahe der Spongiosa, wie die vielen, besonders weiten und in geringerer Zahl bis nahe ans Periost reichenden Räume zeigen. Doch finden sich noch sehr viele normale, ganz enge *Haverssche* Kanäle mit dicker, vielschichtiger Lamellenhülle und Schaltlamellen dazwischen, so daß der Charakter der Compacta im wesentlichen noch erhalten ist.

Die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes ergab in Bestätigung des makroskopischen Befundes eine beidseitige Pyramidenbahndegeneration, wobei Lipoidablagerungen nirgends nachweisbar waren.

Auf Grund der Erfahrung in unserem ersten Falle wurde regelmäßig bei allen im Sezierraum vorkommenden Fällen mit gelben Flecken an den Augenlidern mit besonderer Aufmerksamkeit nach Lipoidgranulomen in den Eingeweiden und im Skelet gefahndet. Unter insgesamt 11 auf diese Weise untersuchten Fällen war das Ergebnis nur noch einmal positiv und dieser zweite Fall möge nunmehr folgen.

Fall 2. Johann S., 69 Jahre alt, hatte einen Blutdruck von 180—220 mm und negativen Wassermann. In der Vorgeschichte Gallensteinkoliken. Der Tod erfolgte unter schwerster allgemeiner Stauung infolge Insuffizienz des hypertrophischen Hypertonie- und Emphysemherzens. Hochgradige zentrale und periphere Atherosklerose. Spontanheilung der seinerzeitigen Cholelithiasis und Cholecystitis unter Zurücklassung einer weiten Gallenblasenduoodenalfistel. Die Nebenniere enthält nur punktförmige Reste von Lipoid und umgibt rechterseits ein walnußgroßes und linkerseits ein kirschengroßes, stark durchblutetes und knochenmarkhaltiges Lipom. An beiden oberen Augenlidern nahe dem inneren Augenwinkel findet sich ein länglicher, 1 cm langer, flacherhabener, gelber Fleck.

In den Eingeweiden konnte nirgends Lipoidgranulom nachgewiesen werden, wohl aber reichlich im Knochen. Zur Probe wurde ein Oberarm-, ein Oberschenkel- und die beiden Unterschenkelknochen einerseits der Länge nach aufgesägt. Die beiden ersten enthielten fast durchwegs rotes, die beiden letzten fast nur Fettmark. Lipoidgranulomherde fanden sich nur in den Knochen der Ober- und Unterschenkel. Am Schienbein und am Oberschenkelknochen lag das Lipoidgranulom in der großen Markhöhle des unteren Diaphysendrittels und zeigte in diesem frische und geheilte Stadien nebeneinander, in jenem jedoch nur frische Stadien, und zwar in Form eines 4,5:1 cm großen Herdes von opaker, schwefelgelber, weicher Beschaffenheit mit konvexbuchtigen Rändern, der deutlich gegen das rötlichgelbe, durchsichtige Fettmark abstach. Solche junge Herde fanden sich an der genannten Stelle des Schienbeines 5 mit der längsten Ausdehnung von 3, 5, 8, 15 und 21 mm, daneben aber auch noch 4 narbig geheilte Herde von weißer Farbe, opaker Beschaffenheit, zäher, gelber Konsistenz und mit konkav buchtigen Rändern. Sie waren von den gelben Herden getrennt und hatten eine Größe von 5, 6, 6, 10 mm. Die frischen und alten Herde bevorzugten in der großen Markhöhle die Gegend nahe der Rinde. Am ausgedehntesten war das Lipoidgranulom im Wadenbein, wo es einen großen Teil der Diaphyse einnahm, weit überwiegend schwielig ausgeheilt war, stellenweise von gelben Streifen begleitet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde, trotz makroskopischen Fehlens von Lipoidgranulom in den Eingeweiden, danach in Leber, Herz, Lunge, Milz, Niere und Nebenniere, jedoch ebenfalls mit negativem Ergebnis, gefahndet. Über die mikroskopische Untersuchung der Nebennierenlipome wird von anderer Seite berichtet werden (Soós, Beitr. path. Anat. 1930).

Knochen. Außerhalb des Lipoidgranuloms ist die Spongiosa dem Alter entsprechend etwas atrophisch, Zeichen von Ab- und Anbau hie und da zu sehen,

in den Markräumen ausschließlich Fettmark. Das Lipoidgranulom sitzt ausschließlich im Fettmark der Spongiosa und der großen Markhöhle, kann sie im ganzen Querschnitt des Röhrenknochens einnehmen, bevorzugt aber besonders die Nähe der Rinde (Abb. 9). Der leicht zu übersehende allererste Beginn besteht darin, daß im Zwickel zwischen drei Fettzellen oder im Endost eines Bälkchens das Knochengewebe unmittelbar berührend eine einzige, oder eine kleine Gruppe von noch auffallend kleinen Lipoidzellen auftritt, die, obwohl erst von kaum Leukocytengröße, doch schon den typischen, schaumigen, scharf begrenzten Zellleib zeigt, während der stets einzige Kern vorerst noch klein und dunkel ist, im Gegensatz zu den großen lichten der vollreifen, sehr viel größeren Lipoidzellen. Solche kleine, junge Lipoidzellen mit dicht zusammenliegenden Kernen liegen auch in späteren Stadien zwischen den großen und können erst bei starker Vergrößerung erkannt werden. In der diesen Fall kennzeichnenden Weise tritt das Lipoidgranulom diffus auf, d. h. zahlreiche solche kleine Gruppen von Lipoidzellen (Abb. 8, i) sind in einem unscharf begrenzten Gebiet locker eingestreut, in deren Begleitung schon jetzt kleine, fast protoplasmalose Zellen vom Aussehen der Lymphzellen mit kleinem, rundem, dunklem Kern auftreten, die aber zum Teil schon einen deutlichen, aber schmalen Protoplasmasaum aufweisen, zum Teil aber ausgesprochene Plasmazellen sind. Schon in diesem Stadium erkennt man trotz der noch geringen Zahl von Lipoidzellen das Lipoidgranulom schon mit freiem Auge am opaken Schwefelgelb der frischen Schnittfläche, das gegen das durchscheinende Gelb des Fettmarkes absticht. Auch ausgetretene rote Blutkörperchen kommen, wenn auch selten, vor, doch noch keine Spur von Bindegewebsvermehrung und noch überall normale Fettzellen. Zu den an Zahl nicht verminderten Capillaren haben die Lipoidzellen und die sie begleitenden einkernigen weißen Blutzellen keine notwendige Beziehung, denn bald liegen sie zahlreicher rings um die Gefäße, bald ganz abseits von ihnen. Erst nach längerer Zeit kommt es im Lipoidgranulom zur Ausbildung eines Bindegewebsnetzwerkes, in das dann die Lipoidzellen und die sie begleitenden weißen Blutzellen zu liegen kommen. Dieses Bindegewebe wird später derbfaserig und dicht, führt anfangs noch reichlich Bindegewebszellen und bleibt in gleicher Verteilung wie das Lipoidgranulom noch lange Zeit mitten im Fettmark liegen, nachdem alle Lipoidzellen und ihre Begleitzellen schon längst geschwunden sind, das Lipoidgranulom also schon geheilt ist (Abb. 8, a). Bald füllt der winzige Narbenherd bloß den Zwickel zwischen drei Fettzellen aus, bald nimmt er den größten Teil der großen Markhöhle ein und ist dann mit freiem Auge sichtbar. In unmittelbarer Umgebung solcher Lipoidgranulomnarben pflegt das Fettmark stärker gefüllte Capillaren zu haben als sonst und die unmittelbar anliegenden Fettzellen machen ringsum im Narbengewebe konkave Eindrücke, das sich somit passiv verhält und vielleicht nach sehr langer Zeit wieder ganz von Fettmark ersetzt und so zum völligen Verschwinden gebracht wird. Das Lipoidgranulom kommt aber nicht nur in der eben geschilderten ganz *diffusen* Anordnung, sondern auch in etwas mehr *kompakten*, großen, isolierten oder zusammenhängenden Herden vor. Auch solche Herde zeigen alle Übergänge von jungen, rein zelligen Stadien zu immer reichlicher faserigen, wobei das zuerst in der Mitte auftretende Narbengewebe geradezu schwierig, sehr zellarm und gefäßlos werden kann, aber nicht hyalin wird. Nicht immer finden sich im Schwielen-gewebe noch vereinzelte, große, überreife Lipoidzellen und zahlreicher die Begleitzellen. Zu dieser Zeit befindet sich der noch zellige Rand des Herdes in fortschreitender Ausbreitung, wobei die Lipoidzellen und ihre Begleitzellen in kleinen Gruppen oder in kompakten Massen ins Fettmark vordringen.

Schon im frühen, noch nicht fibrösen Stadium des Lipoidgranuloms zeigen die *Knochenbälkchen*, die einen lipoidgranulomhaltigen Markraum begrenzen, lebhaften *Abbau*, also viele Osteoclasten und *Howshipsche* Lakunen. Dies mag

Folge gesteigerten Gewebsdrucks sein, tritt aber auch dann ein, wenn der Markraum nicht ringsherum von Knochen begrenzt ist.

Der anfänglich rein osteoclastische Charakter zeigt sich auch darin, daß ein Bälkchen schwindet, so wie es ins Lipoidgranulom eintaucht. Aus dem Umstande aber, daß die spärlich gewordenen Bälkchen dicker werden können (sklerosierende Osteoporose *Roux*), ersieht man, daß sehr bald *auch Anbau* folgt und solche ursprüngliche lamelläre Bälkchen tragen alle Zeichen lebhaften Umbaues, viel Abbau,

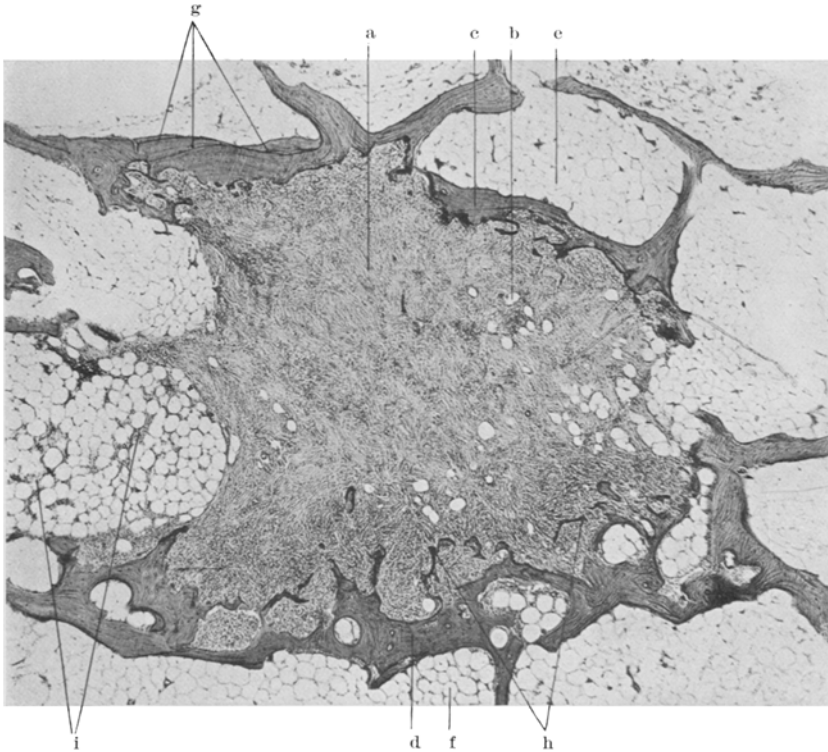


Abb. 8. Randbalkenbildung um einen Herd von Lipoidgranulom. 26fache Vergr. Der stark fibröse Lipoidgranulomherd a mit einzelnen eingeschlossenen Fettzellen b wird oben und unten durch Randbalken c, d scharf gegen das umgebende normale Fettmark e, f, abgegrenzt. g Haltelinien im Randbalken; h hauptsächlich aus Grenzscheide bestehende Überbleibsel; i in Fettmark sich ausbreitendes Lipoidgranulom.

Osteoclasten und Lakunen, platte Osteoblasten und breite kalklose Säume neuen primitiven Knochengewebes, viele Haltelinien (Abb. 8, g), aber auch breite Grenzscheiden an lange stillstehenden Oberflächen. Diese fast nicht zusammenhängenden sklerosierenden Bälkchen erreichen aber den osteosklerotischen Charakter des ersten Falles bei weitem nicht. In den oben genannten kompakteren Herden von Lipoidgranulom sieht man aber auch ganz neue Bälkchen entstehen (Abb. 9, f). Diese beginnen im zentralen Narbengewebe mit der Ablagerung feinster bis zellgroßer, bald zu sehr primitiven Bälkchen aus verkalktem Bindegewebe verschmelzenden Kalkkörnchen. Auf einer höheren Stufe sind es zahlreiche, feine, fast gleichmäßig unstatistisch-wirr angeordnete, dunkelblaue, neue, primitive Bälkchen mit spärlichen, plumpen, meist nekrotischen Zellen, meist in fortschreitendem

osteoidem Anbau, selten lakunärem Abbau. Die ins Fettmark sich hineinverlierenden Bindegewebszüge faserig gewordener Lipoidgranulomherde enthalten häufig ein solches neues Bälkchen. Die so auf Grundlage des Lipoidgranuloms entstehende geringe Osteosklerose fehlt, wenn der Herd in der großen Markhöhle liegt.

Ein besonders häufig wiederkehrendes Bild ist das folgende: Wie schon oben erwähnt, werden die Bälkchen, die einen von Lipoidgranulom befallenen Spongiosamarkraum begrenzen, durch gesteigerten Gewebsdruck im Lipoidgranulom auf

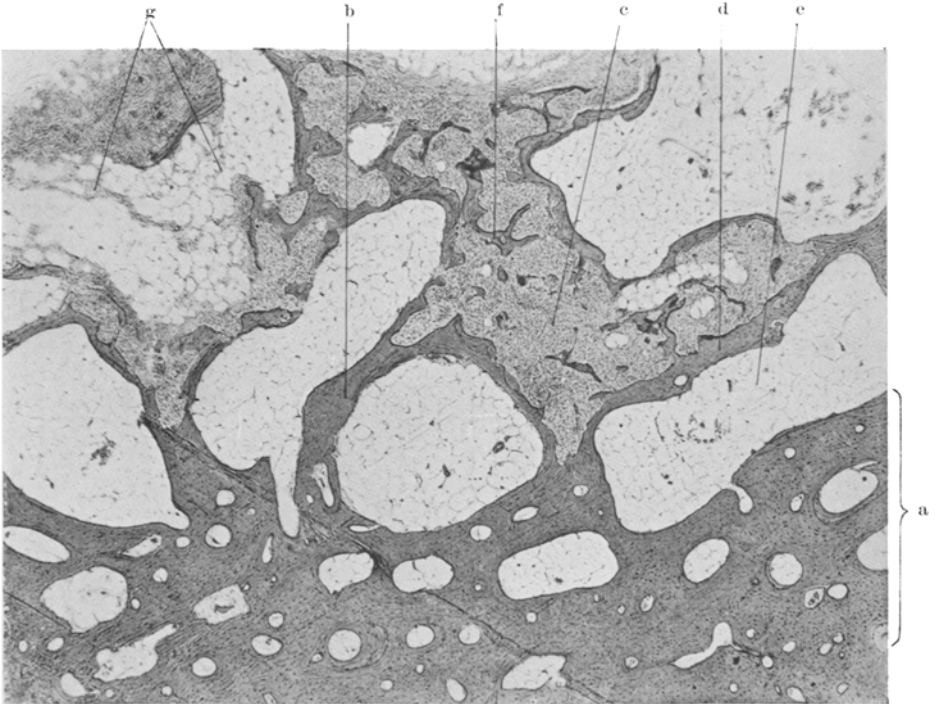


Abb. 9. Zusammengesetzte Bälkchen. 22facher Vergr. Aus einem Diaphysenquerschnitt. a die innerste Schicht der kompakten Knochenrinde; b einfaches Spongiosabälkchen; c zusammengesetztes Bälkchen, ringsherum von einem Randbalken d, der das normale Fettmark e vom stark fibrösen Lipoidgranulom c scheidet und viele dünnere Bälkchen f auch im Lipoidgranulom liegend; g im Fettmark sich ausbreitendes Lipoidgranulom.

der ihm zugewendeten Seite lebhaft lakunär abgebaut. Sie müßten bald ganz verschwinden, wenn nicht auf der anderen, dem normalen Fettmark zugewendeten Seite, wie der feine Osteoidbelag beweist, ein Knochenanbau erfolgte. Daß dieser in Schüben vor sich geht, zeigen die bis 6 parallel übereinanderliegenden Halte-
linien, die in der alten, normalen Spongiosa nicht vorkommen. Bei diesem Abbau innen und Anbau außen bleibt das Bälkchen dick, erfährt andauernd unter Vergrößerung des zu einem Lipoidgranulomherd gewordenen Markraumes eine zentri-
fugale Ortsverschiebung und der Lipoidgranulomherd behält so dauernd einen *Randbalken* (Abb. 8, c, d, 9, d), der ihn vom normalen Fettmark (Abb. 8, 9, e) trennt, aber schon lange nicht mehr das alte Spongiosabälkchen ist. Dieser Entstehungsgeschichte entsprechend ist der Randbalken durch den anbauenden glatten

Außenrand, die vielen Haltelinien, d. h. versenkten, überschichteten Grenzscheiden und den osteoclastisch oft tief ausgefressene Buchten aufweisenden, höchst unregelmäßigen Innenrand ausgezeichnet. Auf dem Wege, den der Randbalken bei seiner Ortsverschiebung zurücklegt, läßt er viele kleine und kleinste Überbleibsel (Abb. 8, h) der besonders schwer abbaufähigen Grenzscheiden zurück, die so im Lipoidgranulomherd liegen bleiben, und zwar neben den hier schon selbständig entstandenen ganz neuen Bälkchen. Es kommt aber auch vor, daß der Randbalken, wenn der Ab- über den Anbau überwiegt, ganz verschwindet; dann zeugen die Grenzscheidenüberbleibsel dafür, daß er da war. Ein solcher (Abb. 9, c) mit Randbalken (Abb. 9, d) umgrenzter, im Innern neue Bälkchen (Abb. 9, f) enthaltender Herd von länglicher Gestalt und mit ähnlichen zusammenhängend hat, wie schon im Falle I geschildert, eine unverkennbare Ähnlichkeit mit den von *E. Freund* bei Ostitis deformans *Paget* beschriebenen „zusammengesetzten Bälkchen“.

Die kompakte *Knochenrinde* (Abb. 9, a) dieses Falles ist ganz frei von Lipoidgranulom. Nur in ihrem stark verdickten Endost mit vielen großen Bindegewebskernen finden sich Gruppen kleiner und mittelgroßer Lipoidzellen. Dieses Endost kann auf der einen Seite die Rinde osteoclastisch abbauen, auf der anderen von zelligem Mark begleitet sein. Das Periost unverändert. Die Knochenzellen der *Tela ossea* in der *Compakta* sind auf weite Strecken kernlos, nur einzeln eingestreute Kerne gefärbt. Die jüngsten, die *Haversschen* Kanälchen auskleidenden Schichten aber sind stets kernhaltig. Einer allgemeinen, mit dem Lipoidgranulom nicht zusammenhängenden *Knochenatrophie* entsprechend sind manche *Haverssche* Kanälchen sehr weit geblieben und um das wesentlich kleinere Gefäß liegt ein sehr lockeres Bindegewebe mit vielen Bindegewebszellen, einzelnen Lymph- oder eosinophilen Leukocyten; ebenso finden sich mäßig viele, weite, lakunär begrenzte, auch Osteoclasten aufweisende *Haverssche* Resorptionsräume, darin gallertiges Fasermark mit Capillaren, spindeligen Bindegewebszellen, roten und weißen Blutkörperchen sowie vereinzelt Fetzellen.

5. Über das Lipoidgranulom.

Auf Grund der mikroskopischen Befunde in den einzelnen Organen sei hier eine *allgemeine Charakteristik des Lipoidgranuloms* entworfen, wie es sich in den verschiedensten Organen in typischer Weise wiederholt und auch auf *das Wesen desselben* eingegangen. Drei Bestandteile kommen im Lipoidgranulom vor: 1. die *Lipoidzellen*, welche das Lipoid in sich einschließen und den eigentlich spezifischen Bestandteil dieses Granuloms darstellen, 2. *Exsudatzellen* verschiedener Art, welche eine Reaktion des Gewebes auf die Anwesenheit der Lipoide darstellen und 3. das *Bindegewebe*, welches vor allem bei der Heilung des Lipoidgranuloms eine Rolle spielt. Damit ist gesagt, daß die ganze Veränderung hier in allen Punkten dem Begriff der *Entzündung* vollkommen entspricht, denn das Lipoid leitet durch seine schädlichen Eigenschaften die Veränderung ein, die Phagocytose des Lipoids und die zellige Exsudation ist die Antwort darauf und das Bindegewebe schließt die Heilung ab. Wir haben somit das Recht, von einem *Granulom* zu sprechen, und zwar von einem spezifischen obendrein, dessen Besonderheit durch die Art des schädlichen Stoffes gekennzeichnet ist. Es ist im Grunde genommen ganz gleich, ob die Schädigung eines Gewebes durch ein von Bakterien erzeugtes Gift verursacht ist oder durch einen chemischen Stoff nicht-

bakterieller Herkunft. Die Hauptsache ist vielmehr die, daß die schädliche Substanz und ihre Wirkung sich immer in gleicher, also spezifischer Weise wiederholt und an ihren besonderen Merkmalen erkennbar ist. Von diesem Standpunkt aus sind wir berechtigt, hier von einer *abakteriellen, spezifischen, chronischen Granulationsgeschwulst* ganz ebenso zu sprechen wie bei der Tuberkulose von einer *infektiösen, spezifischen, chronischen Granulationsgeschwulst*. Freilich sind wir noch weit davon entfernt, genau angeben zu können, welches eigentlich der schädliche Stoff ist, denn es stellen die in dem Lipoidgranulom zur Ablagerung gelangenden Lipoiden bisher nicht genau ergründete Gemische solcher dar, wozu noch kommt, daß die schädliche Substanz bloß in den Lipoiden gelöst sein könnte, ohne selbst ein Lipoid zu sein. So wie das Gewebe auf die Anwesenheit von Lepra- oder Rhinosklerombacillen mit dem Auftreten von Freßzellen antwortet, welche die schädlichen Spaltpilze in sich aufnehmen und damit zu den spezifischen Zellen dieser infektiösen Granulationsgeschwulst werden (die *Virchowsche Leprazelle* und die *Mikuliczschen Rhinoskleromzelle*), ganz ebenso sind es die *Lipoidzellen*, welche die schädlichen chemischen Stoffe beherbergen und dem Granulom seine Eigenart verleihen.

Besonderes Gewicht ist im Lipoidgranulom auf die schon erwähnten *Stadien* des ganzen Vorganges zu legen, das der Lipoidablagerung, das der entzündlichen Reaktion und das der bindegewebigen Heilung. Freilich greifen diese drei Stadien ineinander über und dies gibt ein oft sehr verworrenes Bild, in dem man sich ohne diese Vorstellung der Stadien nicht zurecht finden könnte. Auch beim Lesen des Schrifttums erweist es sich als sehr nützlich, diese verschiedenen Stadien im Auge zu behalten. Starkes Überwiegen der Lipoidzellen bedeutet ein *junges*, starkes Hervortreten von Bindegewebe, ein *altes* Stadium des Lipoidgranuloms. Ja, man muß in einem Fall ausgebreiteter Lipoidgranulomatose aus der Anwesenheit von Narbengewebe, selbst bei Abwesenheit von Lipoidzellen, gerade an dieser Stelle auf geheiltes Lipoidgranulom schließen. Diese Erkenntnis erweist sich auch bei der makroskopischen Betrachtung der Organe als außerordentlich nützlich, wobei das Durcheinander von gelben Stellen mit weißem Narbengewebe oder das Vorliegen von reinem, weißem Narbengewebe ohne gelbe Herde sonst sehr schwer verständlich bleiben kann.

Wir sind weit davon entfernt, angeben zu können, warum das Lipoid in einem bestimmten Fall dieses, in einem anderen Fall jenes *Organ* bei seiner Ablagerung *bevorzugt* und damit *verschiedene*, aber in ganz gleicher Weise sich immer wiederholende *Krankheitsbilder* hervorbringt. In dieser Hinsicht herrscht hier aber nicht mehr Unklarheit als bei den infektiösen Granulationsgeschwülsten. Da es sich beim Lipoidgranulom um Ablagerung von *Lipoidgemischen* handelt, so könnten Abweichungen im Mischungsverhältnis der verschiedenen Lipoiden zu verschiedenen

Krankheitsformen führen. Teilt doch *Epstein* mit, daß bei der *Handschen* Krankheit im Lipoidgemisch das Cholesterin, bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit die Phosphatide überwiegen. Freilich wäre es für einen chemischen Körper wie ein Lipoid ganz besonders lehrreich zu wissen, warum sie bestimmte Organe bevorzugt, in dem einen Fall Milz und Leber, in dem anderen die Knochen gerade der Kopfgegend sowie die Hypophysengegend und in einem dritten die Extremitätenknochen und die Lunge. Wir gelangen so vom Begriffe des *Lipoidgranuloms* zu dem der *Lipoidgranulomatose*, worunter nicht nur eine Ausbreitung in *allen* Geweben zu verstehen ist, sondern auch schon bloß in einer Anzahl von ihnen mit der schon erwähnten Bevorzugung bald der einen, bald der anderen. Diese Erscheinung sind wir ja von anderen, viel länger bekannten und ebenfalls auf der Ablagerung schädlicher, chemischer Stoffe beruhenden Krankheiten gewöhnt, so z. B. von der Gicht, bei der wir auch nicht anzugeben wissen, weshalb das harnsaure Natrium mit solcher Vorliebe nicht nur besonders den Gelenkknorpel, sondern gerade den des 1. Metatarsophalangealgelenkes in so auffallender Weise bevorzugt. Auch von der Kalkgicht läßt sich ähnliches sagen. Überhaupt gewinnen in neuerer Zeit die Krankheiten, welche auf der Ablagerung schädlicher, chemischer Stoffe beruhen, besondere Beachtung. Die *Lipoidgranulomatose* gehört ebenfalls zu ihnen. Welches aber die Quelle der zur Ablagerung gelangenden Lipide bei diesen Fällen ist, das kann auch nicht andeutungsweise berührt werden.

Vom praktischen und klinischen Standpunkte besteht der springende Punkt des *Lipoidgranuloms* in seiner *Fähigkeit infiltrativ auf die Umgebung überzugreifen*, wobei das *bodenständige Gewebe* durch Abbau *schwindet*, also zerstört wird. Es ist das hier nicht anders wie beim Syphilom oder Tuberkulom. So fanden sich in den *Lipoidgranulomknoten* des Herzens in unserem Fall 1 je nach der befallenen Schicht bald Bestandteile des Epikards, bald die des subepikardialen Fettgewebes, bald endlich die des Myokards im *Lipoidgranulom* liegend und schwindend. So wird auch das Fettmark von *Lipoidgranulom* ersetzt und ebenfalls im Falle 1 waren alle Lungenlappen nach Zerstörung durch das *Lipoidgranulom* so hochgradig narbig umgewandelt, wie man das nur bei den schwersten Fällen von Lungentuberkulose finden kann. Bei der *Handschen* Krankheit wieder wird der Schädelknochen so ausgedehnt zerstört, wie das selbst die Syphilis heutzutage kaum je zuwege bringt und selbst für ein osteoclastisches Carcinom wäre eine solche Zerstörung eine ansehnliche Leistung.

Wie im allgemeinen die infiltrative Ausbreitung und Gewebszerstörung der *Entzündung und der Geschwulst*, namentlich der bösartigen, gemeinsam sind, so hat auch in dem besonderen Fall des *Lipoidgranuloms* die Ansicht der Forscher von Anbeginn an bis zum heutigen Tage immer wieder zwischen der Ansicht, daß es sich um eine Geschwulst und der,

daß es sich um einen Entzündungsvorgang handelt, geschwankt. Die Ansicht, daß es sich um eine Geschwulst handelt, führt ja zu dem Namen „Xanthom“ und allerneuestens schließt sich auch *Albertini* gelegentlich der Darstellung des „Sehnenscheidenxanthoms“ im Handbuch von *Henke-Lubarsch* der Ansicht an, daß es sich um eine Geschwulst handelt und nicht um Entzündung. Doch hat es seit jeher und auch bis in die neuere Zeit nicht an Forschern gefehlt, die das „Xanthom“ als Entzündung auffaßten, und sogar als Granulom bezeichnet haben (*Bonhomme, Fleissig, Weil, Seyler, Marchand, Kirch, Anders, Spieß, Berti, Wustmann, Dunn, Mason* und *Woolston, Land* und *Häupl*). Am unverständlichsten erscheinen jene Forscher, welche das „Xanthom“ bald als Geschwulst und bald als Entzündung ansehen. Wir haben gelegentlich der vorliegenden Untersuchung die feste Überzeugung gewonnen, daß es ein „Xanthom“ im Sinne einer Geschwulst überhaupt nicht gibt, und daß daher dieser Name fallen gelassen werden muß. Darum schlagen wir vor, dem Begriff der Entzündung entsprechend von *Lipoidgranulom* statt von „Xanthom“ zu sprechen. Schon die Fähigkeit, narbig auszuheilen, spricht für unsere Auffassung.

Das Grundsätzliche dieser ganzen Meinungsverschiedenheit spitzt sich auf die *Auffassung der Lipoidzellen* zu. Wer hier an Geschwulst denkt und dementsprechend von „Xanthom“ spricht, der sieht die Lipoidzelle als die spezifische *Geschwulstzelle* an und nennt sie „Xanthomzelle“. Ist diese wirklich eine Geschwulstzelle, so müßte sie nur aus Teilung älterer „Xanthomzellen“ hervorgehen. *Das ist aber durchaus nicht der Fall*, vielmehr entstehen die Lipoidzellen immer wieder aus beweglich gewordenen Freßzellen des bodenständigen Mesenchyms oder sie werden gar wie Exsudatzellen mit dem Blut von außen zugeführt und werden erst zu Lipoidzellen, wenn sie sich mit Lipoid beladen.

Damit fällt aber der Begriff der Geschwulstzelle und die Auffassung als Geschwulst überhaupt. Die Haltlosigkeit der Auffassung der „Xanthomzelle“ als Geschwulstzelle geht auch aus folgendem hervor. Findet sich eine solche Zelle in einem wie eine Geschwulst aussehenden Knoten („Xanthom“), so wird sie „Xanthomzelle“ genannt, findet sie sich aber im Bereich einer chronischen eiterigen Entzündung, so heißt sie „*Pseudoxanthomzelle*“, ohne daß irgend jemand ein morphologisches Kennzeichen angeben könnte, wonach man eine „Xanthomzelle“ von einer „Pseudoxanthomzelle“ unterscheiden könnte. Sie sind aber nicht nur *morphologisch* gleich, sondern auch *nach der Herkunft dasselbe*, nämlich beide Male mit Lipoid beladene Phagocyten. Für die „Pseudoxanthomzelle“ bei chronischer eiteriger Entzündung wird niemand diese Auffassung in Abrede stellen; was aber für die „Pseudoxanthomzelle“ recht ist, ist auch für die „Xanthomzelle“ billig; sie ist keine Geschwulstzelle, sondern ein Phagocyt, und das Xanthom keine Geschwulst, sondern ein Granulom. Damit sei nicht geaugnet, daß Lipoidablagerung, sogar in großen Massen,

in echten Geschwülsten vorkommt, vielmehr kennen wir einwandfrei epitheliale Geschwülste, deren Geschwulstzellen nicht zufolge eines degenerativen Vorganges, sondern in ganz spezifischer Weise massenhaft Lipoid führen, so das sog. Hypernephrom, eine bestimmte Art von Prostata- und Magencarcinom, das Carcinoid der Appendix usw. Ähnliches mag auch bei Geschwülsten der Binde substanzreihe, also auch beim Sarkom vorkommen. Aber dieses dann ein Xanthosarkom zu nennen, geht nicht an, denn das hieße, die phagocytäre Lipoidzelle hätte Sarkomcharakter angenommen; vielmehr müßte auch hier das Wort „Xanthom“ aus dem Spiele bleiben, und man müßte wie von lipoidreichen Carcinomen auch von lipoidreichen Sarkomen und anderen Geschwülsten sprechen.

In diesem Sinne verdient ganz besondere Beachtung ein von *Dietrich* beschriebener Fall, den wir als Vertreter einer Gruppe ähnlich liegender Fälle herausgreifen und über dessen *Zugehörigkeit zur allgemeinen Lipoidgranulomatose* einige Bemerkungen anknüpfen wollen, denn gerade bei diesem Fall, den *Dietrich* selbst als Sarkom auffaßt, tritt die große Schwierigkeit klar zutage, solche lipoidführende „Geschwülste“ gegen die nicht blastomatösen, mit Entzündungserscheinungen einhergehenden, herdförmigen Lipoidablagerungen abzugrenzen. Bei der 29jährigen Patientin *Dietrichs* bestand seit mindestens 4 Jahren der durch Lipoidgranulomassen bedingte, hochgradige Exophthalmus. *Dietrich* spricht vom Fibrosarkom mit der Besonderheit, Neutralfette und Cholesterinnester zu speichern. Dabei soll der Primärsitz das retroperitoneale Bindegewebe sein, während die knotenförmige Aussaat der Pleura, des Perikards und Peritoneums, des Herzmuskels und des Mediastinums als Metastasen gedeutet wurde. In der Tat wurde der Gedanke einer bösartigen Neubildung durch das infiltrative Wachstum in der Niere, vom Hilus aus in die Lunge und Leber sehr nahe gelegt, ebenso durch das Wachstum in der Wand von Venen und Durasinus mit Geschwulstthromben, Umscheidung der Hypophyse und Verdrängung derselben aus der Sella. Ein Blick auf die Aussaat des Herzbeutels in seiner Abbildung genügt, um gleich im ersten Augenblick den Eindruck einer Geschwulstaussaat zu erregen. Es fragt sich aber, ob wir bei näherer Betrachtung des Sachverhaltes bei dieser Meinung auch bleiben können. Die Schwierigkeit liegt wiederum darin, Entzündung und bösartige Geschwulst voneinander zu unterscheiden, denn beide haben ein infiltratives und zerstörendes, ersetzendes Wachstum. Nichts in der mikroskopischen Beschreibung *Dietrichs* findet sich, was nicht auch in den entzündlichen Lipoidgranulomen enthalten zu sein pflegt. *Dietrich* selbst spricht von Fibroblasten, Bindegewebszellen und -fasern, chronisch entzündlichen Infiltratzellen verschiedener Art und von Schaumzellen. Ganz genau so aber ist es auch in den entzündlichen Lipoidgranulomen. Von „Sarkomzellen“ aber spricht *Dietrich* selbst in seinem Befund *nirgends*. Wenn er aber trotzdem an Sarkom denkt, so dürfte es wohl der zwingende Eindruck von Metastasenbildung in seinem Fall sein. In der Tat ist die ungeheure Ausdehnung der Veränderung und des Befallenseins vieler Organe ein Umstand, der zunächst gegen die entzündliche Natur dieser Krankheit zu sprechen scheint. Wenn wir aber einmal den Gedanken fassen, daß auch dieser Fall nicht zu den Geschwülsten, sondern zu den entzündlichen Lipoidgranulomen gehören könnte, so hat die massenhafte knötchenförmige Aussaat an den drei serösen Häuten mit mäßigen Ergüssen auch nichts mehr Befremdendes an sich, denn es wäre dies bloß eine seröse Form der lipoidgranulomatösen Entzündung, genau in der gleichen Art, wie wir sie, gleichfalls mit Ergüssen einhergehend, auch von den infektiösen Granulationsgeschwülsten her kennen. Steht doch selbst der erfahrene pathologische Anatom

hie und da einmal angesichts einer Bauchfellaussaat ganz ebenso vor der Frage, ob es sich um tuberkulöse oder krebssige Entzündung handelt und muß die Entscheidung erst dem Mikroskop überlassen. Der erst jüngst von *Herzenberg* und *Fabius-Gordon* beschriebene Fall von „xanthomatöser Perikarditis und Pleuritis“ hat sich sekundär bei Lymphgefäßkrebs der Serosa entwickelt. Kann man auch im Fall *Dietrichs* nicht von *Handscher* Krankheit sprechen, von deren kardinalen Symptomen nur der Exophthalmus bestand, so muß es immerhin sehr auffallen, daß auch in diesem so ganz anders gearteten Falle die *Handsche* Lokalisation um die Hypophyse und in der Orbita sich wiederholt, wenn auch nicht in Form von in die Orbita sich vorwölbenden Knochengeschwülsten. So zeigt es sich, daß die verschiedenen Typen der lipoidgranulomatösen Lokalisation Übergänge ineinander aufweisen.

Was nun die Einzelheiten der *drei Bestandteile: Lipoidzellen, Exsudatzellen* und *Bindegewebe* betrifft, so ist über die *Lipoidzellen* zu sagen, daß sie in unserem Material ebenso wie im Schrifttum meist als einkernige Zellen, nicht selten aber auch als mehrkernige Lipoidriesenzellen mit zentralem Kernhaufen (Lunge) und Zellen mit schaumigem Leib erscheinen, in dessen Lücken das Lipoid liegt. Der Chromatingehalt der Kerne ist wechselnd. Manche Lipoidzellen haben kein schaumiges Protoplasma, sondern im Protoplasma nur eine große Höhle (Lunge); vielleicht ist das ein Kunstprodukt durch Zerstörung der zarten Schaumstruktur. Die Lipoidzellen sind groß, haben eine scharfe Begrenzung und, wenn sie einzeln liegen, eine rundliche Gestalt. Nur wenn sie in dichter Masse beisammen liegen, platten sie sich zu vieleckigen Gestalten ab und können dann unter Schwund der Zellgrenzen zu einheitlichen, wabigen Massen verschmelzen, wobei auch die Kerne zu schwinden beginnen. In dieser Weise bilden sich die Lipoidzellen zurück. Das Lipoid in den Zellen ist zum Teil einfach, zum Teil doppeltbrechend und färbt sich mit Sudan positiv, mit Nilblausulphat bald rosa, bald violett, bald blau, nach *Smith-Dietrich* bläulich oder schwärzlichblau. Es gibt auch sudanrote Lipoidzellen ohne Doppelbrechung, die mit Nilblausulfat blau erscheinen. Namentlich nach längerem Verweilen in Formalin treten bei der Nilblausulfat- und *Smith-Dietrich*-Färbung Cholesterinkrystalle in Massen auf, wobei sie auch in den Lipoidzellen selbst liegen.

Was die *Exsudatzellen* betrifft, so kommen hier fast nur einkernige Formen vor. Stellenweise liegen sie bereits in dichtgedrängten Massen, während Lipoidzellen schon fehlen und an anderen Stellen fehlen auch schon die Exsudatzellen vollständig. Unter den Exsudatzellen finden sich solche mit lichtem Kern und dunklem, scharf begrenztem Protoplasma, ferner typische Lymphocyten, dann grob-eosinophil gekörnte, kugelige Zellen, stellenweise in erstaunlicher Menge mobil gewordene Histiocyten ohne Übergänge zu Lipoidzellen (Lunge) und oft sehr viele Plasmazellen. Niemals enthält der Exsudatzellkern Lipoid.

Der dritte Bestandteil, das *Bindegewebe*, schwankt von seinen ersten, zarten Anfängen mit jungen Bindegewebszellen bis zu derbfaserigem,

schrumpfendem Narbengewebe und ist mit Blutcapillaren versehen, welche im jungen Stadium reichlich, im späteren sehr spärlich sind, während sie in der dichten Masse der Lipoidzellen noch vollständig fehlen können. Die Bindegewebszellen enthalten, selbst wenn sie schon alt und klein sind, sehr häufig grobe Lipoidkörnchen, welche in Sudan und *Smith-Dietrich* positiv, in Nilblausulphat stets blau, aber nicht doppeltbrechend sind. Nach längerem Verweilen in Formalin enthalten die Bindegewebszellen doppeltbrechende grobe Körnchen. Nach Alkohol-extraktion verbleiben im Protoplasma der Bindegewebszellen nicht selten braunpigmentierte Körnchen. Vermutlich rührt der Fettgehalt der Bindegewebszellen hier von zerfallenen Lipoidzellen her, wobei die Lipide nicht nur frei, sondern auch zerlegt werden, denn das Lipoid in der Bindegewebszelle ist anders als in den Lipoidzellen. Der Umstand, daß in der Umgebung eines Lipoidgranulomknotens, somit *außerhalb* desselben, die spindligen *fixen* Bindegewebszellen, die ja als ausdifferenzierte Zellen biologisch etwas anderes sind als die spezifischen, phagocytierenden Lipoidzellen, im Gegensatz zu diesen nicht ein Gemisch von Cholesterinestern und Neutralfetten, sondern ausschließlich diese speichern, zeigt, daß nicht nur im Lipoidgranulomknoten, sondern auch in seiner Umgebung Fettstoffe in der Gewebsflüssigkeit gelöst sich finden und daß bei ihrer Speicherung in verschiedenen Zellarten eine bestimmte Auswahl bei der Aufnahme in den Zelleib obwaltet. Aber nicht nur Fettstoffe, sondern auch die sie färbenden lipochromen Farbstoffe scheinen in der Gewebsflüssigkeit gelöst vorzukommen, wie man daraus ersieht, daß *Engmann* und *Weiß* nach Verschwinden von Lipoidgranulomknoten der Haut unter Insulinbehandlung bei Diabetes noch 2 Monate lang einen braunen Pigmentfleck am gleichen Orte beobachten konnten.

Durch die eigenen anatomischen Untersuchungen wurden auch einige *klinische Fragen* angeregt. Die Herren Professoren *Pappenheim* und *Müller-Deham* sowie die Herren Primärärzte Dr. *Piringer* und Dr. *Arnstein* hatten die Güte, mir zu gestatten, das sehr große Krankmaterial ihrer Abteilungen zu benützen, wofür ich ihnen hier meinen besten Dank sage. So konnten im gesamten 1513 Fälle auf die Anwesenheit von *Lipoidgranulom der Augenlider* untersucht werden. Es fanden sich 35 positive Fälle = 2,3%. Doch waren darunter 26 Frauen = 2,9%, gegen bloß 9 Männer = 1,5%. Die positiven Fälle standen im Alter von 48 bis 85 Jahren und nur 2 Diabetiker waren darunter. Es ist vielleicht von Interesse, daß unter 384 Fällen der Tuberkulosenabteilung des Herrn Primarius *Arnstein*, die naturgemäß verhältnismäßig viele jüngere Individuen beherbergt, bloß 2 positive Fälle sich fanden, was bloß 0,5% ausmacht. Ob das nicht für die Tuberkulose als solche von Bedeutung ist, kann nicht sicher entschieden werden.

Ferner verdanke ich dem Herrn Prof. *Müller-Deham* die Erlaubnis,

auf seiner Abteilung chemische Blutuntersuchungen vorzunehmen, in die mich sein Oberarzt Herr Dr. *Lasch* unter vielfacher Beihilfe eingeführt hat, wofür beiden Herren hier der beste Dank ausgesprochen werden soll. Bei Fällen mit Lipoidgranulom der Augenlider würde das *Gesamtcholesterin im Blute* bestimmt. Während die normalen Zahlen bei der benützten Methode *Autenrieth-Funk* 140—160 mg-% betragen, ergab sich in unserem Material 8mal eine Hypercholesterinämie von 190 bis 265 mg-%, 2mal normale Werte von 150 und 160 mg-% und 4mal die unternormalen Werte von 102—122 mg-%. In einem Falle dieser letzten Gruppe ergab sich die Gelegenheit, die Untersuchung am Leichenblut zu wiederholen, und das Ergebnis war 104 gegen 102 mg-% im Leben, also ein gleiches Ergebnis. Dieses Verhalten zeigt, daß die Ergebnisse am Leichenblut gut verwertbar sind, darum sei auch mitgeteilt, daß unter 11 im Seziersaal vorgekommenen Fällen von Lipoidgranulom der Augenlider 4mal die Cholesterinbestimmung am Leichenblut vorgenommen wurde, darunter war ein Diabetiker mit Hypercholesterinämie von 200 mg-%, 3 Fälle mit Hypocholesterinämie und zwar mit 104, 100 und einer sogar mit bloß 95 mg-%. Dieser ist oben als Fall 1 beschrieben und hatte ausgebreitetes Lipoidgranulom im Skelet und in den Eingeweiden.

Zusammenfassung.

Die örtliche Ablagerung von Gemischen einfach- und doppeltbrechender Lipoide führt zu Ausbildung eines wohl charakterisierten Granuloms, dessen spezifische Zelle die Lipoidzelle ist. Die Heilung erfolgt mit Zurücklassung von schwierigen Narben. Es handelt sich somit um ein nicht infektiöses, durch chemische Stoffe verursachtes, abakterielles Granulom, für das der Name Lipoidgranulom vorgeschlagen wird. Der bisherige Name Xanthom wird aus vielen Gründen verworfen. Kommt das Lipoidgranulom in großer Ausbreitung im Körper vor, so muß man von Lipoidgranulomatose sprechen.

Aus den sehr vielfältigen, bisher bekannt gewordenen Bildern der Lipoidgranulomatose ist es bisher gelungen, 2 wohl charakterisierte Krankheitsbilder herauszuschälen, 1. die unbedingt tödliche *Niemann-Picksche* Krankheit des früheren Kindesalters mit besonderer Bevorzugung von Milz und Leber, 2. die unter den unrichtigen Namen *Christians* Syndrom gehende *Handsche* Krankheit, deren spezifische Symptomentrias davon abzuleiten ist, daß hier das Lipoidgranulom die Schädelknochen befällt, sie osteoklastisch zerstört, in die Orbita einbricht und auch auf die Hypophyse und ihre Umgebung übergreift. Da die *Handsche* Krankheit, obwohl durchaus nicht selten, sehr wenig bekannt ist, wird von ihr unter Anführung des gesamten bisherigen Schrifttums eine Gesamtdarstellung entworfen.

Mit diesen 2 Krankheitsbildern ist die Lipoidgranulomatose gewiß nicht erschöpft. Es wurden daher 2 eigene Fälle beschrieben, bei denen

klinisch außer Lipoidgranulom der Augenlider nichts auffiel, bei denen jedoch anatomisch sehr ausgebreitetes Lipoidgranulom im Skelet und in einem von ihnen überdies auch noch in den Eingeweiden, vor allem in den Lungen, aber auch im Herzen und unbedeutend auch in der Leber zu finden war. Die Milz war unverändert.

In einem der Fälle waren die Knochenveränderungen von osteoplastischem Charakter, wie sie bisher noch niemals beschrieben worden sind. Der sklerosierend-fibröse Charakter der die gesamte Lunge betreffenden Veränderung im gleichen Falle wurde durch Hypertrophie und schließlich Insuffizienz des rechten Herzens zur Todesursache wie in manchem der Fälle *Handscher Krankheit*.

Schrifttum.

1. Handsche Krankheit.

Abrikossoff, A. u. H. Herzenberg: Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien. *Virchows Arch.* **274**, 146 (1929). — *Alberti*: Zit. von *Schüller*. — *Christian, H. A.*: Defects in membranous bones, exophthalmos, and diabetes insipidus. *Contrib. med. and biol. res., N. Y. Hoeber* **1**, 390 (1919). — *Danzer, B. S.*: Defects in the membranous bones, diabetes insipidus, and exophthalmos. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 480 (1926, April). — *Griffith, J. P. C.*: Xanthoma tuberosum with early jaundice and diabetes insipidus. *Arch. of Pediatr.* **39**, 297 (1922, Mai). — *Grosch, L. C. u. J. L. Stifel*: Defects in membranous bones, diabetes insipidus, and exophthalmos with a report of a case. *Arch. int. Med.* **31**, 76 (1923, Jan.). — *Hand, A.*: Defects of membranous bones and polyuria in Childhood-Is it dyspituitarism? *Amer. J. med. Sci.* **162**, 509 (1921). (Der im Jahre 1891 von ihm beschriebene Fall „Polyuria and Tuberculosis“ wörtlich angeführt.) — *Hausman, L. u. W. Bromberg*: Diabetic Exophthalmic Dysostosis. *Arch. of Neur.* **21**, 1402 (1929). *Herzenberg, H.*: Die Skeletform der *Niemann-Pickschen Krankheit*. *Virchows Arch.* **269**, 614 (1928). — *Hochstetter, F.*: Beitrag zur Klinik der multiplen Blutdrüsenklerose. *Med. Klin.* **21**, 647 (1922). — *Stowe, W. R.*: Case of diabetes insipidus associated with defects in skull. *Med. J. Austr. (Suppl. 5)* **144**, 10 (1927, Sept.). (Zitiert in dem Literaturverzeichnis bei *Rowland*, uns unzugänglich.) — *Thompson, C. Q., J. J. Keegan u. A. D. Dunn*: Defets of membranous bones exophthalmus and diabetes insipidus. *Arch. int. Med.* **36**, 650 (1925, Nov.). — *Veit, B.*: Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. *Frankf. Z. Path.* **28**, 1 (1922). — *Weidman, F. D. u. W. Freeman*: Xanthoma tuberosum: Two necropsies disclosing lesions of central nervous system and other tissues. *Arch. f. Dermat.* **9**, 149 (1924, Febr.).

Im übrigen sei auf das Literaturverzeichnis von *Rowland* verwiesen. Von den bei ihm zitierten Arbeiten sind hier bloß die allerwichtigsten genannt, im übrigen haben im voranstehenden Verzeichnis nur solche Fälle Platz gefunden, welche bei *Rowland* nicht zitiert sind.

2. Sonstiges Schrifttum.

Albertini, A. v.: Henke-Lubarschs Handbuch, Bd. 9, S. 557. — *Arning, G. u. A. Lippmann*: Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. *Z. klin. Med.* **89**, 107 (1920). — *Arzt, L.*: Beitrag zur Xanthom- (Xanthomatosis-) Frage. *Arch. f. Dermat. Orig.* **126**, 809 (1918–19). — *Baar*: Xanthomatose ohne Hyperchole-

sterinämie. Ges. inn. Med. u. Kind. Ref. Wien. med. Wschr. **74**, 8 (1925). — *Bloom, W.*: Splenomegalie (Type Gaucher) and Lipoid Histiocytosis (Type *Niemann*). Amer. J. Path. **1**, 595 (1925). — *Boeminghaus, H.*: Über den Wert der Nilblau-methode für die Darstellung der Fettsubstanzen und den Einfluß einer langen Formalinfixierung auf den Ausfall der Färbung. Beitr. path. Anat. **67**, 533 (1920). *Kay, T. W.*: Acquired hydrocephalus with Atrophic bone changes, exophthalmus and Polyuria. Pennsylvania med. J. **9**, 520 (1905—06). — *Kyrklund, R.*: Beitrag zu einem seltenen Symptomkomplex (Schädelerweichungen, Exophthalmus, Dystrophia adiposo-genitalis, Diabetes insipidus). Z. Kinderheilk. **46**, 56 (1926). — *Lubarsch, O.*: Bemerkungen zu der Arbeit *H. Herzenbergs* über die Skeletform der *Niemann-Pick*sehen Krankheit. Virchows Arch. **269**, 823 (1928). — *Pick, L.*: Einige Bemerkungen zu der Arbeit von *Abrikossoff* und *Herzenberg* — zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselerkrankungen. Virchows Arch. **274**, 146 (1929). — *Rowland, R. S.*: Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system. Arch. int. Med. **42**, 611 (1928, Nov.). — *Christians* Syndrome and the Lipoid Cell Hyperplasias of the Reticulo-endothelial System. Arch. int. Med. **2**, 12, 1277 (1929). — *Schüller, A.*: Über ein eigenartiges Syndrom von Dyspituitarismus. Wien. med. Wschr. **71**, 510 (1921). — Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 12 (1915—16). — Dysostosis Hypophysaria. Brit. J. Rad. April 1926, 1561. — *Schüller, A.* u. *H. Chiari*: Ein Fall von Xanthomatose. Wien. klin. Wschr. 30. Jan. 1930, Nr 5. — *Schüller, A., H. Chiari* u. *E. Epstein*: Sitzg. Wien. Dermat. Ges. 10. April 1930. — *Schulz, A., F. Werbter* u. *H. Puhl*: Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates). Virchows Arch. **252**, 519 (1924).

Brahm, B. u. *L. Pick*: Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus *Niemann-Pick*. Klin. Wschr. **50**, 2367 (1927). — *Broß, K.*: Beiträge zur Kenntnis der generalisierten Xanthomatose. Virchows Arch. **227**, 145 (1920). — *Chalatoz, S. S.*: Über Myelinose und Xanthomatose. Virchows Arch. **217**, 351 (1914). — Anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels, 1922. — Experimentelle Cholesterinsteatose. Virchows Arch. **272**, 692 (1929). — *Chvostek, F.*: Xanthelasma und Ikterus. Z. klin. Med. **73**, 479 (1911). — *Dietrich, A.*: Über ein Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung und über eine Vena cava super. sinistra bei dem gleichen Fall. Virchows Arch. **212**, 119 (1913). — *Engman, M. F.* u. *R. S. Weiß*: Xanthom Diabeticorum treated with Insulin. Arch. f. Dermat. **8**, 625 (1923). — *Epstein, E.*: Beitrag zur Chemie der *Gaucherschen* Krankheit. Virchows Arch. **253**, 157 (1924). — *Gerstl, P.*: Rachitischer Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher bei einer Frühgeburt. Arch. Kinderheilk. **69**, 365 (1921). — *Hamperl, H.*: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Morbus Gaucher im Säuglingsalter. Virchows Arch. **271**, 147 (1929). — *Herzenberg, H.* u. *I. Fafius-Gordon*: Über die xanthomatöse (Cholesterin) Perikarditis. Zbl. Path. **46**, Nr 4. — *Knox, G. H. M., W. H. Wahl* u. *H. C. Schmeisser*: Gauchers Disease: A Report of Two Cases in Infants. Bull. Hopkins Hosp. **27** (1916). — *Lubarsch, O.*: Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wschr. **44**, 484 (1918). — *Henke-Lubarsch* I, Bd. 2, S. 676. — *Mandelbaum, F. S.* u. *H. Downey*: The Cases of Gauchers Disease reported by Drs. *Knox, Wahl* and *Schmeisser*. Bull. Hopkins Hosp. **27**, 109 (1916). — *Merrill, A. S.*: Case of Xanthoma Showing Multiple Bone Lesions. Amer. J. Roentgenol. **7**, 480 (1926). — *Mook, W. H.* u. *R. S. Weiß*: Xanthoma and Hypercholesterinaemia. Arch. f. Dermat. **8**, 19 (1923). — *Niemann, A.*: Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jb. Kinderheilk. **79**, 1 (1914). — *Oppenheim, B. S.* u. *A. M. Fishberg*: Lipemia and Reticulo-Endothelial Apparatus. Arch. int. Med. **36**, 667 (1925). — *Pick, L.*: Die Histo- und Pathogenese des Morbus Gaucher, seine histio- und pathogenetische Abgrenzung von ähnlichen Krankheitszuständen, insbesondere der lipoidzelligen

Splenohepatomegalie (Typus *Niemann*). Med. Klin. **20**, 1526 (1924). — Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926). — Die Skeletform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher. Jena: Fischer 1927. — Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie. Verh. Ges. Verdgskrkh. 8. Sept. **1928**, 14. — *Pick, L.* u. *M. Bielschowsky*: Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus *Niemann-Pick*) und amaurotische Idiotie. Klin. Wschr. **6**, 1631 (1927). — *Pinkus, F.* u. *L. Pick*: Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wschr. **34**, 1426 (1908). — *Pringsheim, J.*: Darstellung und chemische Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. Biochem. Z. **15** (1909). — *Pusey, W. A.* u. *O. P. Johnstone*: A Case of Xanthoma Diabeticorum and Lipoma Multiplex and a Case of Xanthoma Approaching the Diabetic Type with Diabetes Insipidus. J. cut. Dis. **26**, 552 (1908). — *Reber, M.*: Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **105**, 276 (1924). — *Rosenthal, F.* u. *R. Braunish*: Xanthomatose und Hypercholesterinämie. Z. klin. Med. **92**, 429 (1921). — *Rusca, C. L.*: Sul morbo di Gaucher. Haematologica (Palermo) **2**, 441 (1921). — *Siegmund*: Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. Verh. dtsch. path. Ges. **18**, 59 (1921). — *Spillmann* u. *Wartin*: Contribution à l'étude du xanthome papuleux généralisé. Ann. de Dermat. **48** (1921). — *Turner, A. L.*, *J. Davidson* u. *A. C. White*: Xanthomatosis: Some Aspects of its Blood Chemistry and Pathology. Edinburgh med. J. **32**, 153 (1925). — *Weber, F. P.*: Cutaneous Xanthoma and „Xanthomatosis“ of other Parts of the Body-Pituitary Xanthomatosis, Xanthomyelomata of Tendon Sheaths and the Cholesterin Diathesis. Brit. J. Dermat. **36**, 335 (1924). — *Weber, F. P.* u. *Schmidt*: A Case of Diabetes Insipidus with a Peculiar Necropsy Finding in the Posterior Lobe of the Pituitary Body. Amer. J. med. Sci. **152**, 892 (1916).

In der eben erschienenen ersten Nummer des 50. Bandes des Pathologischen Zentralblattes findet sich S. 44 das Referat eines von *Henschen* beschriebenen Falles von „Christian syndrom“ beim 3 jährigen Mädchen. Beginnt mit Ekzem, dann Auftreibungen der Tibia, der Rippen und des Beckens, Zahnausfall, Polydipsie. „Xanthomatöse“ Umwandlung des Knochenmarkes, des retroperitonäalen Fettgewebes und des lockeren Bindegewebes überall im Körper. Großzellige Hyperplasie der Milz und Lymphknoten mit sehr wenig Lipoid. Leichte Leberzirrhose.

(Aus der pathologischen Abteilung des Karolinischen Instituts zu Stockholm
[Vorstand: Professor *F. Henschen*].)

Fall einer systemartigen Retikulumzellhyperplasie im lymphatischen Apparat nebst Fett- und Kalkstoff- wechselstörung bei chronischer Nephritis.

Von
Kjell Lauritzen.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. August 1930.)

Ende des Jahres 1929 wurde hier ein Fall von chronischer Nephritis mit unter anderen gewissen Veränderungen im retikulo-endothelialen Apparat obduziert. Da der Fall als beleuchtend für den Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörung und retikulo-endothelialer Reaktion angesehen werden kann, wird er hiermit als ein Beitrag zur Kasuistik dieses noch unaufgeklärten Gebietes zur Kenntnis gebracht.

63jähriger Zimmermann (Journal-Nr. 1530/1929, St. Eriks Krankenhaus).

Vorgeschichte: Früher stets gesund mit Ausnahme eines 1890 erworbenen Schankers unsicherer Natur. Vom 1. 6. bis 7. 8. 1924 im Krankenhause wegen Magenbeschwerden unter der Diagnose „Nephrosklerosis“ gepflegt. Rest-N: 67 mg-%; Blutdruck: 160/90 mm Hg. Leber und Milz nicht tastbar. — Nach der Entlassung Schmerzen im linken Bein, deswegen Neuaufnahme am 31. 10. 24. Diagnose: „Neuralgia ischiadica sin. + Albuminuria“. 19. 1. 25 gebessert entlassen.

28. 8. 25 erneute Krankenhausaufnahme. Befund: Leber und Milz nicht tastbar. Am linken Bein leicht atrophische Muskulatur. Empfindlichkeit längs des N. ischiadicus. Lasègue pos. Reflexe o. B. Harn: Heller pos., im Sediment reichlich rote Blutkörperchen. — Während des Krankenhausaufenthalts bis zum 11. 4. 29 stets leichte Albuminurie, spezifisches Gewicht: 1,010—1,021, im Sediment rote Blutkörperchen und Zylinder. Reststickstoff von 128 auf 33 mg-% sinkend. Blutdruck ziemlich beständig um 150/80 mm Hg. — 7. 10. 25 war der linke Kniescheibenreflex lebhafter, der linke Achillessehnenreflex dagegen deutlich schwächer als der rechte. Allmählich Schwäche der Patellar- und Achillessehnenreflexe unter zunehmender leichter Atrophie der Wadenmuskulatur. In letzter Zeit eine gewisse Herabsetzung des Schmerzgefühls und der tiefen Sensibilität im linken Bein bemerkbar, aber keine Ataxie. Nervensystem sonst o. B. Lumbalpunktion: Pandy ganz schwach +. Wa.R. in Blut und Lumbalflüssigkeit —. Im Jahre 1927 bekam Patient am Rücken ein klinisch für tuberkulös gehaltenes Geschwür mit schlaffen Granulationen und unterminierten Rändern. Die Wunde wurde ausgeschnitten und heilte unter Eiterung nach einigen Wochen. Pathologisch-anatomische Untersuchung (*F. Henschen*): „Chronische entzündliche Veränderungen mit Nekrose.

Verstreut Riesenzellen, wahrscheinlich von Fremdkörpertypus. Keine Anhaltspunkte für Tuberkulose.“ — Blut: leichte Sekundäranämie und etwas niedrige Leukocytenanzahl (4000—5000 pro cmm). Differentialrechnung den 13. 1. 28:

	Im 1. Tropfen	4. Tropfen
Neutrophile . . .	25,6 ⁰ / ₀	75,0 ⁰ / ₀
Eosinophile . . .	2,4 ⁰ / ₀	5,6 ⁰ / ₀
Basophile	0,8 ⁰ / ₀	0 ⁰ / ₀
Lymphocyten . . .	28,0 ⁰ / ₀	8,8 ⁰ / ₀
Monocyten	43,2 ⁰ / ₀ (!)	13,6 ⁰ / ₀

Bezüglich des Monocytenwertes im 1. Tropfen ist im Journal bemerkt, daß der Wert wahrscheinlich zu *niedrig* ist, da eine Reihe kleinerer Monocytenformen als Lymphocyten gerechnet worden sein dürften.

Nach seiner Entlassung war Patient in einer Altersversorgungsanstalt. Dort hatte er nahezu immer Kopfschmerzen, war matt und magerte stark ab. Mitunter Erbrechen. Sehr schwach in den Beinen, etwas Schmerzen in den Füßen, aber keine lanzinierenden Schmerzen. Den 2. 12. 29 wurde er wieder in das Krankenhaus St. Erik aufgenommen.

Aufnahmebefund: Äußerst magerer Mann. Hautfarbe besonders im Gesicht auffallend pigmentiert; leichte Atemnot. Foetor ex ore, doch ohne Harngeruch. Keine Ödeme. Keine Sekundärwelle. Keine Muskelzuckungen. *Herz und Lungen:* o. B. Blutdruck: 160/90 mm Hg. *Bauch:* aufgetrieben, schwer tastbar. Keine Empfindlichkeit. *Leber* 1—2 Finger unterhalb des Rippenbogens tastbar. *Reflexe:* Pupillen klein, reagieren auf Licht. Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen. Babinski beiderseits negativ. *Augenhintergründe:* o. B. *Harn:* Sauer, spezifisches Gewicht: 1,013. Heller: Spuren. Keine reduzierende Substanz. Sediment: Einige rote Blutkörperchen und körnige Zylinder. *S. R.:* 1 Stunde: 32 mm, 2 Stunden: 65 mm. — 4. 12. Rest-N: 75 mg-%. 5. 12. Blut: Hämoglobin: 100%; rote Blutkörperchen: 4,74 Mill.; weiße: 4500. Wa.R.: negativ. Wasserprobe: Nachtharn: 1900 g; spezifisches Gewicht: 1,013. Nach 4 Stunden 540 g. Spezifisches Gewicht zwischen 1,005 und 1,018.

Abnahme der Hammengen allmählich von etwa 1000 ccm auf etwa 300 ccm in den letzten Tagen. Heller die ganze Zeit positiv (ungefähr 0,1%₀). Niederschlag enthielt in mäßiger Anzahl rote und weiße Blutkörperchen, vereinzelte hyaline und körnige Zylinder. Patient lag afebril außer während der letzten Tage, wo die Temperatur auf 38,5 stieg. 14. 12. Rest-N: 85 mg-%. 17. 12. Tod.

Klinische Diagnose: Nephritis chronica cum uraemia + Patellarareflexie (Polyneuritis? Rückenmarkskrankheit?).

Sektion: 19. 12. (*F. Henschen*). Der Kürze wegen sollen nur diejenigen Befunde ausführlich beschrieben werden, welche für die Eigenart des Falles besonders beleuchtend sind. Im übrigen sei auf die ausführliche pathologisch-anatomische Diagnose verwiesen, die bei der Sektion gestellt wurde:

Cardio-arteriosclerosis + Cicatrices myocardi (Herzgewicht: 340 g) + *Adhaesiones pleurarum + Pneumoniae chron. indurat. multiplic. lob. inf. bilat. + Pneumoniae recent. sin. + Hyperplasia chronica lienis + Glomerulonephritis chron. + Tracheobronchitis purulenta + Polyposis ventriculi + Cicatrices curvaturae minoris ventriculi + Atrophia pancreatis* (Gewicht: 75 g) + *Hyperplasia et chalicosis lymphogland. mediast. et portae hepatis et periaortic.*

(Infolge eines Mißverständnisses wurde das Rückenmark nicht untersucht.)
Todesursache: Glomerulonephritis chronica.

Milz: vergrößert (Gewicht 400 g). Serosa überall glatt, spiegelnd und durchsichtig. Keine Kapselverdickungen. Konsistenz ziemlich fest. Schnittfläche fest, von graubraunroter Farbe, mit deutlich hervortretendem Trabekelnetzwerk. Knötchen nicht vergrößert.

Lymphknoten: Lphgl. cervicales durchwegs etwas vergrößert, bis daumenendgroß. Konsistenz fest. Auf der Schnittfläche teils härtere gelbweiße, teils graurote, mehr markige Abschnitte.

Rund um die Luftröhrenteilung große Paketen bis walnußgroßer Lymphknoten. Die meisten steinhart, eine kleinere Anzahl wie die Halslymphknoten, nicht miteinander verwachsen.

Längs der Aorta und an der Leberpforte Gruppen von etwa walnußgroßen Knoten, teilweise ganz verkalkt, teilweise mit abwechselnd verkalkten, sklerotischen und markigen Teilen.

In den Leisten eine Reihe kleinerer, ziemlich weicher, nicht verkalkter Knoten.

Brustbein: Im Periost an der Innenseite eine Reihe unregelmäßig geformter, stecknadelkopf- bis doppelt daumennagelgroßer, gelbweißer Flecke, welche beim Einschneiden Kalkeinlagerungen aufweisen. — Das Aussehen der Schnittfläche ist ohne Anmerkung.

Oberschenkel: Rotes und gelbes Knochenmark von üblichem Aussehen.

Schädeldach: Überall von gewöhnlicher Dicke, ohne Lücken. Diploe eher etwas sklerotisch.

Dura mater: Außer in nächster Nähe des Falx deutlich verdickt. Nur an wenigen Stellen von gewöhnlichem Aussehen. Im übrigen besteht sie aus etwas erhöhten, gelbweißen, harten Abschnitten. Beim Einschneiden in diese trifft man auf Kalk-einlagerungen.

Nieren: Gewöhnliches Bild chronischer Glomerulonephritis im 3. Stadium. Gewicht: 150 g.

Zur histologischen Untersuchung wurden Lymphknoten aus verschiedenen Gegenden, Milz, Nieren, Leber, Pankreas, Nebennieren, Hoden, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Schädeldach, Brustbein, Knochenmark aus dem Femur und ein Spinalganglion zurückbehalten.

Das Material wurde in 10% Formalin fixiert. Außer den üblichen Gewebefärbungen wurden Lipoid-, Fasern- und Bakterienfärbungen ausgeführt.

Histologische Untersuchung.

Milz: Serosa und Kapsel o. B.

Trabekelnetzwerk ziemlich kräftig. Eine Reihe kleinerer Arterien mit mäßiger Intimaverdickung und unbedeutender Lipoideinlagerung.

Pulpa von gewöhnlichem Blutreichtum. Sinusendothelien normal. Retikulumzellen etwas geschwollen.

Knötchen normal groß und in normaler Zahl. In den meisten immer in der Mitte gelegene eigentümliche, runde, großzellige, stark von normalen Sekundärknötchen abweichende Herde (Abb. 1). Kein bestimmter Zusammenhang zwischen ihnen und den Arterioli nachweisbar. Größe wechselnd, bisweilen das ganze Knötchen einnehmend, mitunter nur einige vereinzelte, große Zellen in der Mitte, oder ausnahmsweise ganz wie abgesprengt, in dem die Herde umgebenden lymphatischen Gewebe. In einigen der größten Herde eine teilweise recht starke hyaline Verdickung des Retikulums im Zentrum, umgeben von einem Kranz großer, teilweise auseinander gesprengter Zellen.

Die Zellen sind vieleckig, ihre Größe schwankt. Der Durchmesser entspricht in der Regel dem von 6—10 roten Blutkörperchen. Zelleib sehr reichlich, schwach

eosinophil, sehr oft von unregelmäßig feinschaumigem Bau, bisweilen aber ohne jede Struktur. Die meisten Zellen enthalten einzelne helle Bläschen, teilweise schließen sie auch kleinere geformte Körner ein, an ein paar Stellen deutlich phagocytierte rote Blutkörperchen. Ihr Gehalt an Eisenpigment ist bedeutend geringer als das der Pulpazellen. Die Zellkerne liegen im allgemeinen exzentrisch; sind ziemlich groß, elliptisch, fast immer mit nierenförmiger Einbuchtung oder spaltenförmiger Tasche. Das Chromatinnetz sehr undicht, feinstrukturiert mit nur unbedeutenden Verdickungen, wo die Bälkchen zusammentreffen, weshalb der Kern

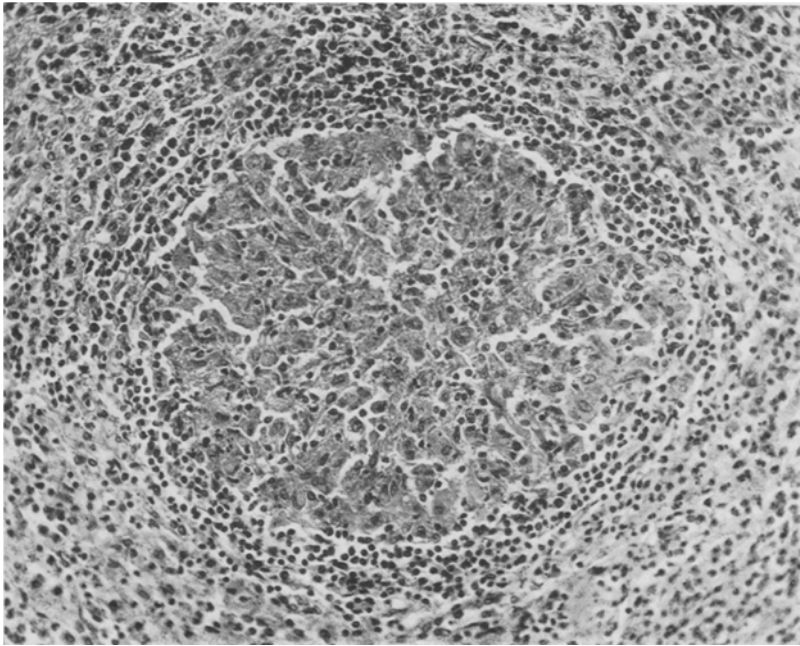


Abb. 1. Milzknötchen mit großzelliger Hyperplasie. Hämatoxylin-Eosin. Mittlere Vergr.

sehr hell, beinahe bläschenartig erscheint. Einzelne mehrkernige Zellen (bis 4 Kerne) zeigen eine randständige Anordnung der Kerne.

Die in den kleinsten Herden oder einzeln liegenden Zellen sind meist etwas kleiner und protoplasmaärmer, ihre Kerne dunkler. Man bekommt den Eindruck, daß sie mit den großen Zellen entstehungsgeschichtlich zusammenhängen. Keine Mitosen, keine Übergangsformen zu Lymphzellen. Fettgehalt weder im polarisierten Lichte noch mit *Smith-Dietrich* nachweisbar; mit Sudan nur eine sehr schwache, gelbliche Färbung des Zelleibs der großen Zellen. Diese liegen in den Maschenräumen eingesprengt und in nahem Zusammenhang mit den Fibrillen (Retikulumfärbung). Bakterienfärbungen negativ.

Lymphknoten: Normaler Bau nahezu vollständig verschwunden. Knötchen nur ausnahmsweise vorhanden, lymphatisches Gewebe auf vereinzelte, unregelmäßige Lymphzellenhaufen beschränkt. Nur die Randsinus einigermaßen erhalten. Daneben teils sehr umfangreiche Sklerose und Hyalinisierung, teils Haufen und Stränge eigentümlicher, großer Zellen (Abb. 2).

Die Lokalisation der Hyalinisierung kann infolge der Vernichtung der Struktur nicht mit Sicherheit angegeben werden. Man sieht teils größere, unregelmäßige Massen, in deren Spalten einzelne Lymphzellen eingeschlossen sind, teils Stränge und kleinere Klumpen, sowie teilweise eine feindiffuse Verdickung des Retikulums. Gewisse Anhaltspunkte können indessen nachgewiesen werden. So scheinen die Randteile der Knötchen besonders ausgesetzt gewesen zu sein (Abb. 3). Ferner ist in mehreren der kleineren Klumpen ein feines Lumen wahrzunehmen, das in ein paar Fällen mit platten Endothelzellen bekleidet ist. Um einige längsgeschnittene Arteriolen und Kapillaren sieht man auch bisweilen dicke hyaline Mäntel. In

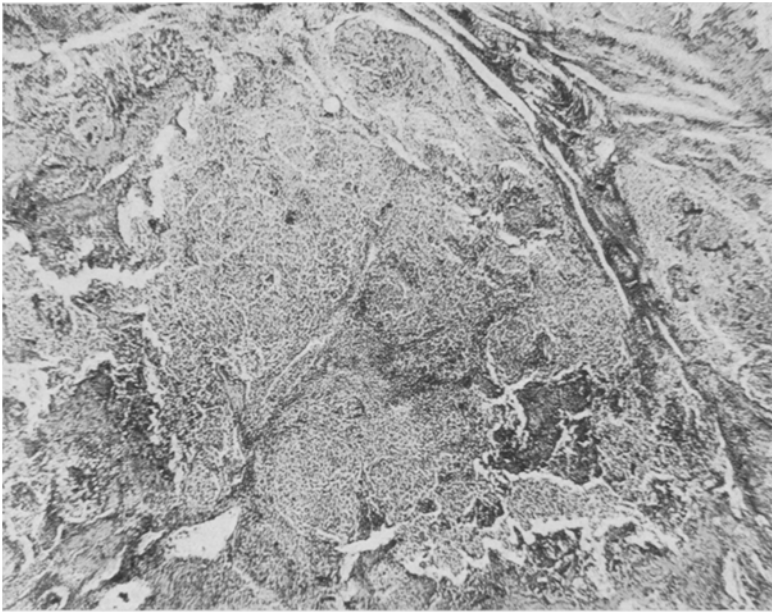


Abb. 2. Übersichtsbild aus einem Lymphknoten mit großzelliger Hyperplasie und Sklerose. Hämatoxylin-van Gieson. Schwache Vergr.

den meisten Kleingefäßen ist die Wand jedoch unverändert. Auch im Randsinus unregelmäßige hyalin-sklerotische Gebiete. — Die größeren hyalinen Teile sind in großer Ausdehnung verkalkt, in vielen Fällen konzentrisch um die Gefäße herum. Nirgends Knochenmetaplasie. Keine Ähnlichkeit mit abgelaufener Tuberkulose.

Auch über die Lokalisation der vorerwähnten Zellen läßt sich nichts mit unbedingter Sicherheit aussagen. Sie scheinen jedoch wenigstens zum großen Teil Sekundärfollikeln zu entsprechen, obgleich man auch in zweifellosen Sinus Zellgruppen vom gleichen Aussehen beobachten kann. Ferner bilden sie auch große zusammenhängende Teile, weit größer als die Knötchen; ihr Ausgangspunkt nicht erkennbar (Abb. 4).

Die einzelnen Zellen erinnern sehr lebhaft an die oben beschriebenen Milzzellen. In der Regel sind sie aber etwas kleiner mit dunklerem, chromatinreicherem Kern, der im übrigen den gleichen Typus hat. Das Protoplasma ist strukturlos oder sehr oft feinschaumig, einige größere Zellen sind jedoch so stark vakuolisiert, daß sie ein grobschaumiges Aussehen bekommen (Abb. 5). Die größeren Zellen

haben öfter als in der Milz 3—4 Kerne. Sie bilden Übergänge zu wirklichen Riesenzellen mit 10—20 Kernen. Deren Anzahl ist ziemlich gering, ihre Kerne liegen unregelmäßig, nur an ein paar Stellen mit polarer oder peripherer Anordnung. Sie erinnern am meisten an Fremdkörperriesenzellen. Ihr Zelleib ist oft strukturlos, mitunter teilweise vakuolisiert, enthält bisweilen einige rote Blutkörperchen. — Man sieht keine Übergänge zu Lymph-, wohl aber zu typischen Retikulumzellen.

Ein Teil der Endothelzellen ist vergrößert, gerundet, in vielen größeren Spalten liegen sie frei im Lumen (künstlich?). Sie sind bedeutend kleiner und haben einen mehr unregelmäßig gebauten Leib als die oben genannten großen Zellen; sie haben

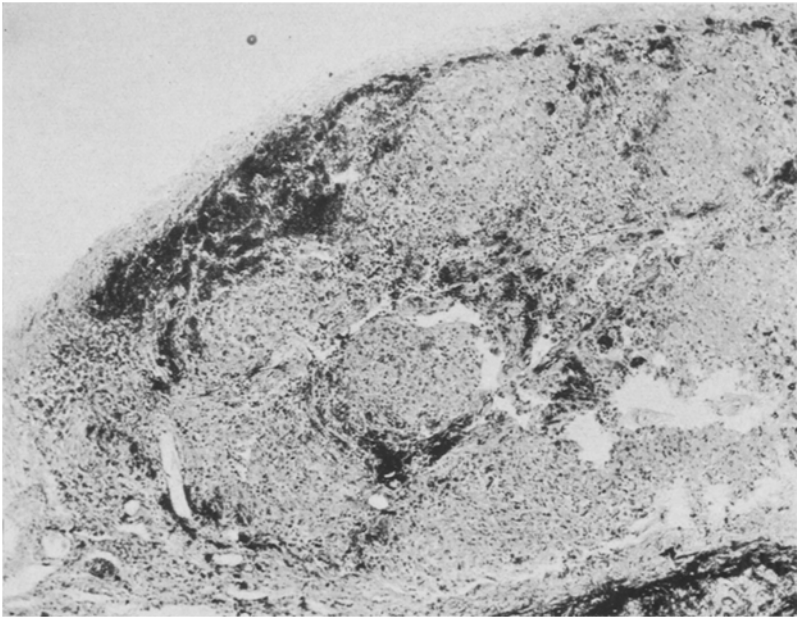


Abb. 3. Übersichtsbild aus einer Lymphdrüse. Perifollikuläre Hyalinisierung. Sudan. Schwache Vergr.

nie mehr als einen Kern. Sie zeigen eine sehr lebhafte Phagocytose von roten Blutkörperchen und Leukocyten. Man sieht Übergänge zu typischen Endothelzellen, aber keine zu den obenerwähnten großen Zellen. — Nekrobiotische Erscheinungen und Nekrosen fehlen vollständig.

Bei Sudanfärbung beobachtet man starke Verfettung, nahezu ausschließlich im Hyalin. Die sudanophile Substanz, welche einfachbrechend ist, besteht teils aus amorphen Massen, teils aus kleineren Schollen, Krystallen und Körnern. Wie in der Milz weist das Protoplasma der großen Zellen einen äußerst schwach diffusen, gelben Ton auf, der in den zentralen Teilen der Riesenzellen etwas stärker zutage tritt. Färbung mit Nilblausulfat zweifelhaft (das Präparat lange in Formalin aufbewahrt). Man sieht aber an einzelnen Stellen schwach rotgefärbte Partien im Hyalin. *Smith-Dietrich* negativ.

Bei *Bielschowsky*-Färbung entschleiern sich die großen Zellen als sichere Retikulumzellen.

Amyloid- und Bakterienfärbungen waren negativ.

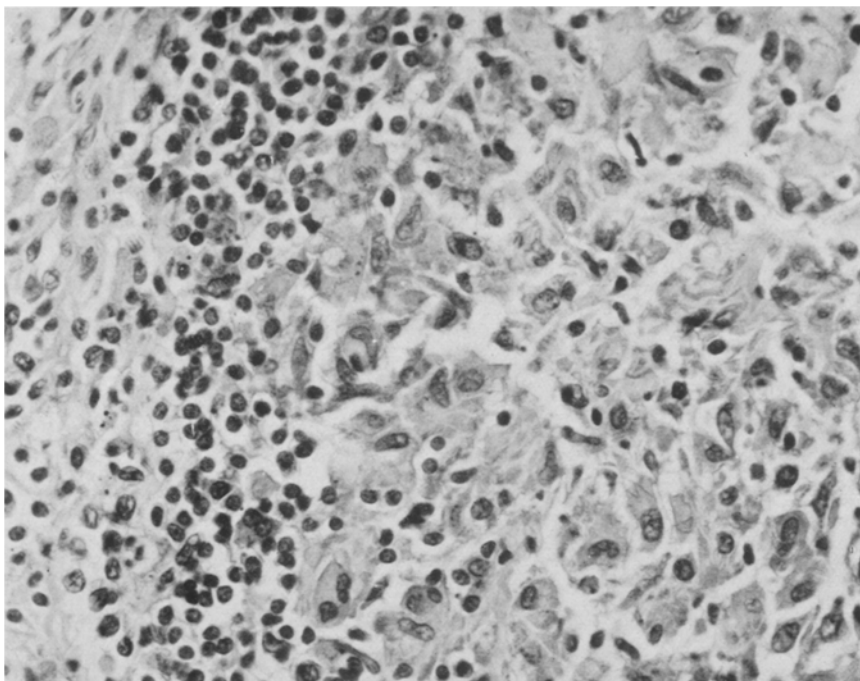


Abb. 4. Hyperplastische Retikulumzellen in einem Lymphknoten. Hämatoxylin-van Gieson. Starke Vergr.

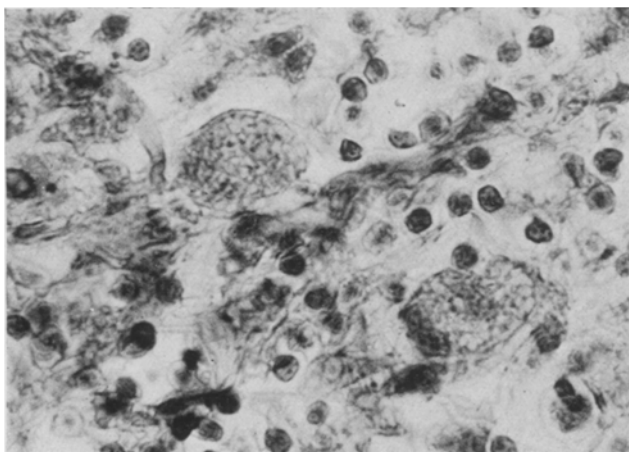


Abb. 5. Stark vakuolierte Retikulumzellen in einem Lymphknoten. Hämatoxylin-van Gieson. Starke Vergr.

Knochenmark: Oberschenkel, Brustbein, Scheitel- und Hinterhauptbein untersucht. Gelbes Knochenmark o. B.

Im roten Knochenmark von Oberschenkel und Brustbein einzelne Lymphknötchen. In deren Zentrum Herde aus großen Zellen, von demselben Aussehen wie die Zellen der Milz und Lymphknoten (Abb. 6). Die Zellgrenzen sind indessen weniger scharf. Ein Knötchen im Brustbein besteht nahezu ausschließlich aus solchen Zellen mit nur wenigen Lymphzellen in der Nähe, welche die Lokalisierung ermöglichen. — Im übrigen auch das rote Knochenmark o. B.

Schädeldach: Kräftige, grobe Knochenbalken in der Spongiosa. Sehr dicke Compacta. Keine Zeichen von Arrosion oder Halisteresis.

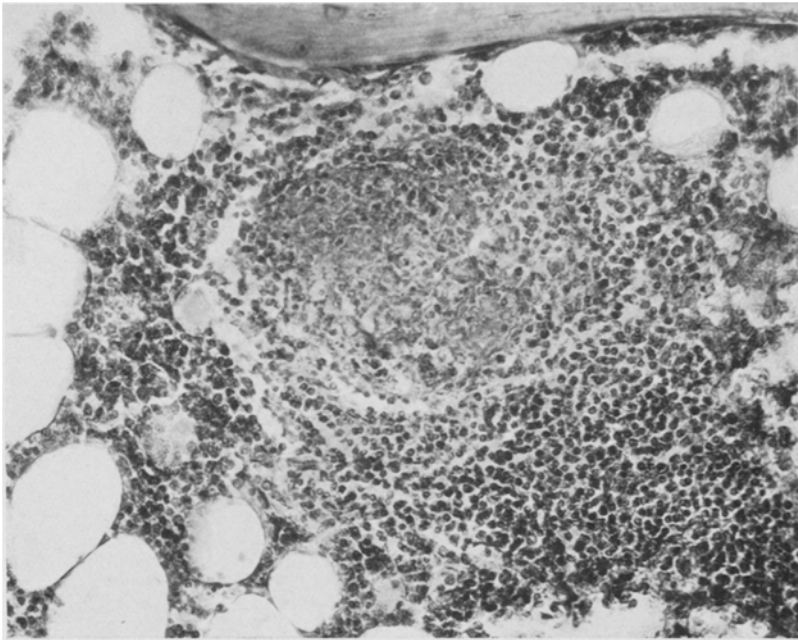


Abb. 6. Lymphknötchen aus dem Brustbeinmark. Hämatoxylin-Eosin. Mittlere Vergr.

Harte Hirnhaut: Etwas verdickt. In beiden Schichten gleich starke Verkalkung. An ein paar Stellen Knochenbildung. Dicht am Kalk hier und da zwei- bis vielkernige, sehr an Osteoclasten erinnernde Riesenzellen. Keine sudanophile oder doppelbrechende Substanz.

Nieren: Mischform von chronischer Glomerulonephritis und Arteriolosklerose. Die meisten Glomeruli mehr oder weniger verödet. Nur wenige unverändert; diese in Gruppen geordnet. Entsprechend dieser teilweise stark erweiterte Harnkanälchen. In den veränderten Glomeruli Zellen der *Bowmanschen* Kapsel sehr oft stark gewuchert; an ein paar Stellen typische Halbmondbildungen. Epithel der Tubuli contorti teilweise stark postmortal verändert, in den besser erhaltenen Teilen reichliche Einlagerung sudanophiler, einfachbrechender, für *Smith-Dietrich* negativer Körner, besonders gegen die *Membrana propria*. Zwischengewebe der Rinde deutlich verbreitert, an einzelnen Stellen Rundzelleneinlagerungen. Im Mark sehr starke Zunahme des Zwischengewebes, das größtenteils aus einer struktur-

losen, mäßig eosinophilen, aber stark sudanophilen, einfachbrechenden, für *Smith-Dietrich* negativen Substanz besteht. — Die geraden Kanäle enthalten in großer Ausdehnung Zylinder und abgestoßene Epithelzellen; beide teilweise verkalkt. Ihr Epithel im großen ganzen unverändert.

Arteriolen der Rinde teilweise ohne gröbere Veränderungen, teilweise recht stark hyalinisiert und verfettet. Größere Gefäße mäßig sklerotisch. Einzelne hyaline Glomeruli mit Nilblausulfat schwach rosa gefärbt. Epithel der gewundenen Kanälchen dabei dunkelblau, Markzwischen Gewebe blaßblau (lange in Formalin fixiertes Präparat!). Keine Doppelbrechung. *Smith-Dietrich* negativ, ebenso Amyloidfärbung.

Leber: Mäßige Verfettung der Leberzellen, hauptsächlich gegen die Mitte der Acini. Das Fett besteht aus feinen, einfach brechenden, für *Smith-Dietrich* negativen Körnern und Tropfen. Endothelzellen nicht vergrößert oder vermehrt, enthalten keine sudanophile Substanz. Das periportale Bindegewebe weist eine leichte Zunahme und an einzelnen Stellen eine unbedeutende Rundzelleneinlagerung auf.

Pankreas: Ziemlich ausgeprägte Fettgewebsthroughwachsung, aber unbedeutende Cirrhose. Die Parenchymzellen, und die *Langerhans*-Inseln, die eher in vermehrter Anzahl vorhanden sind, o. B.

Nebenniere und Epithelkörperchen: o. B.

Schilddrüse und Hoden: Leichte Zunahme des Zwischenbindegewebes.

Spinalganglion (nur Hämatoxylineosinfärbung): Keine perivaskulären Zellansammlungen oder andere unzweideutige Veränderungen.

Es handelt sich also um einen 63jährigen Mann mit chronischer Glomerulonephritis, während deren klinischen Verlaufs nichts Anmerkungswertes beobachtet wurde außer gewissen Nervenerscheinungen und einer auffallenden Erhöhung in der Monocytenzahl des Blutes bei einer 1928 vorgenommenen Differentialrechnung. Bei der Sektion und vor allem bei der folgenden histologischen Untersuchung kam folgendes zum Vorschein: In dem lymphatischen Apparate durchwegs eine großzellige Hyperplasie; eine außergewöhnlich starke Verkalkung in der Dura und in den in großer Ausdehnung hyalinisierten Lymphknoten; starke Verfettung in den Lymphknoten und im Zwischengewebe des Nierenmarks.

Der neurologische Komplex wurde leider niemals aufgeklärt. Klinisch wurde er ja als eine Polyneuritis (?) gedeutet. Mit ihrem chronischen Verlauf und schleichendem Auftreten während eines langwierigen, urämischen Zustandes liegt es ja nahe, in diesem Falle letzteres als wahrscheinliches Ursachsmoment aufzufassen.

Es ist seit langem bekannt, daß der Kalkstoffwechsel mit der Nierenfunktion in Verbindung steht. Schon zu *Virchows* klassischer „Kalkgicht“ gehörte auch Nierenerkrankung, doch nicht als ursächlicher Umstand.

M. B. Schmidt kam 1913 mit einer Theorie, die auf die Funde *Hofmeisters* aufgebaut war, daß der Blutkalk zum großen Teil durch Adsorption an kolloidales Eiweiß in Lösung gehalten wird. Er meint, daß die bei Nephritis festgestellte Abnahme des Eiweißgehaltes im Blute Kalkausfällungen, auch ohne Überladung des Blutes durch Knochenzerstörung oder ähnliches hervorrufen könne. *Rabl* aber bestreitet dies 1923. Er verweist auf die Untersuchungen, welche über Schwankungen in der Ca-Löslichkeit in kolloidalen Eiweißlösungen bei Änderungen in diesen gemacht wurden und findet, daß die ersteren keinen bedeutenden Grad erreichen, bevor die letzteren das weit überschreiten, was im lebenden Organismus denkbar ist. Er betrachtet daher andere Einflüsse, besonders p_H , als das wichtigste.

Nach *Hasselbalch* (angeführt nach *Rabl*) ist die Niere im gesunden Zustand innerhalb gewisser Grenzen ein p_H -Regulator für das Blut. *Rabl* vermutet daher, daß diese Grenzen bei Nierenerkrankungen enger würden. In diesem Falle würden größere Schwankungen im p_H mit nachfolgenden größeren Variationen in der Ca-Löslichkeit möglich werden. Durch kalkreiche Nahrung, Knochenzerstörung oder ähnliches bei gleichzeitig niedrigem p_H würde der Blutkalk vermehrt; durch spätere Steigerung von p_H Kalkausfällung hervorgerufen. — Eine andere Möglichkeit zeigen die Funde *Bergstrands* 1921 von Epithelkörperchenvergrößerung in 20% von 50 beobachteten Fällen mit Nierenkrankheit; in den meisten derselben waren auch recht bedeutende Kalkablagerungen in den Nieren vorhanden. Er zieht daraus keine Schlüsse über eine eventuelle Verbindung zwischen Nierenkrankheit und Kalkstoffwechsel über Epithelkörperchen, sondern stellt nur Tatsachen fest.

Marriott und *Houland* (1916) haben gefunden, daß der Blut-Ca bei Urämie sinkt, was später von mehreren Verfassern (*Salvesen* und *Linder* 1923 u. a.) bestätigt wurde. *De Wesselow* untersuchte 1923 den Phosphat- und Kalkgehalt des Blutes bei Nierenkrankheit näher. Nach seiner Serie ist eine Steigerung des Blutphosphates bei an Urämie sterbenden Patienten die Regel. Er findet weiter, daß das Verhältnis zwischen Phosphat- und Kalkgehalt umgekehrt ist: „It appears probable, that the low calcium content of the serum of many cases of nephritis may be attributed in part at least to the presence of a phosphate retention, with, as a possible contributory factor in the hydraemic cases, a diminution in the protein content of the serum.“ Er zieht dann eine interessante Parallele: „Just as in rickets a diminution of the serum phosphates is associated with defective deposition of lime salts, so with excessive amount of phosphates present calcium tends to precipitate out.“

Im vorliegenden Falle fragt man sich, ob die Verkalkungen in Dura Periostrum des Brustbeines und Lymphknoten in einem Zusammenhang mit der Nephritis stehen, oder ob sie nur als die gewöhnliche Verkalkung in schlecht ernährtem Bindegewebe anzusehen sind. Nach *H. Schmidt* ist eine leichtere Duraverkalkung in höherem Alter physiologisch. Nirgends ist aber etwas über so hochgradige Veränderungen gesagt, wie sie hier vorliegen. Dicht an den Verkalkungen hat das Bindegewebe der Dura gewöhnliches Aussehen und ist nicht hyalinisiert, man merkt aber keinen Gradunterschied in der Atherosklerose der Gefäße in den verschiedenen Gebieten; es ist auch keine Zerstörung des in nächster Nähe liegenden Knochens nachweisbar. Ein örtlicher Vorgang, der die starke Duraverkalkung erklären könnte, scheint also nicht vorzuliegen. — In den Lymphknoten könnte man alte tuberkulöse Herde vermuten, die verkalkt sind. Dies kann jedoch mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die Verkalkung beinahe ausschließlich auf die in den Drüsen reichlich vorkommende hyaline Substanz lokalisiert ist und nicht durch Umwandlung einer tuberkulösen Verkäsung entstanden sein kann; es ist auch nirgends das histologische Bild einer Tuberkulose zu sehen. Auch hier ist die Verkalkung allzu kräftig, als daß sie einzig und allein als eine Folge schlechter Ernährung aufgefaßt werden könnte. — In der Niere findet man ebenfalls recht reichlich Kalk in Zylindern und Epithelien.

Man empfängt den Eindruck, als müsse ein allgemein wirkender Faktor in Frage kommen, der wenigstens die gewöhnliche Altersver-

kalkung erleichtert. Es ist jedenfalls denkbar, daß er in der vorerwähnten Auffassung *de Wesselows*, daß der Blutkalk bei Urämie leichter ausgefällt werde, zu suchen ist.

Auch zwischen Lipoidstoffwechsel und Nierenkrankheit wurde ein Zusammenhang nachgewiesen.

So fand *Geyer* in einem Falle 1897 eine deutliche Korrelation zwischen Xanthom und Nephritis. Später haben *Chauffard*, *Laroche* und *Grigaut* (1911) Cholesterinämie bei Nephritiden in Verbindung mit Urämie nachgewiesen. Bei stärkerer Stickstoffretention, im allgemeinen mit letalem Verlauf, hat dagegen der Cholesteringehalt eine Neigung zu sinken, so daß sich zwischen Stickstoffretention und Cholesterinämie ein umgekehrtes Verhältnis geltend macht. Dies wurde später unter anderen von *Zingarelli* (1928) bekräftigt. *Bloor* fand 1917 bei schwerer Nephritis nur eine Vermehrung des Neutralfettgehaltes im Blute, nicht aber des Cholesterins. Sein Fund stimmte mit dem bei alimentärer Lipämie überein, weshalb er annahm, dieser beruhe auf verzögerter Fettassimilation im Blute als Teilerscheinung einer allgemeinen Stoffwechselstörung. *Hiller*, *Linder*, *Lundsgaard* und *van Slyke* (1924) haben in einer Reihe ihrer Fälle eine Hyperlipoidämie gefunden. Sie nehmen eine Art Gleichgewichtsmechanismus an, der die augenblickliche Entfernung von aus der Nahrung herstammenden Fettstoffen aus dem Blute besorge. Die Hyperlipoidämie könne also auf eine Störung in diesem Mechanismus zurückzuführen sein, wodurch die Entfernung langsamer geschehe als früher.

Die Verfettung, welche in dem hier beschriebenen Falle in der Leber und in den gewundenen Kanälen der Nieren wahrzunehmen ist, zeigt nichts Anmerkungswertes, sondern muß als eine von mehr alltäglicher Natur aufgefaßt werden. Die Lipoidmassen in den Lymphknoten und im Nierenmarkzwischen Gewebe bestehen, soweit es sich durch Farbenreaktionen und Prüfung in polarisiertem Lichte bestimmen läßt, aus Neutralfett. Es ist nahezu ausschließlich auf die in diesen Teilen reichlich vorhandene hyaline Substanz lokalisiert. Besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß das Fett nur in äußerst geringem Maße in Zellen eingeschlossen ist. Eine Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei den Lipoidzellhyperplasien gibt es also nicht.

Hier drängt sich nun dieselbe Fragestellung wie bei der Erörterung der Verkalkungen auf: Ist dies ein für diesen Fall eigenartiges Verhalten? Der Fund in der Niere erinnert sehr an die bei älteren Personen häufigen Lipoidinfarkte in Verbindung mit verschlechterten Ernährungsverhältnissen dortselbst und ist wohl auch am ehesten als eine solche aufzufassen. Schwerer ist indes die Verfettung der hyalinen Teile der Lymphknoten zu erklären. Auch hier liegt ja die Möglichkeit vor, daß die Fettablagerung auf die verschlechterte Ernährung in diesen gefäßarmen, schwer durchdringbaren Massen beruht. Meistens sieht man jedoch kaum eine so sehr kräftige Verfettung. Ebenso wie bei den Verkalkungen ist man gezwungen, an einen allgemein wirkenden Faktor zu denken. Worin dieser besteht, darüber kann man sich nur schwer mit Sicherheit aussprechen. Wahrscheinlich muß die Verfettung als nur teilweise auf eine örtliche Ernährungsstörung beruhend mit z. B. der

von *Bloor* u. a. bei urämischer Nephritis beschriebenen Lipämie als mitwirkende Ursache aufgefaßt werden.

Das, was vor allem dazu beigetragen hat, diesem Falle sein eigenes Gepräge zu geben, ist aber die höchst eigentümliche Zunahme gewisser Zellen im lymphatischen Apparat. Diese Vermehrung läßt sich nur in Milz und Knochenmark mit völliger Sicherheit näher lokalisieren. Dort ist sie nämlich ausschließlich in den Keimzentren der Lymphknötchen anzutreffen. In den Lymphknoten begegnet die Lokalisation größeren Schwierigkeiten, was auf die dort bedeutend hochgradigeren Veränderungen sowie auch auf ihre starke hyaline Umwandlung zurückzuführen ist. Wie aus der Organbeschreibung hervorgeht, scheint aber die Hyperplasie auch dort wenigstens zum großen Teil von den Keimzentren auszugehen. Doch ist sie nicht ausschließlich auf diese begrenzt, sondern kommt auch in den Markteilen deutlich zum Vorschein. Man kann auch nicht mit Sicherheit jede Beteiligung des Sinusapparates ausschließen, obgleich eine solche jedenfalls nicht allgemein ist oder irgendwelche größere Rolle zu spielen scheint.

Welcher Art sind nun die besprochenen großen Zellen? Aus der Lokalisation vor allem in Milz und Knochenmark erhellt, daß in erster Linie die in den Keimzentren der Lymphknötchen vorkommenden Zellarten, nämlich die Gefäßendothelien, Lymphzellen und Retikulumzellen in Erwägung gezogen werden müssen. Es ist aber kein Grund dafür vorhanden, eine Herkunft aus den Gefäßendothelien anzunehmen. Es gibt auch keinerlei Anhaltspunkte dafür, die großen Zellen als aus Lymphoblasten entstanden aufzufassen. Ihr allgemeines Aussehen weist keine Ähnlichkeit untereinander auf. Weiter sollte man dann wenigstens einige Übergangsformen finden, aber auch nicht die kleinsten Formen der großen Zellen erinnern irgendwie an Vorstadien der Lymphzellen. — Statt dessen müssen sie aus den Retikulumzellen herabgeleitet werden. Ihre Kerne haben den für diese gewöhnlichen Typus, sie zeigen nur unbedeutende Phagocytose, sie besitzen alle Übergänge zu typischen Retikulumzellen und bei *Bielschowsky*-Färbung sieht man schließlich ihren deutlichen Zusammenhang mit Retikulumfasern.

Es wäre nun noch übrig, die Natur dieser Veränderung näher zu erklären. Die bisher beobachteten, gleichartigen Fälle lassen sich im großen ganzen in zwei Hauptgruppen einteilen. Die größte und verhältnismäßig am besten bekannte besteht aus den systemartigen Hyperplasien der Retikulumzellen in Verbindung mit Stoffwechselstörungen. Hierher gehören insbesondere *Gaucher*-, *Niemann-Pick*-Krankheit und *Christians* Syndrom, die beim Diabetes, Ikterus usw. auftretenden sekundären Lipoidzellhyperplasien, einer von *Fahrs* Fällen und schließlich *Akibas* „eiweißartige Einschlüsse“. In der zweiten Gruppe kann eine infektiöse Grundlage nicht ausgeschlossen werden. Zu dieser sind also die Fälle von *Goldschmid* und *Isaac*, *Schultz*, *Wermter* und *Puhl*, sowie einer

der Fälle von *Sachs* und *Wohlwill* zu zählen, welche der Lymphogranulomatose am nächsten stehen, ferner die Fälle von *Letterer*, *Krahn*, einer von *Akiba* und der andere von *Sachs-Wohlwill*, die in ihrem klinischen Verlauf an akute Leukämie oder Sepsis erinnern. *Akibas* Fall ist der einzige in dieser Gruppe, bei welchem die infektiöse Natur mit Sicherheit festgestellt werden konnte (Streptokokken in den Retikulumzellherden). Mehr freistehend ist der von *Tschistowitsch* und *Bykowa* beschriebene Fall, wo, wie *Fahr* bemerkt, eigentlich nur ein leichter Temperaturanstieg auf eine Infektion hindeutet. Auch sein histologisches Bild zeigt infolge des mehr diffusen Charakters der Hyperplasie usw. kaum eine Übereinstimmung mit den vorerwähnten Fällen. Er wird von den Verfassern als die erste beschriebene, rein systemartige aleukämische Retikuloose angesehen. Später haben auch *Uehlinger* und *Terplan* und *Mittelbach* ähnliche Fälle mitgeteilt.

Im vorliegenden Falle ist kein Grund zur Annahme einer primären Erkrankung, also einer Retikuloose *sui generis*, vorhanden. — Die übrigen Möglichkeiten wären dann Infektion bzw. Stoffwechselstörung als Ursache. Tuberkulose, Lues, Lymphogranulomatose und andere Granulome dürften kaum in nähere Betrachtung gezogen zu werden brauchen, da hierfür keine Anhaltspunkte vorhanden sind. Besonders ist in bezug auf Tuberkulose das vollständige Fehlen tuberkulöser Organveränderungen im übrigen hervorzuheben. — Mit Rücksicht auf die Art der Veränderungen und die Lokalisation im Organ ist eine örtliche Bakterieneinwirkung nur sehr schwer denkbar. Die mikroskopische Untersuchung schließt auch eine solche mit größter Wahrscheinlichkeit aus. — Eine andere Möglichkeit wäre Toxineinwirkung. Eine akute Infektion ist durch den deutlich chronischen Charakter des Prozesses, unter anderem in der starken Hyalinisierung in den Lymphknoten, welche auch in einem Teil der größten Milzherde angedeutet war, ausgeschlossen. Diese Chronizität wird noch mehr unterstrichen durch die Anfang 1928 ausgeführte Differentialrechnung, welche, wie oben mitgeteilt wurde, eine bedeutende Monocytose: 13,6% (im 1. Tropfen 43,2%) aufwies. Aus einer leider einzigen Untersuchung, die zudem beinahe zwei Jahre vor dem Tode des Kranken vorgenommen wurde, lassen sich keine näheren Schlüsse ziehen. Sie zeigt jedoch, daß wenigstens zu jenem Zeitpunkt eine Reizung des Retikuloendothels dürfte vorgelegen haben. Eine Infektion wurde klinisch weder damals noch kurze Zeit vorher beobachtet, weshalb die Monocytose nicht als ein *Schillings* 2. Stadium erklärt werden kann. Es liegt die Versuchung nahe, diesen Befund mit der nach dem Tode festgestellten Veränderung des Retikuloendothels in Verbindung zu setzen. Diese war zwar fast ausschließlich auf die Reticulumzellen beschränkt, aber wenigstens in den Lymphknoten konnte ja eine leichte Anschwellung des Endothels beobachtet werden. Der Zusammenhang ist jedoch natürlich ziemlich unsicher. — Bei der Sektion wurde auch keine

vorhandene chronische Infektion angetroffen außer einer Reihe indurierter pneumonischer Herde. Mit Rücksicht auf den Krankheitsverlauf ist es aber schwer, diesen hierfür eine größere Bedeutung beizumessen.

In der Klinik des Falles fehlen auch vollständig Anzeichen, welche als Stütze für eine infektiöse Entstehung herangezogen werden können.

Es bleibt also nur eine Möglichkeit übrig: eine Stoffwechselstörung. Eine solche hat ja auch mit größter Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden können. Von den im Schrifttum berichteten Fällen scheint der von *Fahr* dem hier beschriebenen am nächsten zu stehen. Dort handelte es sich um einen 44jährigen Mann, der 7 Jahre früher einer Blausäurenitroglycerinvergiftung ausgesetzt war und sich niemals richtig davon erholt hatte. Klinisch wurde in der Hauptsache eine starke Anämie von ausgeprägt sekundärem Typus beobachtet. In der Milz befanden sich Herde und Stränge von epithelial gelagerten, großen Retikulumzellen mit schwach positivem *Smith-Dietrich*, ferner war eine Hyalinisierung in den Herden vorhanden. In den vergrößerten Lymphknoten wurden teils von Fremdkörperriesenzellen umgebene Fettmassen, teils Herde von großen Retikulumzellen angetroffen. Die meisten derselben hatten schaumige Protoplasmastruktur und enthielten Lipoide, teilweise doppelbrechend und mit positivem *Smith-Dietrich*. Eine geringere Anzahl war lipoidfrei und hatte ein mehr homogenes Protoplasma. Knochenmarks- und Leberretikulum waren ohne Besonderheiten. *Fahr* sieht in seinem Falle den morphologischen Ausdruck einer Stoffwechselstörung, welche vielleicht auf der früheren Vergiftung mit dem notorischen Umsetzungsgift Blausäure beruht. Er meint jedoch, daß noch keine endgültige Deutung möglich sei.

In meinem Falle ist der Zusammenhang klarer, da hier sowohl die primäre Gifteinwirkung infolge der Urämie als auch die sekundäre Stoffwechselstörung erwiesen ist. Der Vorgang ist aber damit nicht völlig geklärt. Soll die retikuloendotheliale Hyperplasie als die direkte Folge toxisch wirkender urämischer Blutbestandteile aufgefaßt werden und also eine Parallelerscheinung zur Stoffwechselstörung darstellen oder ist sie eine Reaktion des Retikuloendothels auf dieselbe? Letztere Anschauung ist am meisten einleuchtend. Die Veränderung macht den bestimmten Eindruck eines Speichervorgangs, wenn auch dessen Natur nicht festgestellt werden konnte. Am nächsten liegt der Gedanke an eine Lipoidanlagerung. Die Färbungen haben jedoch keine sichere Stütze für diese Auffassung gegeben, es sollte denn die unbedeutende Gelbfärbung mit Sudan sein. Da indessen sowohl Scharlach, Nilblausulfat als auch *Smith-Dietrich* negative Ergebnisse hatten und keine Doppelbrechung festgestellt werden konnte, können auf so unsichere Befunde keinerlei Schlüsse gezogen werden. Daß man dennoch eine Einwirkung seitens der Lipoide vermutet, beruht teils auf der mit großer Wahrscheinlichkeit festgestellten Störung in dem Fettstoffwechsel, teils

auf dem Charakter des Zelleibs. Überhaupt beweist ja der negative Ausfall der Lipoidfärbungen niemals das tatsächliche Fehlen von Lipoiden, besonders nicht, wenn wie hier das Präparat verhältnismäßig lange in Formalin aufbewahrt gewesen ist.

Die vorwiegende Beschränkung der Hyperplasie auf die Keimzentren erbieht mehrere Möglichkeiten einer Erklärung. So sind ja deren Retikulumzellen besonders reaktionskräftig gegen schädliche Einflüsse. Der Vorgang würde sich dann in einem sehr zeitigen Stadium befinden oder die Folge einer so gelinden pathologischen Einwirkung sein, daß nur die am meisten empfänglichen Gebilde reagieren. Wie oben geschildert wurde, ist aber der Vorgang augenscheinlich chronisch, ferner ist die toxische Einwirkung sicher und die Stoffwechselstörung aller Wahrscheinlichkeit nach so schwer, daß die Retikulumzellhyperplasie in den Keimzentren nicht gern als nur ein Ausschlag eines besonders empfindlichen Reaktionsmechanismus aufgefaßt werden kann. Mit Rücksicht auf die sehr weit gegangene Spezialisierung im Retikuloendothel macht es keine größere Schwierigkeit, sich eine spezifische Reaktion des Keimzentrum-retikulums auf gewisse Schädlichkeiten zu denken. — Dieses Verhalten ist indessen bei weitem nicht einzig dastehend. Beim Studium der Milzknötchen unter verschiedenen pathologischen Zuständen wurde schon von *Waschkewitsch* eine großzellige Hyperplasie in den Keimzentren, insbesondere bei Diphtherie beobachtet, aber auch, obgleich mehr ausnahmsweise, bei anderen und da vorzugsweise eiterigen Veränderungen. Auch andere Untersuchungen, wie z. B. die von *Poschariski*, *Kusunoki* u. a. über Fettablagerungen in der Milz zeigen besonders bei Kindern eine vorwiegende Lokalisation in den Retikulumzellen der Keimzentren. Diese Art der Reaktion scheint aber durchwegs zum allergrößten Teil den jugendlichen Altersklassen vorbehalten zu sein. Sie, wie hier, bei einem 63jährigen Manne zu finden, dürfte jedenfalls als eine Seltenheit anzusehen sein.

Schrifttum.

- Akiba*, R.: Virchows Arch. **255**, 633 (1925) u. **260**, 262 (1926). — *Bergstrand*, H.: Acta med. Scand. (Stockh.) **53**, 644 (1921). — *Bloor*, W. R.: J. of biol. Chem. **31**, 575 (1917). — *Chauffard*, *Laroche*, *Grigaut*: Semaine Méd. **31**, 58 (1911). — *Fahr*, Th.: Klin. Wschr. **7**, 1787 (1928). — *Geyer*: Arch. f. Dermat. **40**, 67 (1897). — *Hiller*, *Linder*, *Lundsgaard*, *van Slyke*: J. of exper. Med. **39**, 931 (1924). — *Krahn*: Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926). — *Kusunoki*: Beitr. path. Anat. **59**, 564 (1914). — *Letterer*: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — *Marriot* u. *Howland*: Arch. Int. Med. **18**, 708 (1916). — *Pick*, L.: Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926). — *Poschariski*: Beitr. path. Anat. **54**, 369 (1912). — *Rabl*, C.: Klin. Wschr. **2**, 202 (1923). — *Sachs* u. *Wohlwill*: Virchows Arch. **264**, 640 (1927). — *Salvesen* u. *Linder*: J. of biol. Chem. **58**, 617 (1923). — *Schmidt*, H. R.: Virchows Arch. **215**, 149 (1914). — *Schmidt*, M. B.: Dtsch. med. Wschr. **39**, 59 (1913). — *Schultz*, *Wermbler*, *Puhl*: Virchows Arch. **252**, 519 (1924). — *Terplan*, K. und *Mittelbach*, M.: Virchows Arch. **271**, 759 (1929). — *Tschistowitsch* u. *Bykowa*: Virchows Arch. **267**, 91 (1928). — *Uehlinger*, E.: Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1929). — *Waschkewitsch*: Virchows Arch. **159**, 137 (1900). — *de Wesselow*: Quart. J. Med. **16**, 341 (1923). — *Zingarelli*: Minerva Med. (Torino) **8**, 1147 (1928).

(Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Graz.
[Vorstand: Professor Dr. F. Reuter].)

Histologische Untersuchungen mit gepufferten Farblösungen zum postmortalen Abbau der Kernchromatine und des Plasmas der Leberzellen.

Von

Priv.-Doz. Dr. W. Laves,
o. Assistent.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Mai 1930.)

I. Einleitung.

Die Erforschung postmortaler Veränderungen der Zelleiweißkörper mit Hilfe der in der Histologie und Histopathologie üblichen Methoden kombinierter Färbungen begegnet in verschiedener Hinsicht Schwierigkeiten. Liegen Organe zur Untersuchung vor, deren Fäulniszustand weit vorgeschritten ist, so erhält man z. B. mit Hämatoxylin-Eosin oder mit Eisen-hämatoxylin *van Gieson*-Färbungen oft schwer unterscheidbare Farbbilder. Andererseits sind zuweilen selbst an Organen, welche makroskopisch bereits den Eindruck beginnender autolytischer oder durch Fäulnis bedingter Veränderungen erwecken, im mikroskopischen Bilde keine wesentlichen Strukturabweichungen erkennbar. Für die Diagnose von Organveränderungen, welche kurze Zeit nach dem Tode auftreten, sind daher die üblichen Färbungsmethoden mit neutralen oder schwach alkalischen Farblösungen wenig geeignet. Die Kenntnis gerade der früh nach dem Tode eintretenden Veränderungen hat aber sowohl für die Pathologie, als auch für die gerichtliche Medizin große Bedeutung. Ausgehend von den Ergebnissen über das Wesen histologischer Färbungen, die in neuerer Zeit durch kolloidchemische Studien sehr gefördert wurden, sei im folgenden über Untersuchungen berichtet, deren Ziel es war, auf physiko-chemischem Wege postmortale Abbauveränderungen der Zelleiweißkörper näher zu verfolgen.

Vor Besprechung der Untersuchungen selbst seien kurz *die theoretischen Grundlagen der angewandten Technik* erörtert. *Bethe, Hofmeister*

und *Spiro*, *Pelet-Jolivet* konnten zeigen, daß die Wasserstoffionenkonzentration der Farblösung für die Färbbarkeit eines Substrates bedeutenden Einfluß besitzt, und *Pischinger* gelang in systematischen Untersuchungen der Nachweis, daß außer der $[H^+]$ der Farblösungen auch die elektrostatische Ladung des Substrates für seine Färbbarkeit maßgebend ist. *Pischinger* färbte Modellsubstanzen und histologische Schnitte mit Reihen von Lösungen eines sauren (Cyanol-Krystallponceau) und eines basischen Farbstoffes (Toluidin-Methylenblau), deren $[H^+]$ durch Pufferzusätze genau eingestellt war. *Pischinger* fand ein Ansteigen der Färbungskraft durch den basischen Farbstoff mit zunehmender Alkalinisierung und durch den sauren Farbstoff bei zunehmender Säuerung der Farblösung. Die durchwegs rasche Abnahme der Färbbarkeit der einzelnen Substrate lag für beide Farbstoffe in demselben pH -Bereich. Diese Beobachtung im Verein mit dem Befunde, daß sich auch die kataphorethische Wanderungsrichtung der Modellsubstanzen in demselben pH -Bereich wie der Umschlag im färberischen Verhalten ändert, führte *Pischinger* zu dem Schlusse, daß der isoelektrische Punkt des betreffenden Substrates für die Färbungserfolge verantwortlich zu machen sei. Nach *Pischinger* kann man also mit Hilfe gepufferter Lösungen eines durch Säure- oder Alkalizusatz nicht wesentlich beeinflussbaren Farbstoffes die elektrostatische Ladung, das ist den isoelektrischen Punkt, von fixierten Zell- und Gewebseiweißkörpern bestimmen.

Wenn auch die auf diese Weise in Schnittpräparaten ermittelten Werte nicht ohne weiteres denjenigen in frischen Geweben gleichgestellt werden dürfen, weil die Säure- und Basenkapazität der Zelleiweißkörper selbst bei Verwendung eines indifferenten Fixierungsmittels (Alkohol) nicht ganz unverändert bleibt (*Pulcher*, *Zeiger*), so muß doch eine wesentliche Verschiebung der relativen Lage der Umladepunkte nach *Pischinger* als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden. Man erhält also zumindest Äquivalentbilder im Sinne *Nissls*, welche bei einheitlicher Methodik miteinander vergleichbar sind. Ähnliche Überlegungen liegen grundsätzlich den Arbeiten von *Naylor* (für pflanzliches Gewebe) und *Pulcher* zugrunde.

Pischinger ermittelte die isoelektrischen Punkte einer ganzen Reihe verschiedener Gewebs- und Zellbestandteile; seine Befunde wurden in jüngster Zeit vollinhaltlich von *Zeiger* bestätigt und weiter ausgebaut. *Mommsen* verwendete gepufferte Farblösungen für die Färbung von Blutausstrichen, insbesondere auch zur Darstellung pathologischer Granulationen der weißen Blutkörperchen. Seine Ergebnisse wurden für normales Blut im wesentlichen von *Schwarz-Karsten* und für veränderte Blutkörperchen von *Sandels* bestätigt bzw. erweitert. Die wichtige Frage nach dem Einfluß verschiedener Fixierungsmittel auf die Färbbarkeit von Gewebsschnitten untersuchte *Zeiger* mit Hilfe gepufferter

Lösungen von basischem Methylenblau und saurem Krystallponceau und fand, daß die Zelleiweißkörper bzw. die Gewebe im Gegensatz zu der verhältnismäßig indifferenten Wirkung der Alkoholhärtung durch Behandlung mit anderen Fixationsmitteln sowohl im negativen (durch Formalin und Kaliumbichromat) wie auch im positiven Sinne (Pikrinsäure und Kaliumbichromatessigsäure) aufgeladen werden können.

Das Prinzip dieser Untersuchungsmethodik wurde nun für das Studium postmortalen Gewebsveränderungen herangezogen. Die Tatsache, daß die nativen Eiweißkörper durch Autolyse und Fäulnis abgebaut werden, ist ja längst bekannt und der Autolyseversuch bildet ein wichtiges Hilfsmittel der physiologischen Chemie. Da die elektrostatische Ladung der Zelleiweißkörper nach den oben erwähnten Untersuchungen in enger Beziehung zu ihrer Farbstoffaufnahme steht, war es mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Eiweißabbauforschung anzunehmen, daß im Verlaufe von Autolyse und Fäulnis auch Änderungen der isoelektrischen Punkte der einzelnen Gewebs- und Zelleiweißkörper auftreten würden.

Das Studium dieser Verhältnisse erfolgte auf drei Wegen:

a) Durch die Untersuchung von Organen, welche Leichen, deren Obduktion zu verschiedenen Zeiten nach dem Tode erfolgte, entnommen wurden,

b) in Tierversuchen mit Meerschweinchen, bei welchen die Organentnahme in bestimmten zeitlichen Abständen nach der Tötung erfolgte,

c) durch wiederholte Entnahme von Gewebstückchen aus Organen, welche nach der Leichenöffnung längere Zeit aufbewahrt wurden.

Es wäre vielleicht naheliegender gewesen, den letztgenannten Weg als ersten zu beschreiten, doch kam es mir darauf an, zunächst unbeeinflusst von einer willkürlichen Herstellung der Versuchsbedingungen einen Einblick in die Veränderungen am Leichenmaterial selbst zu gewinnen. Erwähnt sei, daß anfänglich in 15 Fällen eine ganze Reihe von Organen und zwar Leber, Niere, Milz, Pankreas, Herz, Skelettmuskel, Lunge und Gehirn untersucht wurde. Bei diesen Vorstudien ergaben sich jedoch sehr weitgehende Unterschiede im physiko-chemischen Verhalten der einzelnen Organe. Während z. B. die autolytischen Veränderungen im Pankreas außerordentlich rasch vor sich gingen, waren sie an der Skelettmuskulatur auch längere Zeit nach dem Tode kaum erkennbar. In einem so verwickelt gebauten Organ wie der Niere ließ sich der Abbau schwer überblicken, zumal sich die einzelnen Gewebsabschnitte ganz verschieden verhielten. Schließlich wurden die Veränderungen an der *Leber* systematisch verfolgt, weil sie an diesem Organe mit seinem verhältnismäßig einheitlichen Zellmaterial sehr deutlich hervortraten und auch zeitlich gut zu fassen waren.

II. Methodik¹.

a) Fixierung und Einbettung.

Die möglichst gleich großen Organstückchen wurden sofort nach der Entnahme in absoluten Alkohol zur Fixierung und Fällung der Eiweißkörper eingelegt. Die Einbettung erfolgte unter Vermeidung differenter Medien in Paraffin. Die Schnitte hatten eine durchschnittliche Dicke von $5\ \mu$. Je ein Schnitt von sämtlichen Präparaten einer Versuchsreihe wurde dann, um für alle Schnitte möglichst gleiche Färbungsbedingungen zu schaffen, auf sorgfältig entfetteten und gereinigten Objektträgern nur mit Wasser aufgeklebt.

b) Herstellung der Farblösungen und Färbung.

Zur Färbung dienten Lösungen von reinem basischen Methylenblau, deren Farbkonzentration vollkommen gleich war und die sich nur durch ihre Wasserstoffionenkonzentration unterschieden. Die Farbkonzentration betrug m/500 in n/100 Puffergemischen. Als Pufferlösungen wurden Natrium-Acetat-Essigsäuregemische verwendet, deren pH-Bereiche in 12 Stufen zwischen pH 3,3 und 6,5 eingestellt wurden. Die Prüfung der Wasserstoffzahlen erfolgte mit der *Michaelis*-schen Indikatorenmethode. Zur Herstellung der Farblösungen wurde a) eine m/250 MethylenblaustammLösung und b) n/50 Natrium-Acetat-Essigsäure-Puffergemische angesetzt.

Je 25 ccm von a) wurden mit den entsprechenden Puffergemischen zu gleichen Teilen verdünnt und die Präparate mit diesen Farblösungen durch 10 Minuten gefärbt. Darauf kurzes Abspülen der Objektträger mit n/100 Acetatlösungen der gleichen [H⁺] und Fixieren des Methylenblaus durch 10 Minuten mit einer 4%igen Ammonium-Molybdatlösung (*Bethe*). Die Objektträger wurden dann mit destilliertem Wasser abgespült, durch Alkohol steigender Konzentration rasch hindurchgeführt und in neutralem Kanadabalsam eingeschlossen. Alle Versuche wurden mehrmals mit verschiedenen Lösungen geprüft. Die Färbbarkeitsverhältnisse der Substrate waren immer wieder in entsprechender Weise reproduzierbar. Um Vergleichsbilder zu erhalten, wurden die Präparate außer der Färbung mit gepufferten Methylenblaulösungen auch in der üblichen Weise mit Hämatoxylin-Eosin und Eisenhämatoxylin-*van-Gieson*-Lösungen behandelt.

III. Untersuchungsergebnisse.

A. Obduktionsmaterial.

Untersucht wurden die Lebern in 25 Fällen von plötzlichem Tode, Selbstmord durch Ertrinken, Erschießen, Vergiften, Unglücksfällen durch Überfahren, Luftembolie usw. Mit einer Ausnahme wurde die Einbeziehung jener Fälle vermieden, in welchen der Tod durch ausgesprochen schwere septische Erkrankungen zurückzuführen war. Pathologische Veränderungen der Leber im Sinne einer geringen interstitiellen bindegewebigen Verhärtung oder herdförmiger Verfettung bzw. leichter Stauungszeichnung bestanden nur in einzelnen Fällen. Da es sich bei dieser Arbeit in erster Linie darum handelte, das Verhalten der Eiweißkörper der Drüsenzellen nach dem Tode im allgemeinen zu prüfen, so wurden diese Veränderungen nicht weiter berücksichtigt, wenn auch

¹ Für die Einführung in die Untersuchungstechnik möchte ich Herrn Priv.-Doz. *Pischinger* auch an dieser Stelle herzlich danken.

die Anwesenheit von Fett in kolloidchemischer Beziehung für den Ablauf autolytischer Vorgänge nicht außer acht gelassen werden darf. Im folgenden seien zunächst die wichtigsten Angaben über das Alter der Verstorbenen, die Zeit der Leichenöffnung nach dem Tode, die Todesursache, den makroskopischen und mikroskopischen Leberbefund angeführt. Die Fälle wurden je nach dem Grade der postmortalen Leberveränderungen in 4 Gruppe eingeteilt.

1. Lebern ohne Veränderungen nach dem Tode.

Fall 1. M. B., 21 Jahre, Leichenöffnung 14 Stunden nach dem Tode. Selbstmord durch Ertrinken. Leber fest, rostbraun, blutreich, Zeichnung undeutlich. Mikroskopisch sehr deutliche Struktur, gute Färbung von Kernen und Plasma aller Zellen. Kernmembran, Nucleolus und Chromatin der Drüsenzellen stark gefärbt, unverändert, Plasma in den Läppchenrändern etwas stärker gefärbt als in der Mitte; es ist feinkörnig, ohne Vakuolen, Pigment spärlich.

Fall 13. P. F., 44 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Hypertrophie und Erweiterung der rechten und linken Kammer, Lungenödem, große Eierstöcke; Leber entsprechend groß, glatt rotbraun, an der Schnittfläche Gewebe blutreich, mit undeutlicher Zeichnung. Mikroskopisch starke Färbung von Kernen und Plasma, Kerne ohne Veränderung, Zellgrenzen erhalten, sehr wenig Pigment, angedeutete Stauungszeichnung.

Fall 31. B. K., 38 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Mehrfache Rippenbrüche mit Verletzung der rechten Lunge, Hämatothorax rechts, zusammenfließende bronchopneumonische Herde rechts. Leber entsprechend groß, blutarm, mit angedeuteter Läppchenzeichnung. Mikroskopisch leichte Stauungszeichnung, normale Kern- und Plasmafärbung.

Fall 33. K. R., 22 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Verblutung durch Halsstich, Leber blutarm, mit sehr schöner Zeichnung und starker Färbung von Kernen und Plasma. Keine Veränderungen.

Fall 20. M. J., 60 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Arteriosklerose, Lungenödem, Lungenemphysem, Hypertrophie und Erweiterung der rechten und linken Kammer. Leber ziemlich klein, mit deutlicher Zeichnung; mikroskopisch geringe Stauungszeichnung, gute Färbung von Plasma und Kernen, ohne Veränderungen derselben, zentrale herdförmige Verfettung, mäßiger Pigmentgehalt.

Fall 37. B. J., 16 Jahre, Leichenöffnung 29 Stunden nach dem Tode. Leber makroskopisch ohne Veränderungen, mikroskopisch leichte Stauungszeichnung, starke Färbung von Kernen und Plasma, deutliche Zellgrenzen, wenig Pigment.

Fall 10. G. F., 49 Jahre, Leichenöffnung 30 Stunden nach dem Tode. Urämie (stark positive Xanthydrolreaktion). Beiderseitige aufsteigende eitrige Pyelonephritis. Leber entsprechend groß, glatt graubraun, mit erkennbarer Zeichnung. Mikroskopisch angedeutete Stauungszeichnung, Kerne und Plasma mit allen Einzelheiten erkennbar, geringe zentrale Fettinfiltration, deutliche Zellgrenzen.

Fall 11. G. J., 33 Jahre, Leichenöffnung 30 Stunden nach dem Tode. Mes-aortitis luica, Herzmuskeldegeneration. Leber entsprechend groß, blutreich, mit verwaschener Zeichnung, mikroskopisch gute Struktur, leichte Stauungszeichnung, starke Färbung von Kernen und Plasma, letzteres zentral etwas vakuolisiert, wenig Pigment.

Fall 15. R. J., 60 Jahre, Leichenöffnung 32 Stunden nach dem Tode. Zusammenpressung des Brustkorbs durch Puffer, mehrfache Rippenbrüche, Verletzung beider Lungen, Fettembolie. Leber schlaff, graubraun, deutliche Zeichnung, mikroskopisch geringe Stauungszeichnung mit herdförmiger Fettinfiltration der

mittleren Läppchenteile. Gute Färbung von Kernen und Plasma, deutliche Zellgrenzen. Wenig Pigment.

Fall 8. K. A., 29 Jahre, Leichenöffnung 36 Stunden nach dem Tode. Akute Morphinvergiftung. Selbstmord. Leber glänzend rotbraun, mit angedeuteter Läppchenzeichnung, mikroskopisch normales Bild.

Fall 16. T. M., 24 Jahre, Leichenöffnung 37 Stunden nach dem Tode. Tod infolge Verblutung während der Geburt und Luftembolie. Leber schlaff, blutarm, kleine subkapsuläre Blutaustritte, Zeichnung des Gewebes an der Schnittfläche verwaschen; mikroskopisch angedeutete Stauungszeichnung, gute Färbung von Kernen und Plasma.

Fall 30. S. F., 20 Jahre, Leichenöffnung 42 Stunden nach dem Tode. Quere Durchtrennung des Rumpfes in Höhe des Zwerchfellansatzes durch Überfahren mit der Eisenbahn. Leberreste blutarm mit undeutlicher Zeichnung. Mikroskopisch keine auffälligen Veränderungen.

Fall 5. F. K., 60 Jahre, Leichenöffnung 43 Stunden nach dem Tode, Herzhypertrophie, schwielige Myokarditis, schwere Coronarsklerose mit Embolie der linken Kranzarterie. Leber groß glatt, gelbbraun, blutreich, mit verwaschener Zeichnung. Fettleber. Mikroskopisch sehr gute Struktur, starke Färbung von Kernen und Plasma. Zentrale Fettinfiltration.

Fall 27. L. M., 29 Jahre, Leichenöffnung 60 Stunden nach dem Tode. Mord durch zwei Brustschüsse und einen Bauchschuß, Leber blutarm, mikroskopisch in allen Einzelheiten erhaltene Strukturzeichnung.

2. Lebern mit geringen postmortalen Plasmaveränderungen.

Fall 9. A. K., Leichenöffnung 13 Stunden nach dem Tode. Fettembolie nach Bruch des rechten Oberarmes und multiplen Haut- und Zellgewebsquetschungen. Leber entsprechend groß, blutreich, mit verwaschener Zeichnung. Mikroskopisch Stauungszeichnung, gute Färbung von Kernen und Plasma, Zellgrenzen verwaschen.

Fall 18. H., 35 Jahre, Leichenöffnung 18 Stunden nach dem Tode. Leuchtgasvergiftung. Leber makroskopisch unverändert, mikroskopisch angedeutete Stauungszeichnung, gute Färbung von Kernen und Plasma, verwaschene Zellgrenzen.

Fall 19. G. F., 2 Monate, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Capilläre Bronchitis mit lobulärpneumonischen Herden in allen Lungenlappen, Erweiterung der linken Herzkammer, Leber blutreich, mikroskopisch Plasma flockig, Zellgrenzen etwas verwaschen, herdförmige Veränderungen der Kernmembran.

3. Lebern mit deutlichen postmortalen Kern- und Plasmaveränderungen.

Fall 7. K. M., 36 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode. Bruch des rechten Scheitelbeines mit epiduralem Hämatom und Zusammenpressung des Gehirnes. Leber glatt graubraun, blutreich, mit angedeuteter Läppchenzeichnung. Mikroskopisch gute Strukturzeichnung, starke Färbung von Kernen und Plasma, Kernmembranen etwas zerknittert, hie und da spaltförmige Hohlräume zwischen Kernen und Plasma. Plasma feinkörnig, zentral etwas verfettet.

Fall 35. A. K., 45 Jahre, Leichenöffnung 24 Stunden nach dem Tode, Selbstmord durch Ertrinken. Leber sehr blutreich, mikroskopische Stauungszeichnung, Kerne etwas zerknittert, undeutliche Zellgrenzen, Plasma flockig, wenig Pigment.

Fall 38. R. L., 60 Jahre, Leichenöffnung etwa 48 Stunden nach dem Tode. Vorgeschrittene Fäulnisveränderungen der Haut und beginnende an den inneren Organen. Akute Arsenikvergiftung, Leber groß, gelbbraun, glatt, blutarm, einzelne Fäulnisblasen. Mikroskopisch Fettinfiltration, gute Färbung von Kernen und Plasma, Kernmembran zerknittert, Zellgrenzen nicht sehr deutlich. Vermehrung des Zwischenbindegewebes.

Fall 12. T. F., 51 Jahre, Leichenöffnung 55 Stunden nach dem Tode. Akute Arsenikvergiftung. Leber entsprechend groß, gelbbraun, blutarm mit verwaschener Zeichnung. Mikroskopisch Struktur gut erhalten, Kerne zerknittert, Plasma ziemlich gleichmäßig, feinkörnig gefärbt.

Fall 28. L. M., 32 Jahre, Leichenöffnung 65 Stunden nach dem Tode. Selbstmord durch Kopfschuß, Leber glatt, Blutgehalt vermehrt, Zeichnung undeutlich. Mikroskopisch deutliche Kernfärbung mit Einzelheiten, Kernmembranen etwas zerknittert, deutliche Zellgrenzen, ziemlich reichliches Pigment.

4. *Lebern mit weitgehenden Fäulnisveränderungen.*

Fall 26. P. J., 19 Jahre, Leichenöffnung 60 Stunden nach dem Tode. Luftembolie nach verbrecherischer Abtreibung, vorgeschrittene Fäulnis der Hautdecken und der inneren Organe. Leber schlaff, schmutzig graubraun, brüchig von Fäulnisblasen durchsetzt. Mikroskopisch Struktur aufgehoben, die Leberzellen als Schollen nebeneinander gelagert, aber deutlich abgegrenzt. Zwischen ihnen körniger Detritus. Plasma ziemlich homogen, Kerne eben angedeutet. Zwischen den Zellen Ansammlungen von Fäulnisstäbchen.

Fall 39. B. W., 61 Jahre, Leichenöffnung 5 Wochen nach dem Tode; Erdgrablagerung im Februar und März; Verwesung; Leber klein, schlaff, blaßbraun, blutarm, ohne erkennbare Zeichnung, mikroskopisch Struktur noch deutlich erkennbar, homogene Färbung. Leberzellen im Verband, bei starker Vergrößerung sehr blasse Kernfärbung, Kernmembranen und Nucleoli angedeutet. Etwas Pigment.

Fall 2. A. L., 32 Jahre, Leichenöffnung 8 Wochen nach dem Tode. Ausgrabung nach zweimonatiger Erdgrablagerung im Dezember und Januar. Vorgeschrittene Verwesung. Schimmelpilzrasen auf den Hautdecken, Leber klein, schlaff, blutarm, ohne erkennbare Zeichnung. Mikroskopisch völlige Aufhebung der Struktur; Bindegewebe, Gefäße und Gallengänge, nicht mehr unterscheidbar. Die Leberzellen bilden unregelmäßige vieleckige Schollen. Zwischen ihnen körniger Detritus. Plasma grobkörnig, homogen gefärbt. Kerne als rötlichbraune Bläschen kaum erkennbar. Pigment nicht sehr reichlich.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung läßt sich dahin kurz zusammenfassen, daß in morphologischer Beziehung autolytische und Fäulnisveränderungen an den Leberzellen in 14 Fällen auszuschließen waren, während geringe Veränderungen an den Zellgrenzen in 3 bzw. gröbere Kern- und Plasmaveränderungen in 5 Fällen bestanden, und ausgesprochene Fäulnisbefunde schließlich nur in 3 Fällen zu erheben waren. Wie weitgehend die Veränderungen nach dem Tode von den Bedingungen, denen die Leiche ausgesetzt ist, beeinflusst werden, zeigt besonders die letzte Gruppe, in welcher mikroskopisch ähnliche Organbefunde sowohl im Falle 26 nach 60stündiger Luftfäulnis, als auch in den Fällen 39 und 2, nach 5wöchiger bzw. 2monatiger Lagerung im Erdgrabe, festzustellen waren. Was die Stärke der Färbung betrifft, so ist hervorzuheben, daß selbst deutlich veränderte Organe nur unwesentliche Unterschiede gegenüber verhältnismäßig frischen aufwiesen. Lediglich in den Fällen der Gruppe 4 waren die Präparate deutlich schwächer als in den übrigen Fällen gefärbt.

Schnittpräparate desselben Materiales wurden nun entsprechend der oben angegebenen Technik mit gepufferten Methylenblaulösungen

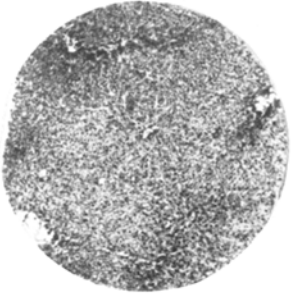
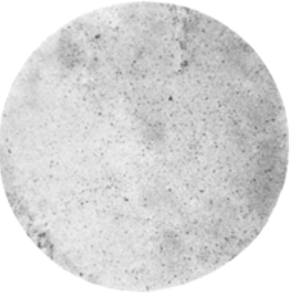

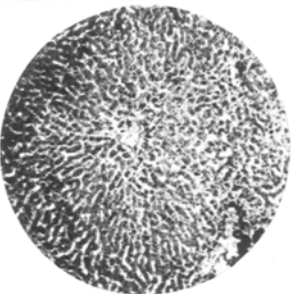

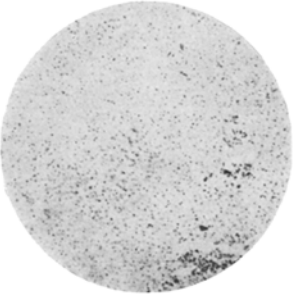
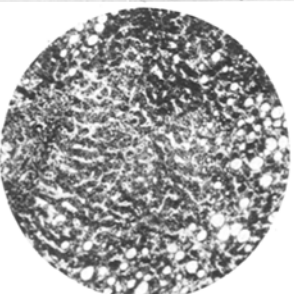
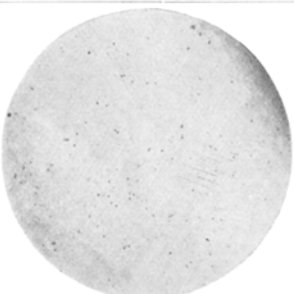
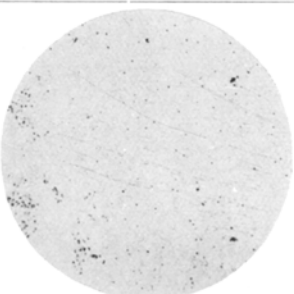
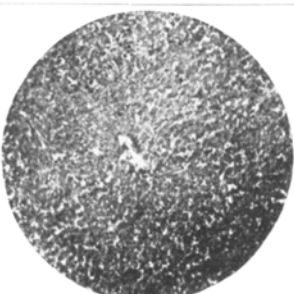

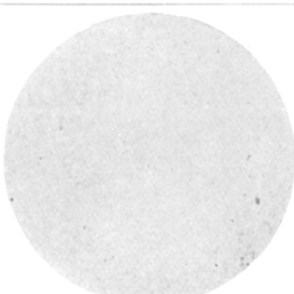
gefärbt. Schon bei der Betrachtung der Objektträger mit freiem Auge fielen weitgehende Unterschiede in der Färbungsstärke zwischen den einzelnen Schnitten auf. So zeigten z. B. einzelne Organe im Bereiche von $pH 5$ eine bereits deutlich blaue Färbung, während andere Präparate noch völlig farblos waren. Bei der mikroskopischen Analyse der Färbungsbilder wurde der Bereich des raschen Färbungsabfalles und die Lage der isoelektrischen Punkte der Kernchromatine des Plasmas der Drüsenzellen, der *Kupferschen* Sternzellen und der Gallengangsepithelien ermittelt, sowie das Verhalten der Spaltpilze verfolgt. Die Präparate wurden durchwegs unter Verwendung derselben Lichtquelle untersucht. Die Grenzen des nach der sauren Seite gerichteten Färbungsabfalles ließen sich exakter ermitteln, wenn man sie in umgekehrter Richtung, also vom Bereiche des Fehlens jeder FarbadSORPTION bis zu den Bildern einer gleichmäßigen Färbung ohne weitere Zunahme verfolgte.

Gewisse Schwierigkeiten bereitete die Bestimmung der Lage der Umladepunkte. Von der Anwendung eines sauren Farbstoffes zu ihrer Festlegung wurde deswegen abgesehen, weil nach *Pischinger* scharfe, den mit Methylenblau erzielten Färbungen entsprechende Bilder besonders an den Kernen, deren Verhalten in erster Linie geprüft wurde, mit substantiven sauren Farbstoffen schon bei Verwendung frischen Materiales nicht zu erzielen sind. Auch *Zeiger* stützt seine Angaben über die isoelektrischen Punkte verschiedener Kernchromatine, „wenigstens teilweise, nur auf die Befunde in Methylenblaupräparaten“. Als Lage des isoelektrischen Punktes eines Zellelementes wurde jener pH -Bereich angenommen, in welchem seine Struktur mit allen Einzelheiten noch deutlich hervortrat. Die Bereiche bestimmte ich in jedem Falle unabhängig von den Grenzen des raschen Färbungsabfalles; sie entsprachen daher nicht den Mittelwerten zwischen den letzteren. Dieser Vorgang wurde aus dem Grunde vorgezogen, weil der Beginn der Färbungsabnahme vielfach nicht so scharf zu präzisieren war wie der Bereich des allmählichen Aufhörens der Färbung.

In der folgenden Tabelle wurden die Durchschnittswerte der Bereiche des Färbungsabfalles und der Lage der isoelektrischen Punkte von Kernchromatinen und Plasma der Drüsenzellen der Leber entsprechend der oben angegebenen Gruppierung des Materiales zusammengestellt (s. auch die Abb. 1).

Text zur Abb. 1 auf S. 626 und 627.

Abb. 1. Unter gleichen Bedingungen hergestellte Photogramme von 4 Lebern in verschiedenen Stadien der Autolyse bzw. Fäulnis (Prot.-Nr. 1, 12, 38, 39). In der 1. Säule das Verhalten der Schnitte bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Auffällige Unterschiede in der Färbungsintensität sind in allen 4 Fällen nicht vorhanden. Die 2.—5. Säule zeigt die Ergebnisse nach Färbung derselben Präparate mit $m/500$ -Methylenblaulösung bei einer Pufferkonzentration von pH gleich 3,7, 4,5, 5,4, 5,9 und 6,5. Die angedeuteten Strukturen im Falle 12 bei pH 3,7, im Falle 38 bei pH 3,7 und 4,5 und im Falle 39 bei pH 3,7, 4,5 und 5,4 wurden nur durch Abblenden erzielt (Interferenzbilder), alle übrigen Zeichnungen sind reine Färbungsbilder. Im Falle 12 fällt die starke Pigmentierung der Leberzellen und im Falle 38 die verhältnismäßig frühzeitige Färbung der Endothelien bei pH 3,7 auf. Der Färbungsgrad der Schnitte bei pH 6,5 entspricht annähernd der mit Hämatoxylinfärbung erzielten.

Fall Nr.	Färbung von Schnitten		
	a) Hämatoxylin-Eosin	b) m/500 Methylenblaulösungen	
		pH 3,7	pH 4,5
1			
12			
38			
39			

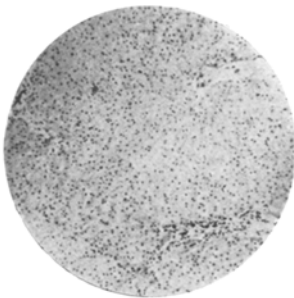
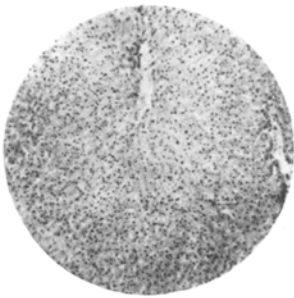
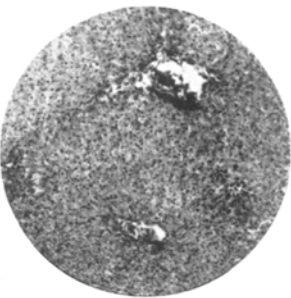
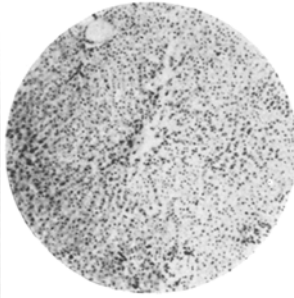
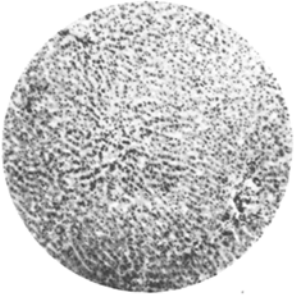
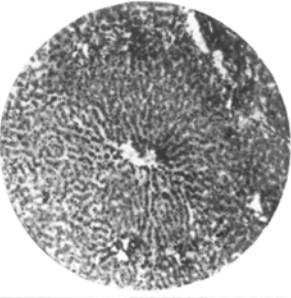
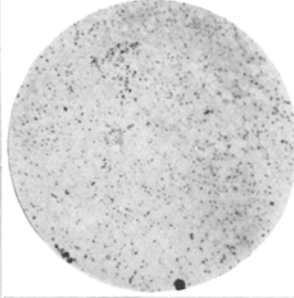
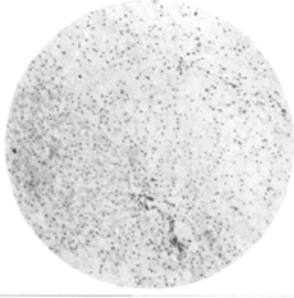
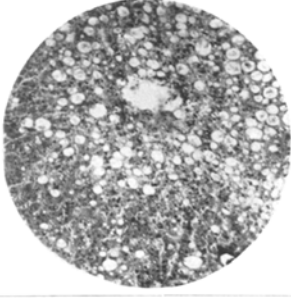
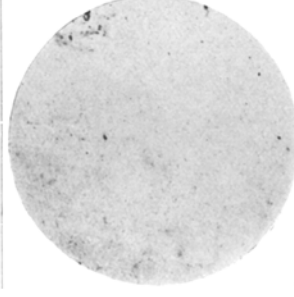
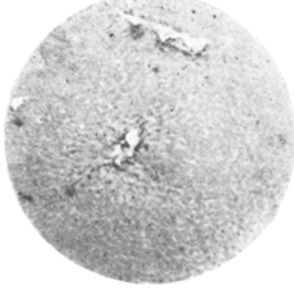
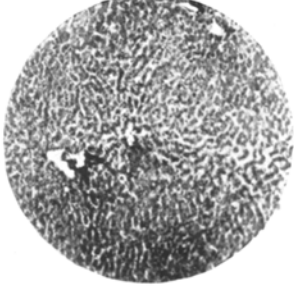
derselben Organe mit		
bei einer Pufferkonzentration von		
pH 5,4	pH 5,9	pH 6,5
		
		
		
		

Tabelle 1.

Nr.	Zeit der Leichen- öffnung nach dem Tode	Kerne der Drüsenzellen		Plasma der Drüsenzellen	
		Abnahme der Färbbarkeit	Ungefähre Lage der isoelektri- schen Punkte	Abnahme der Färbbarkeit	Ungefähre Lage der isoelektri- schen Punkte
Gruppe 1.					
1	14 Stunden	3 ²⁵ —5 ⁵	3 ⁹	4 ⁰ —6 ¹	4 ⁸
13	24 „	3 ⁷ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹ —6 ¹	5 ⁰
31	24 „	3 ⁸ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹⁵ —6 ¹	5 ⁰
33	24 „	3 ⁶ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹ —6 ²	5 ¹
20	26 „	3 ⁵ —5 ⁵	4 ⁰	3 ⁹ —6 ¹	4 ⁸
10	30 „	3 ⁸ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹⁵ —6 ²	4 ⁹
11	30 „	3 ⁸ —5 ⁸	4 ⁴	4 ¹⁵ —6 ²	5 ²
37	30 „	3 ³ —5 ⁵	4 ⁰	4 ⁰ —6 ¹	4 ⁸
15	32 „	3 ⁷⁵ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹ —6 ¹	5 ⁰
16	37 „	3 ⁷ —5 ⁷	4 ²	4 ¹ —6 ¹	4 ⁹
8	42 „	3 ⁴ —5 ⁶	4 ⁰	3 ⁹ —6 ¹	4 ⁸
30	42 „	3 ⁴ —5 ⁵	3 ⁹	3 ⁹ —6 ¹	4 ⁸
5	43 „	3 ⁷ —5 ⁷⁵	4 ³	4 ¹ —6 ²	5 ⁰
27	61 „	3 ⁷ —5 ⁷⁵	4 ²	4 ¹ —6 ²	5 ⁰
Gruppe 2.					
9	13 Stunden	3 ⁶ —5 ⁷	4 ²	3 ⁹ —6 ¹	4 ⁹
18	18 „	3 ⁶ —5 ⁷	4 ²	3 ⁹ —6 ¹	5 ⁰
19	24 „	3 ⁶ —5 ⁷	4 ³	3 ⁹ —6 ¹	5 ⁰
Gruppe 3.					
7	24 Stunden	3 ⁸⁵ —5 ⁸	4 ⁴	4 ⁵ —6 ⁵	5 ³
35	24 „	3 ⁸ —5 ⁸	4 ³	4 ⁶ —6 ⁵	5 ²⁵
38	48 „	4 ¹ —6 ¹	4 ⁵	4 ⁵ —6 ⁵	5 ⁵
12	55 „	3 ⁵ —5 ⁵	3 ⁹	4 ¹ —6 ¹	4 ⁸
28	65 „	3 ⁷⁵ —5 ⁷⁵	4 ²	4 ¹ —6 ¹	5 ⁰
Gruppe 4.					
26	60 Stunden	4 ⁶ —6 ⁵	5 ⁶	4 ⁶ —6 ⁵	5 ⁸
39	5 Wochen	4 ⁵ —6 ⁵	5 ³	4 ⁶ —6 ⁵	5 ⁵
2	8 „	6 ⁰ —6 ⁵	6 ¹	5 ⁵ —6 ⁵	6 ⁰

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich in erster Linie, daß die Bereiche der Färbungsabnahme der Kernchromatine und des Plasmas der Drüsenzellen zwischen den einzelnen Lebern ganz wesentliche Unterschiede aufwiesen. Handelte es sich um verhältnismäßig frische Organe morphologisch erkennbare Veränderungen, wie z. B. in den Fällen ohne 1, 8, 20, 30, 37, so erstreckte sich die *Abnahme der Kernfärbung* von p_H 3,25 bis 5,75, während der entsprechende Bereich bei Lebern im Zustande der Fäulnis zwischen p_H 4,6 bis 6,5, ja sogar zwischen 6,0 und 6,5 ermittelt wurde. Auch das *Plasma* der Drüsenzellen verhielt sich entsprechend. Wir fanden als Grenzen des Färbungsabfalles die Werte von p_H 3,9 bis 6,1 bei verhältnismäßig frischen und von 5,5 bis 6,5 bei einem weitgehend veränderten Organ.

Betrachten wir die Lage der *isoelektrischen Punkte* in den extremen Fällen, so ergeben sich entsprechende Verschiebungen und zwar für die Kernchromatine von 3,9 bis 6,1 und das Plasma von p_H 4,8 bis 6,0. Lehrreiche Beziehungen bot *das Verhalten der relativen Lage der Umladepunkte von Kernen und Plasma*. Nach den von *Pischinger* an frischem Material ermittelten Werten sind die Kerne wesentlich stärker negativ geladen als das Plasma, und ihr isoelektrischer Punkt ist (bei Meerschweinchenlebern) im Bereiche von p_H 3,3, derjenige des Plasmas bei p_H 4 anzunehmen. Völlig frische Organe standen mir bei dieser Untersuchungsreihe nicht zur Verfügung. In den Fällen der ersten Gruppe war jedoch die getrennte Lage der Umladebereiche dieser Zellbestandteile noch deutlich erkennbar. Wesentlich anders verhielten sich dagegen die durch Fäulnis bzw. Autolyse veränderten Lebern, in welchen die Lage der isoelektrischen Punkte ebenso wie die Grenzen des Färbungsabfalles nicht mehr in getrennten, sondern in denselben, aber nach der alkalischen Seite verschobenen p_H -Bereichen ermittelt wurden. Diese Verhältnisse werden besonders deutlich, wenn man die Abnahme der Färbbarkeit und ihre Beziehungen zur Wasserstoffionenkonzentration der Farblösungen in ähnlicher Weise wie *Bethe*, *Pischinger* und *Zeiger* graphisch darstellt (Abb. 2).

Nun sind die bisher geschilderten Ergebnisse nur als Übersichtsbilder aufzufassen, wie sie sich bei Untersuchung mit schwachen Vergrößerungen darbieten. Bei der genaueren mikroskopischen Analyse der Färbungsbilder zeigte es sich in einem Teil der Präparate, daß die Lage der Umladebereiche und des Färbungsabfalles derselben Zellbestandteile nicht nur zwischen verschiedenen Fällen, sondern auch im Bereiche desselben Organes Unterschiede aufwies. Oft bestanden nämlich verhältnismäßig stärkere Verschiebungen der Lage der isoelektrischen Punkte nach der alkalischen Seite innerhalb der Drüsenzellen in der Umgebung der Vena centralis als in denjenigen der Randteile der Läppchen. Bei der Feststellung dieses Verhaltens mußten jene Fälle außer acht gelassen werden, bei welchen nur eine scheinbare Abnahme in der FarbadSORPTION der Eiweißkörper vorlag, deren Grundlage in einer Fettinfiltration der Zellen mit Verdrängung, bzw. verhältnismäßiger Verminderung der Plasmaeiweißkörper zu erblicken war. Aber nicht nur innerhalb der Läppchen, sondern auch im feineren Bau der Zellen selbst ergab sich ein wechselndes Bild. Einige Besonderheiten, welche häufiger zu beobachten waren, seien kurz angeführt. Die Färbbarkeit von Kernen und Plasma nahm mit fallender p_H der Farblösungen nicht immer in der gleichen Weise zu. Handelte es sich um verhältnismäßig frische Organe, so betraf die Färbungszunahme, von der sauren Seite aus betrachtet, annähernd in gleicher Weise Kernkörperchen und Chromatin. In etwas veränderten Lebern, in welchen das Chromatin der Drüsenzellen bereits in einem körnigen Zustand vorlag, färbten sich einzelne von diesen

Granula rascher als andere; stark faule Organe glichen schließlich im färberischen Verhalten ihrer Kerne wieder mehr den frischen. Bezüglich des Plasmas fiel es auf, daß sich die perinucleär angeordneten Eiweißkörper in veränderten Organen verhältnismäßig frühzeitig färbten.

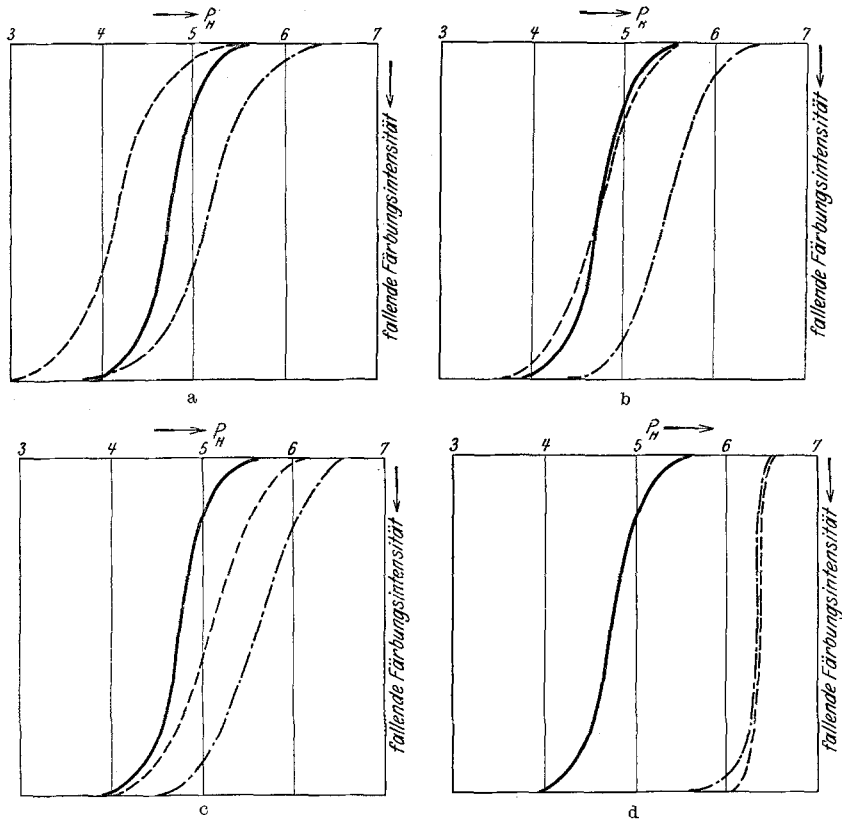


Abb. 2. Schematische Darstellung des Verhaltens des Färbungsgrades von Kernen — — —, Abnützungspigment — — —, und Plasma — · — · der Drüsenzellen der Leber nach Behandlung mit m/500-Methylenblaulösungen verschiedener Wasserstoffionenkonzentration in den Fällen 1 (a), 7 (b), 38 (c) und 2 (d).

Außer dem Verhalten der Drüsenzellen wurde auch das der *Kupffer*-schen Sternzellen, der Epithelien der Gallenwege und der Spaltpilze verfolgt, während bezüglich der Blutveränderungen auf eine an anderer Stelle erscheinende Arbeit zu verweisen ist. Die Kerne der Endo- und Epithelien sind im allgemeinen stärker negativ geladen als diejenigen der Drüsenzellen. Man erhielt daher in verhältnismäßig frischen Organen im Bereiche von p_H 3,3 oft eine fast isolierte Färbung dieser Gebilde. Im Verlaufe der postmortalen autolytischen und Fäulnisveränderungen traten auch bei diesen Zellen vor ihrer völligen Strukturauflösung

deutliche Verschiebungen der Bereiche des Färbungsabfalles und der Lage der Umladepunkte in der Richtung gegen die alkalische Seite auf.

Sehr auffällig war das Verhalten der Spaltpilze im Falle 26. Während in dem bereits weitgehenden veränderten Organ bis zu einem Bereiche von p_H 4,5 weder eine Färbung der Kerne noch des Plasmas erkennbar wurde, färbten sich die an zahlreichen Stellen in Haufen angeordneten stäbchenförmigen Fäulnisbakterien bereits von p_H 3,3 an zunehmend stark. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß eine isolierte Darstellung der stark negativ geladenen Bakterienkörper durch Anwendung entsprechend gepufferter Farblösungen auch in Schnittpreparaten erreicht werden kann¹.

Das Ergebnis der Untersuchungen dieser Reihe läßt sich dahin kurz zusammenfassen, daß die Umladebereiche von Kern- und Plasmaeiweißkörpern der Leberzellen nach dem Tode weitgehende Unterschiede aufweisen. Besonders die extremen Werte, wie sie einerseits in verhältnismäßig frischen, anderseits in weitgehend veränderten Organen gefunden wurden, lassen nun die Frage berechtigt erscheinen, ob diese Änderungen der elektrostatischen Ladung von Kernchromatinen und Plasma eine charakteristische Reaktion auf den postmortalen Abbau nativer Eiweißkörper darstellen.

Zu einer möglichst exakten Beantwortung der Frage wäre es notwendig, an demselben Material außer der Prüfung seines Verhaltens gegenüber gepufferten Farblösungen auch einen chemischen Vergleich des Eiweißabbaues durchzuführen, eine Forderung, die bei dieser Arbeit noch nicht erfüllt werden konnte. Es sei jedoch erwähnt, daß derartige Untersuchungen beabsichtigt sind. Bei dieser Versuchsreihe mußte daher zunächst auf morphologischem Wege zu dem Wesen der beobachteten Befunde Stellung genommen werden. Vergleicht man nämlich die morphologischen Befunde mit den bei der Anwendung gepufferter Farblösungen ermittelten Werten, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in den Fällen der Gruppe 2—4 deutliche postmortale Strukturveränderungen bestanden. Unter der Annahme, daß die isoelektrischen Punkte von Kernchromatinen und Plasma, wie sie *Pischinger* und *Zeiger* bei Meerschweinchenlebern fanden, auch bei frischen menschlichen Organen angenähert in denselben Bereichen liegen, so würden die an meinem Material für die Fälle der Gruppe 2—4 berechneten Werte wesentliche Abweichungen darstellen. Daß diese Verschiebungen der Umladebereiche gegen die alkalische Seite zufällig oder durch Unterschiede in der technischen Behandlung der Schnitte entstanden sind, ist mit Rücksicht auf die morphologischen Veränderungen auszuschließen. Während nun in den Fällen der Gruppe 2 bis 4 sowohl den Bau als auch das physiko-chemische Verhalten der Präparate deutliche Ver-

¹ Diese isolierte Darstellung wird dann ermöglicht, wenn die Bakterienleiber die sauersten von allen im Schnitt vorkommenden Stoffen enthalten und daher bei zunehmender $[H^+]$ am spätesten umgeladen, d. h. dem Farbstoff gleichgeladen werden. Vgl. *Pischinger, F.*: Z. Zellforschg 3, 180 u. 190 (1926).

änderungen aufwies, fehlten postmortale Abweichungen im feineren Bau der Zellen in den 14 Fällen der Gruppe 1. Der Nachweis, daß die auch in diesen Fällen gegenüber den Normalwerten beobachtete Verschiebung der Umladebereiche bereits eine post-mortale Erscheinung war, hätte deswegen große Bedeutung, als sich dadurch zeigen ließe, daß die nach dem Tode auftretenden physikalisch-chemischen Änderungen der Zelleiweißkörper mit feineren histologischen Methoden schon früher als morphologische Abweichungen darstellbar sind. Zur Prüfung für die Richtigkeit dieser Vermutung wurden Tierversuche angestellt.

Ehe jedoch auf diese eingegangen wird, sei noch auf eine Beobachtung hingewiesen, welche eine Überprüfung der Einheitlichkeit der Untersuchungstechnik gestattete. Bei systematischer Untersuchung aller Präparate dieser Reihe ergab es sich, daß die Grenzen der raschen Färbungsabnahme und die Lage der isoelektrischen Punkte des gelblich-körnigen Abnützungspigmentes in den Drüsenzellen in den verschiedensten Fällen keine Unterschiede aufwies. Sowohl in verhältnismäßig frischen als auch in ausgesprochen faulen Organen lag der Färbungsabfall zwischen p_H 4,0 bis 5,6 und der isoelektrische Punkt bei etwa 4,75. Dieses Verhalten weist darauf hin, daß das Abnützungspigment Einflüssen der Autolyse und Fäulnis gegenüber sehr widerstandsfähig ist. Wenn sich also in verschiedenen Präparaten die gleichen Werte für dieses Pigment ergaben, so sprach dieser Befund dafür, daß der Untersuchungsvorgang ein einheitlicher war; weiterhin ließ sich daraus folgern, daß Verschiebungen der isoelektrischen Punkte anderer Eiweißkörper nicht auf Unterschieden in der Technik, sondern auf Änderungen ihrer elektrostatischen Eigenschaften beruhen mußten.

B. Tierversuche.

Hatte sich bei der Untersuchung des menschlichen Leichenmaterials der Hinweis ergeben, daß die Umladebereiche der Kernchromatine und des Plasmas der Leberzellen nach dem Tode Verschiebungen nach der alkalischen Seite erfahren, so war anzunehmen, daß diese Veränderungen auch im Tierversuche in entsprechender Weise auftreten würden. Der Versuch bot den Vorteil, die Zeit der Organentnahme nach der Tötung der Tiere und die Temperatur der Aufbewahrungsräume willkürlich zu bestimmen.

Zu den Versuchen dienten 30 Meerschweinchen, welche in Gruppen gleichzeitig getötet und unter jeweils gleichen Temperaturbedingungen an der Luft liegen gelassen wurden. Die Organentnahme erfolgte in Abständen von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen und spätestens etwa 2 Wochen nach der Tötung. Die Behandlung der Organstückchen und Schnittpräparate erfolgte nach der oben beschriebenen Methodik.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der mit Hämatoxylin-Eosin, bzw. Eisenhämatoxylin-van Gieson behandelten Präparate ergaben sich kurz zusammengefaßt folgende Befunde:

Völlig normale Strukturbilder ohne Abweichungen im feineren Bau der Kerne und des Plasmas der Leberzellen fanden sich bei Aufbewahrung der getöteten Tiere in einem Raume mit einer mittleren Temperatur von etwa 15° C noch nach 20 Stunden. Etwa nach 24—60 Stunden traten Änderungen der Plasmaverteilung in den Zellen auf. Während dieses in frischen Organen eine mehr feinkörnige Färbung aufwies, wurde es allmählich mehr grobflockig und fand sich teils perinucleär, teils randständig angeordnet. Kernveränderungen im Sinne einer Fältelung der Kernmembran, bzw. einer Abblassung der Färbbarkeit und Änderungen der Chromatinverteilung, wurden im allgemeinen unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen vom dritten Tage an deutlich. Das Bild der späteren durch Autolyse und Fäulnis bedingten Veränderungen bot keine Besonderheiten. Mit zunehmender Abblassung der Kernfärbbarkeit ging eine Auflockerung des Zellverbandes, eine partielle Zerstörung der Zellgrenzen der bindegewebigen Stützgewebe, der Gallenwege und Gefäße bis zur völligen Aufhebung jeglicher Struktur einher, so daß man schließlich von einer Homogenisierung des Gewebes sprechen konnte.

Der Ablauf dieser Veränderungen, wie er in 5 Reihen zu beobachten war, ist in der Tabelle 2 neben den Ergebnissen der Untersuchung nach Behandlung der Schnitte mit gepufferten Farblösungen eingetragen worden.

Aus den einzelnen Versuchsniederschriften ist es deutlich ersichtlich, daß in allen Reihen unter den jeweils vorliegenden Bedingungen *fortschreitende* Verschiebungen der Bereiche des Färbungsabfalles und der Lage der isoelektrischen Punkte in der Richtung zum Neutralpunkt nach der Tötung des Tieres erfolgten. Die Veränderungen erstreckten sich von den mit den Ergebnissen *Pischingers* gut übereinstimmenden Normalwerten für Kernchromatine und Plasma von p_H 3,5 bzw. 4,2¹ bis p_H 6,3 bzw. 6,3. Auch in diesen Versuchen ging mit der Verschiebung der Werte gegen die alkalische Seite eine Veränderung der relativen Lage der Umladepunkte von Kernen und Plasma mit fortschreitender Autolyse bzw. Fäulnis in der Weise Hand in Hand, als die ursprünglich getrennten Bereiche der Färbungsminima dieser Gebilde bei vorgeschrittener Fäulnis nahe dem Neutralpunkt zusammenfielen.

Das Verhalten von Endo- und Epithelien bot gegenüber demjenigen des Leichenmaterials keine Unterschiede; auch die isolierte Färbbarkeit von Fäulnisbakterien im Bereiche von p_H 3,3 in weitgehend veränderten Organen war in derselben Weise wie im Falle 26 darstellbar.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten der Organe in der zweiten Reihe. Aus den Versuchen geht hervor, daß bereits einige

¹ *Pischinger* fand den isoelektrischen Punkt der Kerne bei 3,3 und des Plasmas bei p_H 4,0. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf eine verschiedene Wertigkeit der Anionen bei Acetatpuffern gegenüber den früher von *Pischinger* verwendeten Phosphatpuffern zurückzuführen. Vgl. *Pischinger*, l. c. S. 180 u. 190.

Tabelle 2.

Nr. des Expts.	Art der Aufbewahrung nach dem Tode	Mittlere Temperatur	Zeit der Organentnahme nach dem Tode	Befunde bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung				Befunde bei Färbung mit gepufferten Methylenblaulösungen			
				Struktur im allgemeinen	Leber-Zellen		Färbungsintensität im allgemeinen	Drüsenzellen der Leber		Ungefähre Lage des isoelektr. Punktes	Ungefähre Lage des isoelektr. Punktes
					Kerne	Plasma		Abnahme der Kernfärbbarkeit	Abnahme der Plasmafärbbarkeit		
1	—	15° C	sofort	—	—	—	—	3,1—4,75	3,5	3,7—6,0	4,2
2	Zimmer	15° C	48 Std.	—	—	etwas flockig	—	3,6—4,75	3,8	4,0—6,1	4,5
3	"	15° C	11 Tage	nur grob erhalten	Membran zerknittert	flockig, Zellen schollig	abgeblaßt	4,5—6,5	4,75	4,5—6,5	5,0
4	Zimmer	17° C	3 Std.	—	—	—	—	3,25—4,75	3,6	3,8—6,4	4,3
5	"	17° C	6 Std.	—	—	—	—	3,5—5,0	3,75	3,8—6,4	4,3
6	"	17° C	10 Std.	—	—	—	—	3,6—5,0	3,8	4,0—6,5	4,4
7	"	17° C	15 Std.	—	—	etwas flockig	—	3,6—5,5	3,8	4,0—6,5	4,5
8	"	17° C	17 Std.	—	geringe Veränderung	desgl.	—	3,7—5,0	3,8	4,0—6,5	4,6
9	"	17° C	24 Std.	—	—	flockig	—	3,7—5,5	3,9	3,8—6,5	4,75
10	Zimmer	15° C	60 Std.	—	—	flockig	etwas abgeblaßt	3,7—5,0	3,9	4,3—6,5	4,8
11	"	15° C	3 Tage	—	Membran zerknittert	flockig, Grenzen herdförmig aufgehoben	deutlich abgeblaßt	3,7—5,6	3,9	4,4—6,5	5,1
12	"	15° C	5 1/2 Tage	—	sehr blaß, oft zerfallen	desgl., sehr blaß gefärbt	desgl., mehr homogen	3,8—5,7	4,3	4,5—6,5	5,3

13	Zimmer	16° C	36 Std.	—	—	Membran etwas zernknetert sehr blaß, herdförmig zerstört	flockig	3,7—6,1	3,8	3,7—6,5	4,4
14	„	16° C	5 Tage	—	stark abgeblaßt	sehr blaß, homogen	flockig, Zellgrenzen herdförmig zerstört	4,1—6,5	4,6	4,4—6,5	5,0
15	„	16° C	6 Tage	kaum erkennbar	sehr blaß, homogen	kaum erkennbare Kernschatten	Zellen schollig, Plasma flockig	4,4—6,5	5,0	4,5—6,5	5,7
16	Keller	10° C	7 Tage	ziemlich gut erhalten	—	sehr blaß, Membran etwas gefaltet	flockig, un- regelmäßige Zellgrenzen	3,9—6,1	4,0	4,5—6,5	5,0
17	9 Tage Keller 2 Tage Zimmer	10° C 17° C	11 Tage	desgl.	blaß	blasse Kernschatten	Zellverband gelöst, schollige Zellreste	4,6—6,5	5,6	4,5—6,5	5,6
18	9 Tage Keller, 4 Tage Zimmer	10° C 17° C	13 Tage	völlig aufgehoben	blaß, homogen	desgl.	desgl.	4,6—6,5	5,7	4,6—6,5	6,0
19	9 Tage Keller, 7 Tage Zimmer	10° C 17° C	16 Tage	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	5,0—6,5	6,3	5,0—6,5	6,3

Stunden nach dem Tode deutliche Änderungen der elektrostatischen Ladung der Eiweißkörper unter den von mir innegehaltenen Bedingungen auftraten, ohne daß morphologische Abweichungen erkennbar waren. Da sich diese Verhältnisse auch in anderen Versuchen immer wieder darstellen ließen, so gewinnt die Annahme, daß es sich um postmortale Frühveränderungen handelte, eine weitere Stütze. Im Hinblick auf die entsprechenden Ergebnisse an den menschlichen Organen der ersten Gruppe erscheint mir *durch Anwendung gepuffter Farblösungen die Möglichkeit gegeben, schon bedeutend früher, als es mit Hilfe der üblichen Farbgemische möglich ist, postmortale Abbauveränderungen der Leberzellen zu erfassen.*

Der Ablauf autolytischer Veränderungen läßt sich, wie bekannt, unter anderem durch Temperaturunterschiede sehr stark beeinflussen. In einer Reihe von Versuchen wurde geprüft, in welcher Weise sich diese Einflüsse im färberischen Verhalten der Präparate bemerkbar machen. So wurde z. B. im Tierversuch 16 der Leichnam 7 Tage lang in einem kühlen Kellerraum aufbewahrt. Die Lage der Umladepunkte von Kernchromatinen und Plasma der Drüsenzellen unterschied sich danach nur wenig von derjenigen bei einem Tiere (Nr. 11) nach dreitägiger Lagerung in einem wärmeren Raume. Andere Tiere der Reihe 5 wurden nach der Aufbewahrung im Keller in einen wärmeren Raum gebracht. Der Einfluß der Temperatursteigerung auf den Abbau der Organe äußerte sich in einer raschen Verschiebung der Umladebereiche nach der alkalischen Seite.

Die Ergebnisse der Untersuchungen in den Tierversuchen zeigen demnach weitgehende Übereinstimmungen mit dem elektrostatischen Verhalten der Zelleiweißkörper in menschlichen Organen. Insbesondere gestatten die Untersuchungen dieser Reihe den Schluß, daß die Verschiebung der Bereiche des Färbungsabfalles und der Lage der isoelektrischen Punkte nach dem Tode allmählich nach der alkalischen Seite vor sich geht. Der Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit des Ablaufes dieser Veränderungen läßt sich mit Hilfe der angewendeten Methodik gut darstellen. Es war schließlich noch zu prüfen, ob der Ablauf der postmortalen Eiweißveränderungen, wie er bisher in verschiedenen Organen beobachtet wurde, auch in einem einzelnen Organ durch wiederholte Entnahme von Gewebstückchen verfolgt werden kann.

C. Untersuchung an faulen, bzw. autolytisch veränderten Lebern.

Die zu diesem Zwecke bei verschiedenen Obduktionen entnommenen Organe wurden längere Zeit bei Zimmertemperatur in Glaströgen ohne Zusätze aufbewahrt. In bestimmten zeitlichen Zwischenräumen entnahm ich kleine Gewebstückchen und behandelte sie in der eingangs geschilderten Weise. Die Fehlerquellen, welche dieser Untersuchungsvorgang als Vergleichsgrundlage mit den im Organismus vor sich gehenden Organveränderungen in sich barg, sind von Walcher ausführlich dargestellt

worden. Mit Rücksicht auf die obige Fragestellung und die Unmöglichkeit einer idealen Lösung der Organentnahme ohne Änderung der natürlichen Verhältnisse im Organismus mußte dieser Weg jedoch beschritten werden.

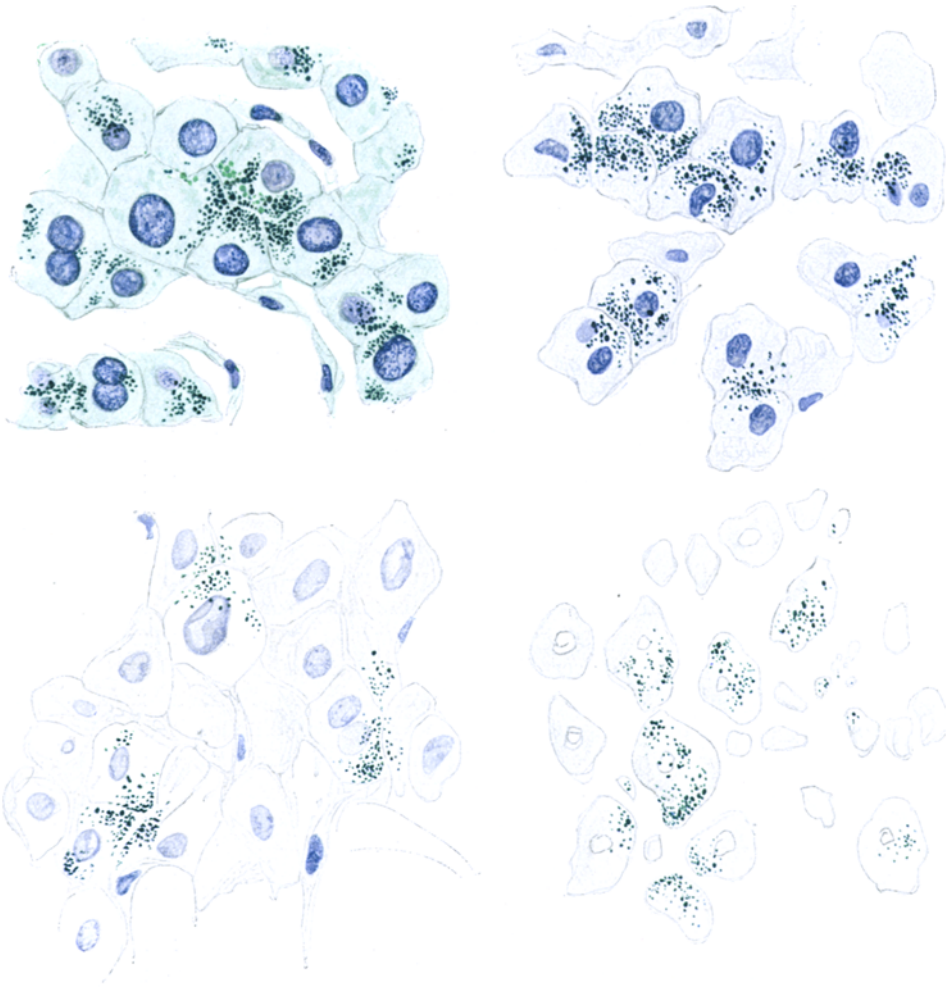


Abb. 3. Die Färbung der Kernchromatine, des Plasmas und des Abnützungspigmentes der Drüsenzellen der Leber bei Behandlung mit m/500-Methylenblaulösungen in n/100-Puffergemischen von $pH = 5,0$ in verschiedenen Fäulnisstadien desselben Organes. a = 24 Stunden, b = 2 Tage, c = 4 Tage und d = 6 Tage p. m. Alle Schnitte unter gleichen Bedingungen auf einem Objektträger gefärbt. Man erkennt das ungleiche Verhalten der Kern- und Plasmafärbbarkeit, bei gleichbleibender Färbbarkeit des Abnützungspigmentes.

Die Untersuchungsergebnisse entsprachen in allen Fällen vollkommen denjenigen, welche bei dem Meerschweinchenmaterial erhoben wurden. Innerhalb jedes der untersuchten Organe traten die Verschiebungen

des Färbungsabfalles und der Lage der isoelektrischen Punkte von Kernen und Plasma der Leberzellen nach der alkalischen Seite in ganz entsprechender Weise auf. Auch das Abnützungspigment ließ Änderungen in seinem färberischen Verhalten selbst bei längerer Fäulnis vermissen (Abb. 3). In graphischer Weise würden die Verhältnisse für jedes einzelne Organ ähnliche Kurven wie bei den Fällen der ersten Untersuchungsreihe ergeben.

IV. Rückblick.

Bei einer kritischen Erörterung der Untersuchungsergebnisse ist zunächst darauf einzugehen, ob die mit der beschriebenen Methodik für die Lage der isoelektrischen Punkte einzelner Zellbestandteile ermittelten Werte miteinander verglichen werden können, da die chemische Zusammensetzung des Organmaterials infolge der autolytischen und Fäulnisveränderungen große Unterschiede aufwies. *Pischinger* hat nun, wie bereits erwähnt, schon in seiner ersten Arbeit ausdrücklich betont, daß die Grundlage zur Erzielung vergleichbarer Befunde im Sinne von Äquivalentbildern *Nissls* durch eine einheitliche Behandlung der Präparate geschaffen werden muß. Dazu ist es vor allem notwendig, stets das gleiche Fixierungsmittel (in unserem Falle absoluten Alkohol) zu verwenden. Die von mir gefundenen Zahlenwerte für die Bereiche des Färbungsabfalles und der isoelektrischen Punkte sind daher der Ausdruck für ein bestimmtes physikalisch-chemisches Verhalten aller in den Schnitten enthaltenen alkoholunlöslichen bzw. alkoholfällbaren Stoffe. Diese Werte können aber durchaus miteinander verglichen werden.

Rückschlüsse auf die Natur der einzelnen Eiweißkörper im chemischen Sinne lassen sich mit dieser Untersuchungstechnik nicht ziehen. Man wird jedoch mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Fermentforschung mit Recht annehmen dürfen, daß den physikalisch-chemischen Veränderungen der Substrate auch chemische Abbauvorgänge nach Art und Grad zugrundeliegen.

Es ist weiterhin noch zu erörtern, ob das in diesen Versuchen beobachtete postmortale Verhalten der Zelleiweißkörper in einem Widerspruch zu den allgemeinen Erfahrungen über die Reaktionsveränderungen in Geweben, bzw. Autolysaten steht.

Die Reaktion in Körperflüssigkeiten und Geweben wird bekanntlich nach dem Tode sauer. In Autolysaten kann diese Säuerung lange Zeit bestehen bleiben, im Organismus geht sie dagegen nach den Untersuchungen von *de Laet*, *Reiß* und *Simonin* bald in ein alkalisches Endstadium über. Ein derartiges Ansteigen der Wasserstoffionenkonzentration konnte ich in den fixierten Substraten nie beobachten, ein Befund, welcher jedoch meiner Ansicht nach darauf zurückzuführen ist, daß man die Bedingungen, unter welchen man die Untersuchungen über die allgemeine Reaktion eines Gewebes usw. anstellte, nicht mit den von mir eingehaltenen vergleichen kann. Als Grundlage für das Ansteigen der

[H·] in unbehandelten Geweben ist wohl vor allem die Entstehung von Milchsäure, freien Fettsäuren, Aminosäuren und anderen Abbauprodukten verantwortlich zu machen. Diese „sauren“ Verbindungen gehen aber offenbar bei der Fixierung der Präparate größtenteils in Lösung, so daß im Substrat nur die alkoholfällbaren „säureverarmten“ Gewebeskolloide, bzw. andere alkoholunlösliche Stoffe verbleiben.

Wenn wir somit die drei Untersuchungsreihen überblicken, kann man es wohl als wichtigstes Ergebnis ansehen, daß der Abbau des Lebergewebes nach dem Tode in morphologischem Sinne, worunter die fortschreitende Auflösung der charakteristischen Zell- und Gewebsstruktur verstanden sei, auch mit weitgehenden Veränderungen im physikochemischen Verhalten der den Strukturen zugrundeliegenden Ampholyte verbunden ist. Hierfür spricht der Parallelismus zwischen morphologischem Verhalten und dem Grade der Verschiebungen der Umladebereiche, ferner der in Tierversuchen erbrachte Nachweis, daß durch die angewendete Methode Hemmungen, bzw. Beschleunigungen im Ablauf der autolytischen Veränderungen dargestellt werden können, schließlich die Beobachtung über das Verhalten eines gegenüber der Autolyse und Fäulnis widerstandsfähigsten Körpers, wie des Abnutzungspigmentes in den Leberzellen.

Es wäre verfrüht, aus den bisherigen Ergebnissen Rückschlüsse auf den feineren Mechanismus des postmortalen Eiweißabbaues zu ziehen. Die Untersuchungen geben jedoch gewisse Hinweise über die Richtung, in welcher weiter zu arbeiten wäre. Zunächst ist es jedenfalls erforderlich, das Verhalten der Zelleiweißkörper nach dem Tode an einem größeren Materiale auch an anderen Organen zu prüfen. Ein vollständig getrenntes Studium erfordert der Ablauf autolytischer Veränderungen in Organen mit pathologischen Befunden. Ob es möglich sein wird, mit Hilfe dieser Methodik exaktere Anhaltspunkte für die gerichtlich-medizinisch bedeutsamen Fragen der Todeszeitbestimmung oder der Abgrenzung vitaler und postmortaler Veränderungen zu erhalten, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

V. Zusammenfassung.

1. In Untersuchungen an Lebern des Menschen und von Meerschweinchen mittels gepuffelter Farblösungen, das ist im histologischen Äquivalentbilde, wurden die postmortalen Veränderungen der Strukturen und des elektrostatischen Verhaltens der Leberzellen erforscht. Dabei ergab es sich, daß die Bereiche des raschen Färbungsabfalles und der Lage der isoelektrischen Punkte von Kernchromatinen und Plasma der Leberzellen nach dem Tode eine fortschreitende Verschiebung in der Richtung zum Neutralpunkt erfahren. Der Ablauf dieser Veränderungen geht innerhalb eines Organes nicht gleichmäßig vor sich. Einzelne Abschnitte der Leberläppchen können Unterschiede in der Färbbarkeit frühzeitiger als andere aufweisen. Mit der Verschiebung

der absoluten Lage der isoelektrischen Punkte von Kernen und Plasma nach der alkalischen Seite ändert sich auch die relative Lage der Umladebereiche derselben Zelleiweißkörper zueinander. Während z. B. die isoelektrischen Punkte der Kernchromatine und des Plasmas der Drüsenzellen in frischen Organen bei p_H 3,5 bzw. 4,2 ermittelt werden, liegen sie in faulen, bzw. autolytisch veränderten Lebern oft in denselben Bereichen nahe dem Neutralpunkt, etwa bei p_H 6,0. Die Geschwindigkeit, mit welcher diese Verschiebungen vor sich gehen, wird unter anderem von der Temperatur, bei der die Organe nach dem Tode aufbewahrt werden, wesentlich beeinflusst.

2. Eine Ausnahme gegenüber dem Verhalten der Zelleiweißkörper bildet das gelblich-körnige Abnützungspigment, dessen isoelektrischer Punkt auch bei vorgeschrittener Fäulnis keine auffälligen Veränderungen erfährt.

3. Bei dem Vergleiche zwischen morphologischem und färberischem Verhalten der Substrate konnte nachgewiesen werden, daß sich die Änderungen der elektrostatischen Eigenschaften der Zelleiweißkörper in der Leber mit Hilfe der angewendeten Technik bedeutend früher als Abweichungen der Zellstruktur erfassen lassen.

4. Die stark negativ geladenen Fäulnisbakterien lassen sich in Gewebsschnitten fauler Organe bei höherer $[H^+]$ der Farblösungen allein darstellen.

Schrifttum.

- Bethe, A.*: Angaben über ein neues Verfahren der Methylenblaufixation. Arch. mikroskop. Anat. **44** (1895). — Eine neue Methode der Methylenblaufixation. Anat. Anz. **12**, 438—446 (1896). — Die Einwirkung von Säuren und Alkalien auf die Färbung und die Färbbarkeit tierischer Gewebe. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 399 (1905). — *Hofmeister, F.*: Arch. f. exper. Path. **28** (1891). — *Keller, R.*: Die Elektrizität in der Zelle. Mährisch-Ostrau 1925. — *de Laet*: Ann. Méd. lég. etc. **1926**, 497. — *Mommsen, H.*: Über die elektrostatische Ladung von Zellen des menschlichen Blutes usw. Fol. haemat. (Lpz.) **34** (1927). — Über die neutrophilen Granulationen der Leukocyten und ihre gesetzmäßige Veränderung bei Scharlach und lobärer Pneumonie. Jb. Kinderheilk. **116** (1927). — *Naylor, E. E.*: The hydrogen-ion concentration and the staining of sections of plant tissue. Amer. J. Bot. **13** (1926). — *Nissl, Fr.*: Neur. Zbl. **13** (1894). — *Pelet-Jolivet*: Theorie des Färbungsprozesses. Dresden 1910. — *Pischinger, A.*: Die Lage des elektrostatischen Punktes histologischer Elemente als Ursache ihrer verschiedenen Färbbarkeit. Z. Zellforsch. **3** (1926). — Diffusibilität und Dispersität von Farbstoffen und ihre Beziehung zur Färbung bei verschiedenen H-Ionenkonzentrationen. Z. Zellforsch. **5** (1927). — Über die isoelektrischen Punkte der Muskelbestandteile. Pflügers Arch. **217** (1927). — *Pulcher, Cl.*: La colorazione di elementi tissati in rapporto al punto isoelettrico. Boll. Soc. Biol. sper. **2** (1927). — Colorazioni istologiche e punto isoelettrico. Arch. Sci. med. **50** (1927). — *Reiß et Simonin*: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, Nr 21 (1927). — *Sandels, A.*: Untersuchungen über die Veränderungen der neutrophilen Granula bei Infektionskrankheiten. Jb. Kinderkrkh. **120** (1928). — *Schwarz-Karsten, H.*: Über Blutfärbung mit gepufferten Farblösungen. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 43. — *Spiro, C.*: Über physikalische und physiologische Selektion. Habil.-Schrift Straßburg 1897. — *Walcher*: Studien über die Leichenfäulnis mit besonderer Berücksichtigung der Histologie derselben. Virchows Arch. **268** (1928). — *Zeiger, K.*: Der Einfluß von Fixationsmitteln auf die Färbbarkeit histologischer Elemente. Z. Zellforsch. **10**, H. 3 (1930).