

(Aus dem histologisch-embryologischen und dem physiologischen Institut der Universität Innsbruck. [Vorstände: Prof. Dr. *S. Schumacher* und Prof. Dr. *E. Th. Brücke*.])

Zur Frage der Bedeutung des Epiphysenfugenknorpels für das Wachstum der langen Röhrenknochen. (Experimentelle Untersuchung über Rückeinpflanzung des um 180° gedrehten Fugenknorpels.)

Von
Franz Brücke.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Mai 1930.)

Inhalt.

1. Einleitung.
2. Material und Technik.
3. Befunde.
4. Zusammenfassung.
5. Schrifttum.

Einleitung.

Die Frage nach dem Schicksal des Epiphysenknorpels langer Röhrenknochen nach freier autoplastischer oder homoioplastischer Überpflanzung ist noch nicht geklärt, obwohl sich im Schrifttum eine Reihe von Arbeiten über diese Frage findet. Vor allem scheinen mir aber die verschiedenen Versuche nicht immer die physiologischen Funktionsbedingungen dieses immerhin hochdifferenzierten Gewebes zu berücksichtigen.

Vorbildlich ist in dieser Beziehung der erste und wohl auch vielseitigste Untersucher des Gebietes *H. Helferich* vorgegangen. Er stellte seine Untersuchungen an Ellen junger Kaninchen an, da die bedeutende Länge und oberflächliche Lage dieses Fugenknorpels ein verhältnismäßig leichtes Arbeiten gestatten. Um zunächst das Verhalten des Epiphysenfugenknorpels nach Lostrennung aus seiner Umgebung kennen zu lernen, schnitt er aus dem distalen Ende der Elle den ganzen Fugenknorpel mit einem schmalen Knochenstück aus der Epiphyse und einem etwas breiteren aus der Diaphyse mit einer Schere heraus und ließ das Stück am selben Ort und in der ursprünglichen Lage wieder einheilen. Die histologische Untersuchung der aus sehr reichlichem Tiermaterial gewonnenen Präparate wurde damals von *Enderlen* durchgeführt. Der

Versuch wurde von *Helperich* vielfach abgeändert: So wurde z. B. das ausgeschnittene Stück um 180° gedreht, so daß der mitgenommene Teil der Diaphyse dem Rest der Epiphyse gegenüberstand. Ferner wurde die Knorpelknochenscheibe in den Schaft eines anderen Röhrenknochens desselben Tieres eingefügt usw. Histologisch untersucht und veröffentlicht wurde jedoch nur die erstgenannte Versuchsreihe (Rücküberpflanzung des nicht gedrehten Stückes).

Ohne zunächst die *Helperichsche* Arbeit zu kennen, habe ich an 10 jungen Kaninchen im Alter von 18—40 Tagen die zweite, von *Helperich* durchgeführte, aber nicht veröffentlichte Abänderung des Versuches, das ist Einheilung einer etwa 3—4 mm dicken Scheibe, die aus dem Fugenknorpel und 2 schmalen angrenzenden Knochenstücken aus der Diaphyse und Epiphyse besteht, ausgeführt, nachdem dieselbe um 180° gedreht wurde. Die Fragestellung war dabei eine doppelte. Einmal konnte bei dieser Versuchsanordnung besonders gut beobachtet werden, wie weit die Funktion des Epiphysenknorpels erhalten war, da sich im histologischen Bild Knochen vom Typus des an die Fuge grenzenden Diaphysenstückes leicht von Epiphysenknochen unterscheiden läßt und daher auch nach knöcherner Einheilung des gedrehten Stückes ein Zuwachs von Knochen von der Epiphysenfuge aus vom stehengebliebenen Diaphysen- (bzw. Epiphysenrest) gut abgegrenzt werden konnte. Vor allem sollte aber auf Anregung von Herrn Prof. *S. v. Schumacher* untersucht werden, ob auch nach Drehung des Fugenknorpels die Knochenanbildung in der alten Richtung, d. h. vorwiegend gegen die Diaphyse und nur in ganz geringem Maß gegen die Epiphyse erfolgt, oder ob etwa eine Umorientierung innerhalb des Knorpels so erfolgt, daß die Wachstumsrichtung entgegengesetzt wäre. Im ersten Fall müßte nach der Operation weit mehr Knochen gegen den stehengebliebenen Epiphysenrest angebaut werden, im zweiten würde nach wie vor der Schaft in die Länge wachsen. Meine Untersuchung kann also als eine unmittelbare Fortsetzung und Erweiterung der *Helperichschen* betrachtet werden und ermöglicht einen Vergleich mit dieser um so mehr, als die gleiche Tierart und der gleiche Fugenknorpel für die Versuche gewählt wurde. (Einzelne Versuche wurden auch an der distalen Radiusepiphyse des Kaninchens ausgeführt.) Es mögen daher kurz die Schlüsse folgen, zu denen *Helperich*, bzw. sein Schüler *Enderlen* kam:

1. Der ausgeschnittene und rücküberpflanzte Intermediärnorpel behält einen großen Teil seiner Lebensfähigkeit bei.
2. Am besten erhalten sind die nahe dem Perichondrium und der Encoche gelegenen Teile des Intermediärnorpels, während die mittleren Gebiete in größerem Ausmaß einem Zerfall anheimfallen.
3. Der Intermediärnorpel erfährt eine ziemlich beträchtliche Höhenzunahme.

4. Der in späterer Zeit auftretende Höhenunterschied (im Intermediärknorpel) erfolgt aus der Verknöcherung, die vom lebenden Knorpel aus stattfindet, während vom degenerierten aus keine erfolgt.

5. In den mitentfernten Knochenstücken bleiben einzelne Teile lebensfähig (entsprechend den Erfahrungen von *Barth* an jungen Tieren), an die degenerierten Knochenbalken lagert sich osteoides Gewebe und neue Knochensubstanz an.

6. Die Ulna bleibt im Wachstum zurück, daraus ergibt sich eine Krümmung des Radius.

Einige Einzelheiten aus den Ergebnissen werden bei der Beschreibung der eigenen Befunde noch zu erwähnen sein.

Als erster nach *Helferich* hat sich (1900) *Zoppi* mit der Überpflanzung des Fugenknorpels beschäftigt und gelangte dabei zu so günstigen Ergebnissen, daß er sich berechtigt glaubte, das Verfahren in der menschlichen Chirurgie anzuwenden, im Gegensatz zu *Helferich*, der seine Versuche als nur theoretisch bemerkenswert bezeichnete. *Zoppi* stellte jedoch fest, daß man streng zwischen autoplastischer Überpflanzung (mit guter Aussicht auf Erfolg) und der stets mißlingenden heteroplastischen unterscheiden müsse.

Die Behauptungen *Zoppi*s wurden (1907) von *Galcarzi* bestritten und zum Teil widerlegt. *Galcarzis* Erfahrungen am Kaninchen sind eher ungünstiger als die von *Helferich* und auch in zwei klinischen Fällen von autoplastischer Überpflanzung des Fugenknorpels beim Menschen sah er ein rasches Schwinden dieses Gewebes im Röntgenbild.

Erst 1912 erschien wieder eine Untersuchung über die chirurgische Verwendbarkeit des Intermediärknorpels an Hand einer Versuchsreihe an Kaninchen von *Rehn* und *Wakabayashi*. *Rehn* glaubt, eine der Hauptursachen des Versagens früherer Versuche darin sehen zu können, daß in allen bisherigen Arbeiten schmale Scheiben zur Überpflanzung verwendet wurden, welche außer dem Epiphysenknorpel nur dünne Knochenstücke an beiden Seiten enthielten. Er sagt:

„Bedenken wir nun die außerordentlich minutiosen Organverhältnisse der Kaninchen, — so liegt es auf der Hand, daß einmal ein derartiges zwiefaches Durchsägen schwerwiegender mechanische Veränderungen des Transplantates zur Folge haben mußte; fernerhin aber werden dem Intermediärknorpel dadurch, daß eine doppelte Konsolidierung, sowohl proximal wie distal stattfinden muß, gerade in der so außerordentlich wichtigen Anfangsperiode eine große Menge von Nährstoffen vorenthalten.“

Folgerichtig verpflanzte *Rehn* zugleich mit dem Fugenknorpel auch ein Drittel der Diaphyse und die ganze Epiphyse. Zu seinen Versuchen verwendete er 2 Monate alte Kaninchen, welche womöglich demselben Wurf entstammten. Er löste im Ellenbogengelenk das Radiusköpfchen und durchschnitt dann den Schaft im proximalen Drittel. Das Stück wurde frei, homoiplastisch einem Tier desselben Wurfes eingepflanzt.

Die Ergebnisse waren derart günstig, daß *Rehn* gegen den 1. und 2. Satz von *Enderlen* sagt:

„Wir konnten feststellen, daß der homoplastisch transplantierte Intermediärknorpel seine volle Lebenstähigkeit beibehält und daß nirgends ein Unterschied zwischen mittleren Partien und dem Perichondrium, bzw. der Encoche festgestellt wird.“ Ebenso fehlten Quellung und Expansion und dadurch bedingte Höhenzunahme. „Vielmehr konnten wir feststellen, daß die transplantierte Knorpelfuge von vorneherein die Funktion der resezierten Vorgängerin mit peinlichst genauer Einhaltung der normalen Grenzen übernahm.“

Nur in 2 Fällen, wobei einmal das Transplantat stark aus seiner Lage gewichen war, das andere Mal ein beträchtliches Hämatom an der Stelle des Schnittes entstanden war, beobachtete *Rehn* Vorgänge, die den *Helperichschen* Befunden entsprachen und schloß daraus auf die Wichtigkeit einer guten Stellung des Transplantates für das Erhaltenbleiben des Knorpels.

Gegen diese Versuche ist zu sagen, daß sie nicht an der hohen in voller Funktion stehenden Fuge der Elle junger Kaninchen ausgeführt wurden, sondern an der proximalen Radiusfuge, welche für das Wachstum dieses Knochens eine ungleich geringere Rolle spielt als die distale. (Eine Tatsache, die bereits *Ollier* nachgewiesen hat und die in neuerer Zeit *E. Bergmann* für den Menschen bestätigte.) Daher kann das Erhaltensein der Funktion an dieser Fuge viel schwerer nachgewiesen werden und auch die Ausfallserscheinungen (Verkrümmungen usw.) können nur unklar hervortreten. Für eine zahlenmäßige Angabe über den Grad des Längenwachstums, das von dem verpflanzten Fugenknorpel ausgegangen wäre, welche *Rehn* zu geben versucht, finden sich weder in den beigefügten Röntgenbildern, noch im histologischen Befund Beweise.

Was nun die Frage anlangt, ob es günstiger ist, viel oder wenig Knochen mit zu überpflanzen, so muß gesagt werden, daß sich der ernährende Säftstrom, der wohl allein für das Erhaltenbleiben des Fugenknorpels wichtig ist, mit Sicherheit rascher durch eine schmale Scheibe als durch ein längeres Knochenstück wieder herstellt, wobei noch hinzukommt, daß nach übereinstimmender Erfahrung fast der ganze verpflanzte Knochen der Aufsaugung unterliegt. Ein Einwand, den bereits *Axhausen* erhoben hat! Die Behauptung, es würden durch eine doppelte Konsolidierung dem Knochen Nährstoffe entzogen, ist eine reine Annahme und man möchte eher glauben, daß die Ernährungsbedingungen günstigere sind, wenn von beiden Seiten Gefäße gegen die Fuge durch die eröffneten Markräume vordringen können.

Axhausen hat in zahlreichen Versuchen an Ratten, denen er ganze oder längsgespaltete Gelenkenden mit Epiphysenknorpel unter die Rückenhaut verpflanzte, nachgewiesen, daß die Gefahr einer traumatischen Schädigung des Knorpelgewebes nicht besonders groß ist. An den durchschnitten verpflanzten Knorpelknochenstücken zeigten sich

nur die dem Schnitt nächstgelegenen Zellen in schmaler Schicht abgestorben, wenn man das Transplantat nach einer längeren Zeit untersuchte. Im übrigen stellte *Axhausen* fest, daß im überpflanzten Knorpel sich eine deutliche Schichtung ausbildet, indem die oberflächlich gelegenen Teile gut erhalten bleiben, die tieferen dagegen absterben. (Wenn man den ganzen Fugenknorpel verpflanzt, bleiben die Teile am besten erhalten, welche der Encoche am nächsten liegen.) Er beobachtete auch eine geringe Knochenneubildung, wo sich gut erhaltene Knorpelzellen fanden. Von einem Längenwachstum ist in der *Axhausenschen* Untersuchung nie die Rede.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse früherer Untersuchungen scheinen aber nicht allgemein bekannt zu sein, da neuere Untersucher sich nicht darauf beziehen. So teilen z. B. *M. Aron* und *R. Simon* (1923) mit, sie hätten an Meerschweinchen bei Überpflanzung von ganzen, durch Gelenke miteinander verbundenen Gliedmaßenknochen unter die Haut ein Längenwachstum gesehen, wenn die Muskulatur mitverpflanzt worden sei. Ohne umhüllende Muskeln sei der Epiphysenknorpel bald zugrunde gegangen. Eine Behauptung, auf die nach dem Gesagten wohl nicht eingegangen zu werden braucht. *P. G. Korneu* resezierte (1929) an einem langen Röhrenknochen den größten Teil des Schaftes, und pflanzte dann den distalen Fugenknorpel auf den proximal stehenden gebliebenen Rest des Schaftes. Bei dieser Versuchsanordnung sah er von dem verpflanzten Fugenknorpel kein Knochenwachstum ausgehen und schloß daraus, daß das Erhaltenbleiben dieses Knorpels für das Wachstum des Knochens keine große Bedeutung habe. Die Methode erscheint aber zur Entscheidung der Frage nicht geeignet, da dabei eine große Wundhöhle erzeugt wird. Jedenfalls steht sie hinter älteren Untersuchungen aus diesem Grunde weit zurück.

Und doch verdient die Frage nach der Verpflanzungsfähigkeit des Epiphysenknorpels doppelte Beachtung. Denn einmal sind die klinischen Erfahrungen über seine Verwendbarkeit in der menschlichen Chirurgie noch sehr spärlich. Dann aber ist die Frage von biologischem Interesse. Denn, wenn sich zeigen läßt, daß vom verpflanzten Fugenknorpel ein Knochenwachstum ausgeht, so wie umgekehrt *Helperich* in früheren Versuchen gezeigt hat, daß das Längenwachstum eines Röhrenknochens vollständig stehen bleibt, wenn man ihn herausschneidet, dann ist ein für allemal die Rolle des Intermediärknorpels im Sinne der alten *Hunter-Flourenschen*, heute wohl fast allgemein anerkannten Theorie direkt bewiesen.

Daß ein solcher neuerlicher Beweis nicht überflüssig ist, beweisen die Arbeiten *P. G. Korneu*s, der (1929) die *John Huntersche* Auffassung vom appositionellen Wachstum der Röhrenknochen zugunsten der noch älteren *Clopton Haversschen* Annahme eines interstitiellen Knochenwachstums wieder bestreiten zu müssen glaubt. Bevor ich daher zur

Besprechung der eigenen Befunde übergehe, möchte ich kurz zu diesen Arbeiten *Korneus* Stellung nehmen.

Zunächst wurde von *Korneu* festgestellt, daß Drahtringe, die er um Knochenspäne legte und dann mit diesen nach der *Albeeschen* Operationsmethode autoplastisch in gespaltene Wirbeldornfortsätze verpflanzte, auseinanderrücken. Z. B. in Versuch 10 (2. Teil). Hier behauptet *Korneu*: „Nach 5 Monaten hatte sich das Transplantat bedeutend verdickt (10 mm) (?¹), war fast um das Doppelte länger geworden — die Ringe waren von 15 mm auf 20 mm auseinandergedrängt“ (vorher: 0—10—15), (nachher: 0—11—26). Also Ring Nr. 2 war um 1 mm, Ring Nr. 3 um 1 cm „auseinandergedrängt“. Die Frage, ob hier ein ungleich starkes interstitielles Wachstum anzunehmen sei, läßt *Korneu* unerörtert. Ebenso die Frage, ob nicht vielleicht das ganze ursprüngliche Transplantat einer Resorption anheimgefallen ist, wie dies zuerst (1881) *Radzimowski*, dann *Barth*, *Axhausen* und nach diesen fast alle Untersucher für das Knochengewebe übereinstimmend an Transplantaten feststellten. [Siehe die Schrifttumzusammenstellungen über Knochenüberpflanzung von *E. Streißler* (1910) und *V. Hoffmann* (1925)]. Damit würde nämlich unklar, was eine Verschiebung der Drahtringe in den aus verschiedenen Quellen stammenden, jedesfalls neugebildeten Callusmassen für ein interstitielles Wachsen des eingepflanzten Knochenspanes noch bedeuten soll.

„Dies führt uns“, schreibt *Korneu*, „bereits zu der Vermutung, daß auch das normale Wachstum der Knochen diaphysär vor sich geht“. Doch versucht er auch noch direkte Beweise für diese Auffassung zu erbringen. Z. B. schneidet *Korneu* ein Stück aus der Fibuladiaphyse eines Kaninchens aus und beobachtet, daß „die Segmentenden sich stark voneinander verschieben“.

Obwohl die Epiphysenknorpel auch histologisch unverändert erschienen, konnte *Korneu* eine Verlängerung der Fibuladiaphysenreste, an welchen jene saßen, nicht beobachten. Zum Schluß sei noch Versuch Nr. 9 dieser Reihe genannt: Hier wurde aus der Fibula ein Stück ausgeschnitten und in der Mitte der Lücke ein Ring um die Tibia gelegt. „Nach 5 Monaten waren die Segmentenden von 27 cm (sic!¹) auf 55 cm auseinandergedrängt.“ Der Ring lag nach wie vor in der Mitte des Defektes.

Diese Versuche beweisen für *Korneu*:

1. „Verschiebung der Segmente des Parallelknochens (Tibia)“,
2. „hemmende Einwirkung einer Störung der Kontinuität eines Röhrenknochens auf das Wachstum des letzteren.“

Zu diesen Schlüssen wird man jedoch nicht kommen, wenn man nach der üblichen Auffassung annimmt, daß auch in diesen Fällen die

¹ Von mir eingesetzt.

Tibia durch Apposition an ihren Enden gewachsen ist und daß dabei die Epiphysen die Reste der Fibula mitgenommen haben, die ja durch Bandapparate mit ihnen verbunden waren. Außerdem scheint es, als ob die Lücke in der Fibula auch dadurch größer geworden sei, daß die stehengebliebenen Stücke an ihren Enden einem Aufsaugungsvorgang unterlegen sind, denn *Kornew* schreibt, daß das Diaphysenende „atrophierte“ und „gleichsam einen Schwanz bildete“ (Abb. 40 seiner Arbeit!). Darauf könnte auch der Umstand zurückgeführt werden, daß die „Segmentenden“ nirgends eine „Auswachsung“ beobachten ließen. Schließlich können auch in seitlicher Richtung z. B. gegen die Tibia hin die Restenden sich verschieben, so daß die Messung der Lücke eine ungenaue werden muß. Es kommt dann, wie z. B. *H. Koch* beschreibt, zur Ausbildung eines verbindenden Callus zwischen beiden Knochen, einem Vorgang, den auch *Kornew* beobachtet hat und den er „Einbolzen des einen Knochens in den anderen“ nennt.

Nach all dem bisher Gesagten verliert der um die Tibia gelegte Drahtring als Maßmarke für die Fibulalücke jeden Wert. Nimmt man aber an, daß mit den stehengebliebenen Fibulaenden keinerlei Veränderungen vor sich gegangen sind, dann beweist die Beobachtung *Kornews*, daß der Ring nach 5 Monaten noch immer in der Mitte des Defektes saß, seine Verschleppung durch das Periost oder auf andere Weise. Denn wäre er unverrückt geblieben, dann müßte er am Ende dieser Zeit viel näher dem distalen Fibularest (und damit dem langsamer wachsenden Ende der Tibia) sitzen, da dieser Knochen an seinem proximalen Ende viel mehr Knochensubstanz anlagert als an seinem distalen. Im übrigen haben schon ältere Experimentatoren auf dem Gebiete des Knochenwachstums auf die Unzuverlässigkeit von Ringen, die außerhalb des Periosts um den Knochen gelegt werden, als unverrückbare Marken hingewiesen. Vor allem haben *G. Wegner* und *G. Schwalbe* gezeigt, daß zur Feststellung einer Längenzunahme am Knochen fest in die Compacta eingetriebene Stifte am geeignetsten sind, da sie nicht durch das wachsende Periost verschoben werden können.

Die von *P. G. Kornew* veröffentlichten Versuche beweisen somit ebensowenig ein interstitielles Knochenwachstum, wie etwa die von *J. Wolff* (1868) angestellten, auf welche er sich beruft, die aber von *G. Wegner*, *A. Bidder*, *H. Helferich*, *G. Schwalbe* u. a. widerlegt worden sind. Daher wird man auch den Folgerungen *Kornews* nicht beistimmen, der dem Fugenknorpel die ungeklärte Aufgabe eines „intraossalen Hormonapparates“ zuschreibt.

Material und Technik.

Die Freilegung des Epiphysenfugenknorpels erfolgte von einem 2–3 cm langen Hautschnitt an der dorsalen Seite des betreffenden Knochens aus. Die Durchtrennung der Knochen wurde mit einem Skalpell, unter Schonung der darüberlaufenden Strecksehnen ausgeführt. Besonderer Wert wurde dabei auf möglichst

gute Blutstillung gelegt, die durch Unterbindung und Aufdrücken von Stryphnongaze erreicht wurde. Zur besseren Sicherung der Stellung des Transplantates, wurden meist die Sehnen über demselben durch einen Seidenfaden verknüpft. Als Verband wurde eine Mullbinde und darüber eine Stärkebinde verwendet. Schienen sind überflüssig. Eiterung trat nur einmal auf (Kaninchen Nr. 8).

Die Stellung des Transplantates bzw. Veränderungen an ihm wurden durch Röntgenaufnahmen überprüft, für deren Anfertigung und Überlassung ich Herrn Dr. Mignon vom Röntgeninstitut der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik zu Dank verpflichtet bin.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden stets beide Extremitäten der Tiere in Formol (10%) fixiert. Makroskopisch wurde mit einem Tastzirkel die Länge von Humerus, Radius und Ulna gemessen. Zur Untersuchung wurde die ganze Epiphyse mit Gelenkknorpel, das Transplantat und ein angrenzendes kurzes Stück der Diaphyse nach Entkalkung mit Salpetersäure in Serien von 15—26 μ Schnittdicke zerlegt. Jeder zehnte Schnitt wurde mit Delafields Hämatoxylin gefärbt, mit Eosin, bzw. Erythrosin nachgefärbt und aufgelegt. Einzelne Schnitte aus den Reihen wurden nach Mallory, bzw. der Pasinischen Bindegewebsmethode gefärbt.

Befunde.

Die Beschreibung der Verhältnisse am Fugenknorpel im histologischen Bild (s. Abb. 1) soll immer so erfolgen, daß unter „Höhe“ dieses Knorpels

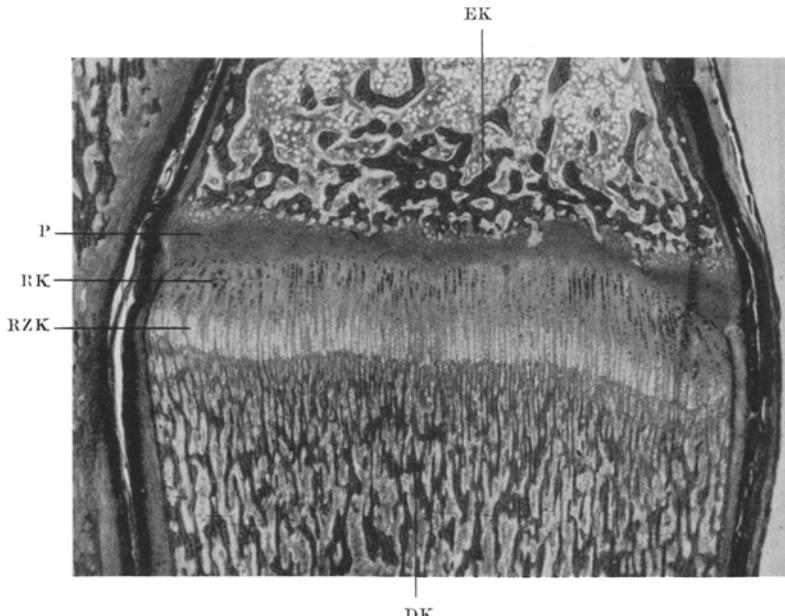


Abb. 1. Normale distale Epiphysenfuge einer Kaninchenulna; EK Epiphysenknochen, P Proliferationsschicht, RK Reihenknorpel, RZK Riesenzellknorpel, DK Diaphysenknochen.

die Entfernung vom Schaft des Knochens zur Epiphyse, unter Breite, die Entfernung vom medialen Rand des Knorpels zum lateralen verstanden wird. „Distalen Knochenrest“ nenne ich den bei der Operation

mitgeschnittenen Teil des Diaphysenknochens, der nach der Drehung der Epiphyse anliegt, „proximalen Rest“, den mitgeschnittenen Teil der Epiphyse. Die Befunde am mitgeschnittenen Knochen, bzw. Knochenmark werden hier nicht angeführt, da sich etwas von den bekannten Erfahrungen Abweichendes nicht feststellen ließ.

Kaninchen Nr. 1. Untersucht 8 Tage nach der Operation, operiert an der Ulna. Alter am Tag der Operation 27 Tage. Gewicht damals: 540 g. Maße — normaler Lauf: Humerus: 43 mm, Radius: 48,5 mm, Ulna 49 mm. Operierter Lauf: Humerus 43 mm, Radius 48,5 mm, Ulna 49 mm.

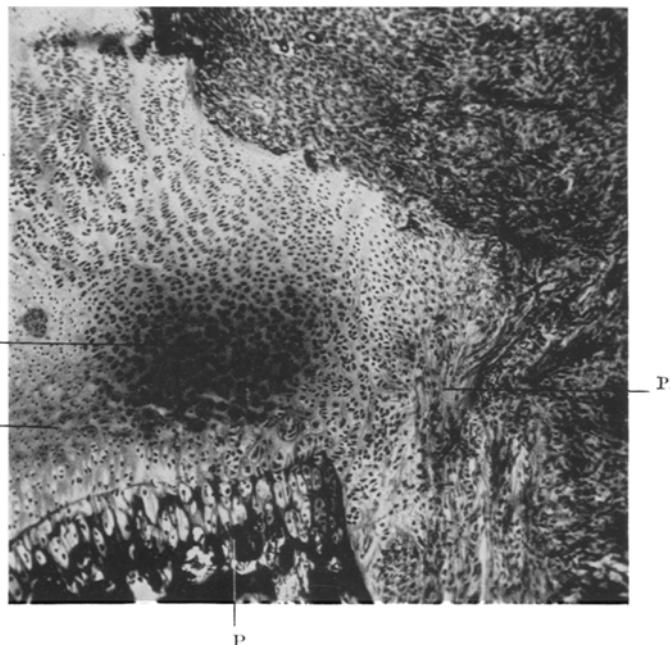


Abb. 2. Ausschnitt aus dem Transplantat und seiner Umgebung (Kaninchen Nr. 1); I Insel erhaltener Knorpelzellen, N nekrotischer Knorpel, P ein Teil des „proximalen Restes“, Pf Periostfasern des Transplantates.

Das Transplantat steht nicht End zu End, sondern derart schief, daß der distale Knochenrest gegen den Radiuschaft, der Proximale gegen die Haut sieht. Der Fugenknorpel zeigt fast in seiner ganzen Breite das von *Enderlen* beschriebene Bild der Knorpelnekrose. Die pyknotischen Kerne, um welche das geschrumpfte Protoplasma liegt, färben sich stark und liegen in hellen Lücken der Grundsubstanz. Im Reihenknorpel sehen die Kerne oft wie in einzelne Stücke zerfallend aus. Die Nekrose betrifft alle Schichten des Fugenknorpels. Nur gegen die Encoche zu liegen beiderseits Gruppen normal ausschender Zellen, vorwiegend in der Wucherungsschicht (s. Abb. 2). Der Kern dieser Zellen ist bläschenförmig, mit deutlichem Kernkörperchen; das Protoplasma zeigt häufig 2 Schichten, eine bläuliche, endoplasmatische und einen rötlichen, exoplasmatischen Saum. Zwischen den gut erhaltenen Zellen, die häufig 2 Kerne enthalten, liegen vereinzelte nekrotische

Zellen von dem beschriebenen Aussehen. Teile des Reihenknorpels sind in diesen Gebieten ebenfalls erhalten, doch sind keine Bilder fortgeschrittener Verknöcherung zu sehen. Zwischen dem durchschnittenen Schaft und dem Transplantat breitet sich ein junges Gewebe aus, das aus jungen Knorpelzellen (mit blaß gefärbten Kernen, hellem Protoplasma und noch deutlich faseriger Grundsubstanz) besteht, ferner aus Fibroblasten und Capillaren. Diese Gewebe nimmt seinen Ausgang vom Periost des Ulnaschaftes und dem des benachbarten Radius. Die beiden Periostblätter sind hier sehr zellreich und verschmelzen miteinander. Vom durchschnittenen Knochen ziehen gegen das Transplantat Züge von Spindelzellen und jungen Bindegewebszellen. Zwischen diesen finden sich Reihen von Osteoblasten, als direkte Fortsetzung des Belages an den durchtrennten Knochenbälkchen, die an einzelnen Stellen bereits dünne Streifen von Knochengrundsubstanz gebildet haben. An der Füllung der Lücke zwischen Transplantat und Schaft scheint sich auch das Periost des Transplantates zu beteiligen. Seine fibröse Schicht ist in einzelne Faserzüge aufgespaltet, die von jungen Bindegewebszellen und Knorpelzellen durchwachsen sind. Gegen das Transplantat hin liegt, besonders in der Gegend der Fuge sekundär gebildeter Knorpel. Dieser Knorpel kann von dem erhaltenen Fugenknorpel an manchen Schnitten (in Abb. 2 nicht zu sehen) durch eine schmale Zone von nekrotischem Knorpel getrennt werden, der die äußerste Schicht des ursprünglichen Fugenbereiches darstellt. Man kann mit *Axhausen* für diesen schmalen, oberflächlich gelegenen Teil eine durch die Operation bedingte traumatische Nekrose annehmen. Die beiden Knochenreste des Transplantates zeigen die Zeichen einer beginnenden Nekrose. Nirgends liegen den Bälkchen Osteoblasten an. In den Markräumen finden sich Trümmer von nekrotischen Markzellen, untermengt mit dem bei der Operation ausgetretenen Blut, dessen Bestandteile nicht mehr zu unterscheiden sind. Der Detritus erfüllt auch einzelne Knorpelhöhlen des Riesenzellknorpels, die vielleicht durch die Operation eröffnet worden sind. *Rehn* scheint ähnliche Bilder gesehen zu haben, doch ist seine Beschreibung an dieser Stelle nicht recht verständlich.

Kaninchen Nr. 2. Untersucht 10 Tage nach der Operation, operiert an der Ulna. Alter am Tag der Operation: 26 Tage, Gewicht damals 580 g, Maße: normaler Lauf: Humerus: 45 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 52 mm. Operierter Lauf: Humerus: 45 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 51 mm.

Die Röntgenaufnahme (9 Tage nach der Operation) zeigt das Transplantat in sehr guter Stellung zwischen den Resten der Diaphyse, bzw. Epiphyse. Die Aufhellung, welche der Fuge entspricht, ist etwa 3mal so breit als am normalen Knochen. Sie wird von schmalen Knochenspangen begrenzt, die an der dem Radius zugewendeten Seite mit den Resten der Diaphyse bzw. Epiphyse verschmelzen.

Der Fugenknorpel ist an der radialen Seite in allen Schichten gut erhalten, er hat hier die normale Höhe. Ein Unterschied gegenüber der normalen Fuge besteht nur insofern, als die Wucherungsschicht wesentlich verbreitert ist. Sie macht an der normalen Fuge (dasselben Tieres) etwa ein Drittel aller Schichten des Knorpels aus, hier mehr als die Hälfte. An den Knorpel schließt sich ein dichtes Netz jungen, neugebildeten Knochens an; ihm sitzen reichlich Osteoblasten auf. Die Markräume werden von blutgefüllten Capillaren durchzogen. Im Gegensatz dazu steht der Knorpel an der ulnaren Seite. Er ist nekrotisch und weist die 3-4fache Höhe des normalen auf. Das Gebiet des gut erhaltenen Knorpels und mit ihm der junge Knochen dringt seitlich in das abgestorbene Gewebe vor und spaltet es, so daß proximal vom jungen Knochen ein Streifen nekrotischen Säulen- und Riesenzellknorpels zu liegen kommt, der also von der gewissermaßen regenerierten Fuge abrückt. Im Gebiete des nekrotischen Knorpels findet man vereinzelt oder in größeren Gruppen Inseln von gut erhaltenen Knorpelzellen, wie sie

schon bei Kaninchen Nr. 1 beschrieben wurden. An einzelnen Stellen haben eindringende Gefäße Räume aus dem Knorpel gefressen, deren Wände manchmal mit dünnen Knochenbelägen ausgekleidet sind. (Ein Vorgang, der in geringerem Maß auch an den normalen Fugen, besonders auf der der Epiphyse zugewendeten Seite beobachtet werden kann und dann dazu führt, daß der Knochenrand zackig bis tief in die Wucherungsschicht vorragt.) Einzelne dieser Räume erscheinen mit jungen Knorpelzellen erfüllt (s. auch Abb. 6), die nicht dem ursprünglichen Fugenknorpel angehören, sondern sekundär mit den Gefäßen hierhin gelangt sind. Man kann aber beobachten, daß vereinzelte Zellen der alten Wucherungsschicht von der beschriebenen Art der erhalten gebliebenen Knorpelzellen sich den scharf abgegrenzten sekundären Knorpelgebieten, welche vom distalen zum proximalen Rest ziehen, anschließen. Das Periost des Radius und der Ulna, sowie das des Transplantates sind im Operationsgebiet sehr zellreich, die beiden ersten verschmelzen in ihrer fibrösen Schicht miteinander und haben hier eine Insel jungen Knorpels gebildet, eine größere solche Insel liegt etwas proximal von der Operationsstelle an der Außenseite der Ulna. Sie geht ebenfalls vom Periost aus und es ist von ihr aus gegen den Schaft der Ulna bereits neuer Knochen angelagert worden, der jenen verdickt.

An der Stelle, wo bei der Operation der Knochen durchschnitten wurde, findet sich ein sehr zellreiches Gewebe, das aus jungen Knorpelzellen, sehr reichlichen Capillaren, ferner Spindelzellen und Reihen von Osteoblasten besteht, zwischen denen bereits junge Knochenbälkchen liegen. Das Knochenmark im Ulnaschaft ist verändert. Besonders auffällig sind die sehr reichlichen strotzend mit Blut gefüllten Gefäße. Das Mark selbst besteht aus einem dichten Filz von Fasern, welche den Ausläufern sternförmiger oder spindeliger Zellen (junger Bindegewebszellen) angehören, ihnen gegenüber treten die Zellen des normalen Markes an Zahl sehr zurück, ebenso die sonst stets reichlich vorhandenen Fettzellen. Den Knochenbälkchen liegen in diesem Bereich häufig Ostoklasten an. Ob die Rundzellen, die sich im Gebiet des faserigen Markes finden, Degenerationserscheinungen aufweisen, läßt sich bei der gewählten Fixierungs- und Färbemethode nicht nachweisen. Das Mark des stehengebliebenen Epiphysenrestes zeigt denselben faserigen Bau.

Kaninchen Nr. 3. Untersucht 14 Tage nach der Operation, Alter am Tag der Operation: 22 Tage. Operiert an der Ulna. Gewicht damals 540 g. Maße: Normaler Lauf! Humerus: 46,5 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 53 mm. Operierter Lauf! Humerus: 46,5 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 51,5 mm.

Das Röntgenbild (6 Tage nach der Operation) zeigt das Transplantat in guter Stellung. Schmale Schattensäume begrenzen proximal und distal die Fugenaufhellung, die etwa die dreifache Höhe einer normalen aufweist. Der distale Rest grenzt unmittelbar an den erhaltenen Teil der Epiphyse, während proximal zwischen Schaft und Transplantat eine Aufhellung etwa von der Breite der Fugenaufhellung liegt.

Das Gebiet des Fugenknorpels erscheint im Verhältnis zu einer normalen Ulna auffallend verbreitert und zeigt eine ungemein verwickelte Verteilung von lebendem und nekrotischem Knorpel. Die von Enderlen gewöhnlich beobachtete Erscheinung, daß besonders die der Enkoche naheliegenden Teile besser erhalten sind als die mittleren, trifft hier nicht zu. An der ulnaren Seite des Knochens findet sich ein etwa 3 mm großer Abschnitt von sekundär durch das Periost (bzw. das Perichondrium des Transplantates) angelagertem Knorpel. Die Gegengescheint gegen die äußere Haut vorgebuckelt. An einzelnen Schnitten grenzt an dieses Gebiet typischer nekrotischer Knorpel mit pyknotischen Kernen und sehr blaß gefärbter Grundsubstanz. Es ist nun lehrreich, die Grenze der beiden Gewebe zu beobachten, da sich hier in sehr ausgeprägter Weise eine flach lakunäre

Resorption des nekrotischen Knorpels durch den sekundären Knorpelcallus nachweisen läßt (s. Abb. 3 und 4). Die Bilder weisen große Ähnlichkeit mit einer Form

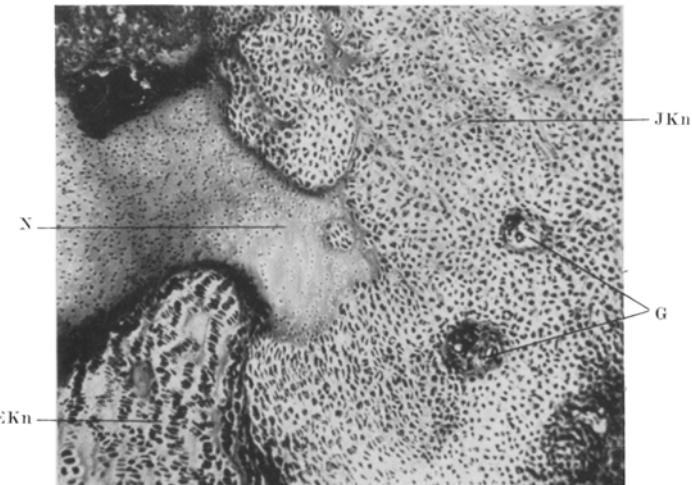


Abb. 3. Resorption des nekrotischen Fugenknorpels durch junge, vom Periost angebildete Knorpelzellen; JKn junge Knorpelzellen, G Gefäße, N nekrotischer Knorpel, EKn Gebiet erhaltener Reihen- und Riesenknorpelzellen.

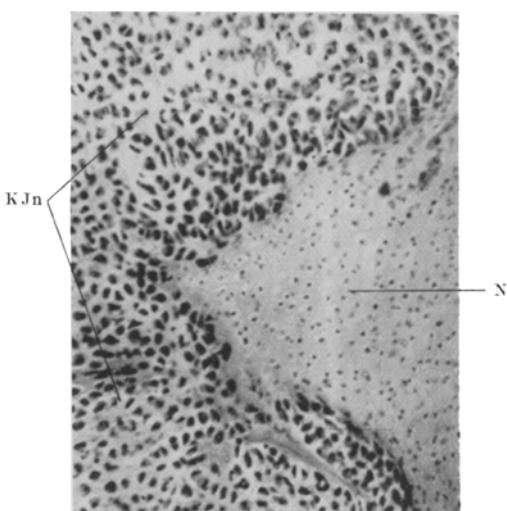


Abb. 4. Ein ähnliches Bild bei stärkerer Vergrößerung; JKn junger Knorpel, N nekrotischer Knorpel.

früheren Reihen beschriebenen Gruppen erhaltenen Knorpelzellen in der Wucherungsschicht, wie sie sich in allen Schnitten finden. Die Verhältnisse gleichen hier den an der normalen Fuge beobachteten, die ja bekanntlich (Schaffer)

des Knorpelschwundes auf, die F. J. Lang beschreibt (Abb. 7 seiner Arbeit), wobei es sich um einen „flach lakunären Schwund durch kleine spindelige Zell-elemente“, die offenbar „chondroblastisch“ wirkende Gefäßwandzellen“ sind, handelt. Doch ist an einzelnen meinen Schnitte von Gefäßen nichts zu sehen, so daß man wohl annehmen darf, daß hier die ganz jungen, noch wenig differenzierten Knorpelzellen selbst sich an der Aufsaugung beteiligen. Sie liegen dann sehr abgeplattet und endothelzellenähnlich den seichten Lakunen an.

Weit weniger scharf ist die Grenze an jenen Stellen, wo das junge Knorpelgewebe an einen erhaltenen Teil des ursprünglichen Fugenknorpels grenzt, etwa an eine der in

dadurch in die Breite wächst, daß vom Perichondrium in fließendem Übergang junge Knorpelzellen angelagert werden. Doch findet man an einzelnen Stellen auch scharfe Grenzen zwischen neugebildetem und erhaltenem Fugenknorpel (s. Abb. 5) und zwar ist stets nur Reihenknorpel und Riesenknorpel in dieser Weise gegen das junge Gewebe abgesetzt. Diese von der ursprünglichen Fuge erhaltenen Teile zeigen ein recht auffälliges Bild. Die einzelnen Zellsäulengruppen sind meist nicht so lang gestreckt wie an der normalen Fuge (s. Abb. 1), sondern stellen mehr eiförmige Felder dar, d. h. es fallen nicht wie an der normalen Fuge die langen parallelen Säulen in einen Schnitt, sondern die Säulen erscheinen unregelmäßig gekrümmt). Die Zellen in den Säulen stehen ungemein dicht. Die Grundsubstanz färbt sich zwischen ihnen viel stärker als im nekrotischen Knorpel. Diese Gebiete

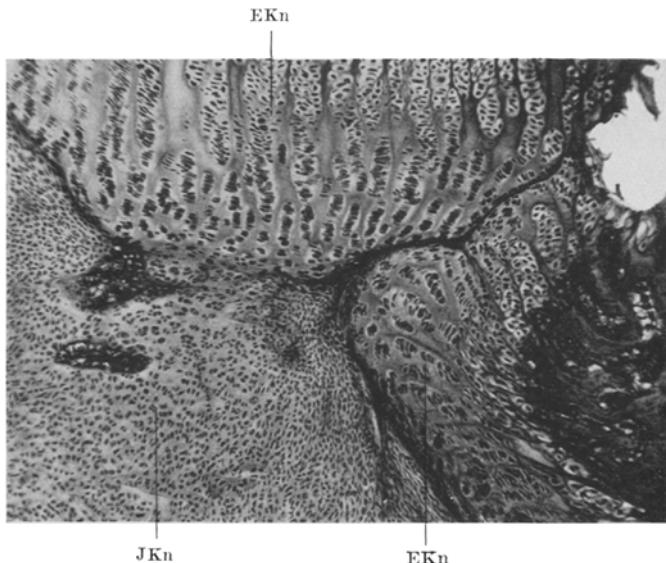


Abb. 5. Gebiete von erhaltenen Reihen- und Riesenknorpelzellen der ursprünglichen Fuge, die gegeneinander und gegen den jungen sekundär gebildeten Knorpel vordringen. EKn erhaltener Reihen- und Riesenzellknorpel, JKn junger Knorpel mit Gefäßen.

wölben sich nun gegen den nekrotischen, aber auch oft gegen den sekundär gebildeten Knorpel kugelig vor. Es scheint, als ob sie auf ihre Nachbarschaft einen Druck ausübten, besonders auf die nekrotischen Teile des Säulenknorpels, die offenbar sehr weich und ödematos durchtränkt sind und ihren normalen Turgor verloren haben. Diese werden von den prallen Knorpelkapseln des erhaltenen Riesenknorpels verdrängt. Sie liegen dichter, die Lücken, welche den pyknotischen Kern umgeben, nehmen Schlitzform an. Die Reihen erscheinen ineinander geschoben. Die Grundsubstanz in der Umgebung eines solchen kugeligen, erhaltenen Knorpelteils ist oft dunkler gefärbt, so daß diese durch einen dunklen Streifen begrenzt erscheint. Wo ein solches Gebiet an jungen periostalen Knorpel grenzt, liegen die Zellen des letzteren sehr dicht. Besonders deutlich wird aber die Druckwirkung, wo zwei derartige, im Wachstum begriffene Gebiete gegeneinander vordringen. Hier scheinen sie sich aneinander direkt abzuplatzen, und sind besonders bei schwacher Vergrößerung durch eine dunkle Linie scharf getrennt (s. Abb. 5). Bei starker Vergrößerung sieht man, daß die gegeneinander gedrückten Zellen platt sind und dichter stehen als weiter von der Drucklinie entfernt. Zwischen den

beiden Gebieten liegt oft eine Capillare oder ein Streifen nekrotischen Knorpels. Es fällt auf, daß die Wucherungsschicht nie an diesem Druck auf die Umgebung beteiligt ist. Vielmehr findet man manchmal gar keine Wucherungsschicht, aus welcher der gut erhaltene Reihen- bzw. Riesenzellknorpel entstanden wäre, diese kann vielmehr im gesamten Bereich eines solchen Gebietes nekrotisch sein, oder es sind nur vereinzelte Zellen in ihr erhalten. Die oft erwähnten Gruppen erhalten gebliebener Zellen in der Wucherungsschicht zeigen sich überhaupt oft völlig unabhängig von den hier erwähnten Gebieten, so daß man nicht den Eindruck hat, als seien diese aus jenen nach der Operation regeneriert worden. Sie sind vielmehr wohl erhaltene Teile der ursprünglichen Fuge, die selbst in Wucherung begriffen sind. An den erhaltenen Riesenzellgebieten ist die Verknöcherung

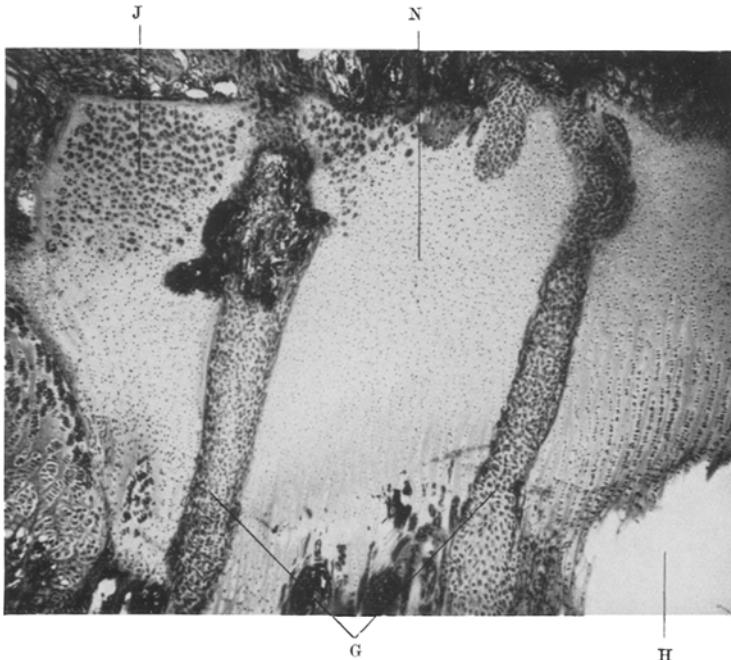


Abb. 6. Gefäßräume, die von jungen Knorpelzellen erfüllt sind, im Bereich des nekrotischen Fugenknorpels; I Insel erhaltener Knorpelzellen in der Wucherungsschicht, G Knorpelzellen in den Gefäßräumen, N nekrotischer Knorpel, H Höhle im Knorpel, die nicht durch Resorption entstanden ist.

fortgeschritten und zwar wird Knochen gegen die Epiphyse gebildet, an Stellen aber, wo Riesenzellknorpel der Diaphyse gegenübersteht, auch gegen diese.

Am nekrotischen Knorpel hat eine Resorption eingesetzt, die in ihren Anfängen schon bei Kaninchen Nr. 2 zu sehen ist. Sowohl von der Epiphyse als auch von der Diaphyse aus dringen Gefäße in den Knorpel vor und haben bereits an mehreren Stellen Markhöhlen in ihn gefressen. Ein Teil dieser Höhlen ist mit blutgefüllten Capillaren und sternförmigen Bindegewebsszellen locker erfüllt; an anderen Stellen findet man an den Wänden der Markräume ziemlich breite Knochenbalkchen abgelagert, die eine regelmäßige Schicht von Osteoblasten tragen. Wenn diese Verhältnisse weiter ausgebildet sind, findet man einen Knochen mit weiten Markräumen, in dessen Balken sich oft lange Reihen nekrotischer Knorpelzellen eingemauert finden. Der nekrotische Knorpel hat eine weit größere Höhe als der

erhaltene, und wird bei vordringender Verknöcherung nicht so systematisch abgebaut wie dieser, so daß die nekrotischen Zellen weit hinter die erhaltenen zu liegen kommen und zwar, da die Verknöcherung fast ausschließlich gegen die Epiphyse (bzw. den „distalen Rest“) erfolgt, epiphysenwärts von den erhaltenen.

Ein Teil der Markräume ist aber, wie schon bei Kaninchen Nr. 2 beschrieben wurde, mit jungen, zweifellos sekundär gebildeten Knorpelzellen erfüllt, von denen ebenfalls eine lakkäre Resorption des umgebenden nekrotischen Knorpels ausgeht (s. Abb. 6).

Kaninchen Nr. 4. Untersucht 21 Tage nach der Operation, operiert an der Ulna. Alter am Tag der Operation 19 Tage. Gewicht damals 430 g. Maße: Gesunder Lauf! Humerus: 46,5 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 54,5 mm. Operierter Lauf! Humerus: 46 mm, Radius: 41 mm, Ulna: 51,5 mm.

Röntgenaufnahmen.

Die erste Aufnahme (s. Abb. 7) zeigt das Transplantat in guter Stellung. Proximal von der Fugenaufhellung sieht man eine schattengebende Spange etwas



Abb. 7. Röntgenaufnahme Kaninchen Nr. 4. 15 Tage nach der Operation; F Fugenaufhellung mit trapezförmiger Verbreiterung, S Schatten des neugebildeten Knochens.

Abb. 8. Röntgenaufnahme Kaninchen Nr. 4. 20 Tage nach der Operation; S Schatten wie in Abb. 7, F Fugenaufhellung mit schrägem „Spalt“.

ulnarwärts verschoben, ihre dem Radius zugewendete Seite verschmilzt mit dem Schatten des Ulnaschaftes. An der Außenseite dieses Schafes bemerkt man, etwas proximal von der Operationsstelle, eine breite Callusaflagerung. Die Fuge ist etwa doppelt so breit wie die des normalen Radius, an sie schließt sich epiphysenwärts eine etwa 5 mm hohe trapezförmige Aufhellung an, die bis zum stehengebliebenen Rest der Ulnaepiphyse reicht. Sie wird an beiden Seiten von 2 dichten Schatten begrenzt, die bis an die Fugenaufhellung heranreichen. Der größere,

dreieckig gestaltete, radiale verschmilzt mit dem Schatten des Radiusschaftes und dem des Epiphysenrestes. Der ulnare, mehr viereckige, nur mit dem letzten. Die Aufnahme wurde 15 Tage nach der Operation gemacht.

Die zweite Aufnahme (s. Abb. 8) am 20. Tage nach der Operation zeigt die Verhältnisse proximal von der Fugenaufhellung ziemlich unverändert. Dagegen erscheint diese schmäler, die trapezförmige Aufhellung gegen die Epiphyse ist zu einem schmalen, schräggestellten „Spalt“ geworden, dadurch, daß die beiden angrenzenden Schatten außerordentlich an Größe zugenommen haben. Die Hand steht in leichter ulnarer Abduktion.

Mikroskopisch erscheint der Fugenknorpel auf einen Schnitt aus der Mitte der Reihe in allen Schichten völlig normal. Es fällt nur auf, daß die Säulen des Reihenknorpels nicht ganz so geradlinig und parallel nebeneinanderliegen wie in

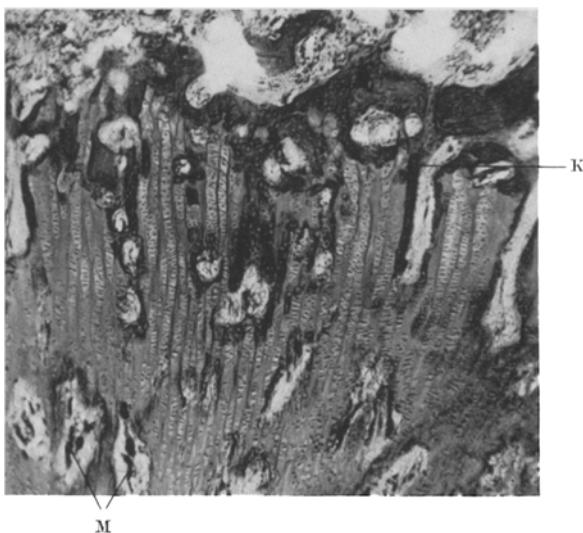


Abb. 9. Reihen von nekrotischen Knorpelzellen in Knochenbalkchen eingeschlossen; K Knochensaum, M Markräume mit Capillaren.

der normalen Fuge. An diesen Knorpel schließt sich epiphysenwärts ein Gebiet ganz jungen Knochens an, der ganz den Bau aufweist, wie er für den Knochen, der sich in der Diaphyse der nichtoperierten Ulna findet, kennzeichnend ist. Er besteht aus einem dichten Netz dünner Knochenspangen, die reichlich zackig begrenzte und gut färbbare Knorpelgrundsubstanz umschließen. Den Bälkchen sitzen Osteoblasten auf. Die Markräume enthalten sehr zahlreiche blutgefüllte Capillaren, die man an manchen Stellen in der Gegend des Riesenzellknorpels wie im Injektionspräparat umbiegen sieht. Weiter epiphysenwärts werden die Markräume weiter, die Knochenbalkchen dicker.

Dieser junge Knochen entspricht den im Röntgenbild als dreieckiger und vierseitiger Schatten beschriebenen Gebieten. Der Radiale ist mit dem Radius verwachsen, die Markräume stehen miteinander in Verbindung, an einer Stelle liegt noch eine vom Periost sekundär gebildete Insel von Knorpelcallus, an deren Rändern die Verknöcherung fortschreitet.

Der zwischen den beiden gegen die Epiphyse neu angelagerten Knochenstücken schon im Röntgenbild beschriebene „Spalt“ ist von einem sehr auffälligen Gewebe erfüllt (s. Abb. 9). Es handelt sich um lang ausgezogene Reihen nekrotischer

Knorpelzellen, an denen die Bildung von Markräumen und der Einschluß in neugebildete Knochenspangen, wie sie schon bei Kaninchen Nr. 2 und Nr. 3 für den zugrundegegangenen Knorpel beschrieben wurden, weiter fortgeschritten ist. Lange Reihen von Riesenknorpelzellen und Reihenknorpelzellen sind in ihrer Form noch gut erhalten. Die Kerne scheinen meist zu zerfallen; die Knorpelgrundsubstanz färbt sich (wahrscheinlich wegen ihres größeren Gehaltes an Kalk) violett, dunkel. Daß das Gebiet stärker verkalkt ist, beweist auch die Tatsache, daß es im mikroskopischen Bild die trapezförmige Verbreiterung gegen die Epiphyse hin noch gut erkennen läßt, dagegen im Röntgenbild, bis auf einen schmalen „Spalt“ ebenso starke Schatten gibt wie seine knöcherne Umgebung. Die Aufhellung im Röntgenbild entspricht einem noch nicht verkalkten Teil des nekrotischen Gewebes. Hier liegen die erwähnten, stark veränderten Kerne nicht mehr in regelmäßigen Reihen, sondern unregelmäßig in der Grundsubstanz zerstreut. Diese weist um die Kerne lange, schlitzartige Lücken auf. Sie zeigt ferner an manchen Stellen ein faseriges oder krümeliges Aussehen. In Schnitten, die nach der *Pasinischen* Bindegewebefärbung gefärbt wurden, und besonders schön im *Mallory*-Präparat, kann man sehen, daß es sich in solchen Gebieten um eine Demaskierung der Bindegewebefasern der Grundsubstanz handelt. Im Bereich dieser Veränderung der Knorpelgrundsubstanz läßt sich auch eine Bildung von Höhlen im Knorpel nachweisen (die auch in den Serien von Kaninchen 1—3 zu beobachten sind). Diese Höhlen sind nicht Resorptionsmarkräume, wie sie oben beschrieben wurden, sie enthalten keine Gefäße, Knochensäume und junges Bindegewebe, bzw. Knorpelzellen, sondern höchstens ein paar sternförmige Zellen und vereinzelt rote Blutkörperchen. Es handelt sich wahrscheinlich um örtliche Ansammlungen von Flüssigkeit, in die manchmal zungenartige Vorsprünge von demaskierten Fasern der Knorpelgrundsubstanz vorragen.

In Schnitten der Reihe, die weiter volar geführt wurden, sieht man das Gebiet des nekrotischen Knorpels im „Spalt“, noch im Zusammenhang mit nekrotischen Teilen der Fuge selbst. Vor allem sind es die mittleren Teile der Wucherungsschicht, die hier abgestorben erscheinen. Gegen die Encoche hin ist sie normal. Sie steht hier in Verbindung mit einem großen Gebiet sekundär vom Periost des Transplantates gebildeten Knorpels. Aber auch im Gebiet des völlig nekrotischen Knorpels finden sich die bei Kaninchen Nr. 3 schon beschriebenen, oft kugelig begrenzten Inseln von gut erhaltenem Reihen- und Riesenzellknorpel, an denen eine Verknöcherung eingesetzt hat. Eine solche Insel liegt auch in dem erwähnten „Spalt“, weitab von der Epiphysenfuge. Auch Inseln erhaltener Zellen in der Wucherungsschicht werden angetroffen. Sie stehen nicht in Zusammenhang mit den eben beschriebenen. In ihrem Bereich findet man aber hin und wieder Andeutungen einer Reihenbildung der Zellen. Es sind dies etwas größere isogene Zellgruppen, welche manchmal den Eindruck erwecken, als hätten sie sich in der nekrotischen Umgebung durch eine Art der Resorption Platz geschafft, die *F. J. Lang* in der erwähnten Arbeit beschreibt, indem er sagt, „daß sich auch die Knorpelzellen selbst unmittelbar unter Vermehrung an der Auflösung und Resorption des Knorpelgewebes in lakkunärer Form beteiligen können“.

An einem Schnitt aus der Mitte der Serie beträgt die Entfernung zwischen der histologisch gut erhaltenen Epiphysenfuge und den von ihr am weitesten entfernten nekrotischen Zellen, welche der ursprünglichen Fuge angehörten, 4 mm. Man kann hier eine zahlenmäßige Angabe über das nach der Operation von der Fuge aus erfolgte Knochenwachstum machen, da man erkennt, wo der Operationschnitt geführt wurde, nämlich in einem Gebiet, wenig distal vom beschriebenen nekrotischen Fugenknorpel. Der Knochen, der zwischen diesem Knorpel und der funktionierenden Fuge liegt, ist neu gebildet. Um dieses Stück ist die Epiphyse verlängert worden. Es ist zu bemerken, daß fast die gesamte Knochenanbildung

ausschließlich gegen den „distalen Rest“ (also gegen den Teil, der ursprünglich in der Diaphyse saß) erfolgt, dagegen nach der anderen Seite nur sehr wenig.

Kaninchen Nr. 5. Untersucht 4 Wochen nach der Operation, operiert am Radius. Alter am Tag der Operation: 19 Tage. Gewicht damals 850 g. Maße: normaler Lauf! Humerus: 46 mm, Ulna 52 mm, Radius 42 mm. Operierter Lauf! Humerus: 46 mm, Ulna: 51,5 mm, Radius 38 mm. Röntgenuntersuchung: 3 Wochen 6 Tage nach der Operation zeigt das Stück in sehr guter Stellung. An der Ulna, auf der dem Radius abgewendeten Seite, proximal von der Fuge eine Callusauflagerung.

Mikroskopisch ist das Bild an Schnitten aus der Mitte der Reihe von einem normalen Fugenknorpel nicht zu unterscheiden (s. Abb. 10). Vergleicht man es

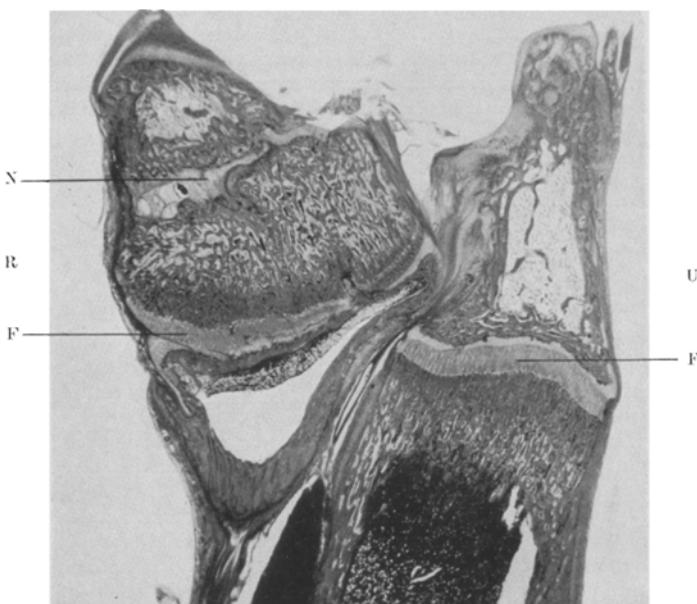


Abb. 10. Übersichtsbild aus der Mitte der Serie von Kaninchen Nr. 5; U die nicht operierte Ulna, R Radius, F Epiphysenfuge (für die Aufnahme, die dieser Abbildung zugrundeliegt, bin ich Herrn Dr. Erich Fritz vom Gerichtl.-med. Institut zu Dank verpflichtet).

mit der normalen Ulnaepiphyse, die auf demselben Schnitt getroffen ist, so bemerkte man nur, daß die einzelnen Schichten schmäler sind. Gegen die Epiphyse hin ist auch hier junger Knochen in reichlicher Menge vorhanden. Distalwärts hört dieser junge Knochen in scharfer Linie auf und es sitzen ihm hier parallele Reihen nekrotischer Knorpelzellen auf, die trotz ihrer großen Entfernung von der funktionsstüchtigen Fuge, unzweifelhaft nekrotische Teile des ursprünglichen Fugenknorpels darstellen, die durch die fortschreitende Verknöcherung am erhaltenen Knorpel epiphysenwärts verlagert worden sind. Sicher wird diese Annahme dadurch, daß man distal von diesem Gewebe Reste des distalen, bei der Operation dorthin gebrachten Teiles der Diaphyse findet. Man beobachtet eine vollständige Nekrose des alten Knochens, mit leeren Lakunen, zackigen, blassen Resten der eingeschlossenen Knorpelgrundsubstanz und Resten des Blutergusses, der durch die Operation bedingt war. Von ursprünglichem Knochenmark ist nichts mehr zu

finden, sondern das ganze Gebiet ist von jungen Bindegewebzellen, Spindelzellen und Knorpelzellen (vom Typ der sekundär gebildeten) durchwachsen. Im Gebiete des nekrotischen Knorpels findet sich eine Insel wohl erhaltenen Reihen- und Riesenzellknorpels, wie sie in früheren Schnittreihen beschrieben wurden. Die Reihen laufen unregelmäßig durcheinander. Es handelt sich um ein erhalten gebliebenes Stück der ursprünglichen Fuge, welches im nekrotischen Knorpel eingeschlossen mitverlagert wurde. Die Entfernung von den nekrotischen Reihen zur Fuge (also der Zuwachs an Knochen gegen die Epiphyse und den „distalen Rest“) beträgt über 3 mm. In einzelnen Schnitten der Serie (Beginn) sieht man die mittleren Teile der Wucherungsschicht nekrotisch, dagegen ist die Schicht des Reihen- und Riesenzellknorpels in ganzer Breite erhalten und die Grenze ist hier so scharf und gegen die toten Teile vorgebuchtet, wie dies schon mehrfach bei Inseln erhaltenen Reihen- und Riesenzellknorpels beschrieben wurde.

Auch findet man die beschriebenen Druckstreifen solcher Gebiete, wo sie aneinander stoßen. Oft sind hier nur wenige Reihen nekrotisch geworden und werden von den lebenden benachbarten zusammengedrückt, wodurch der Zusammenhang des Fugenknorpels gewahrt bleibt.

Die Inseln in der Wucherungsschicht zeigen eine ähnliche Weiterentwicklung wie in der vorigen Reihe. Sie haben größere, rundliche Gebiete der Wucherungsschicht wieder hergestellt. Gegen die Encoche zu hat das Periost kleine Gebiete sekundären Knorpels gebildet, die in die Proliferationsschicht übergehen. Eine große Insel von Knorpelcallus findet sich auch an der Außenseite des Ulnaschaftes, dort, wo im Röntgenbild ein Schatten beschrieben wurde.

Kaninchen Nr. 6. Untersucht 35 Tage nach der Operation, operiert an der Ulna. Alter am Tag der Operation: 25 Tage. Gewicht damals 1040 g. Maße: normaler Lauf: Humerus: 64 mm, Radius: 61 mm, Ulna: 74 mm. Operierter Lauf: Humerus: 65 mm, Radius: 59 mm, Ulna: 71,5 mm. Die Röntgenaufnahme (34 Tage nach der Operation) lässt das Transplantat selbst nicht erkennen, sondern zeigt nur eine sehr lange Epiphyse, in der man eine Markhöhle erkennt. Das Gebiet der Fuge ist unregelmäßig begrenzt, Radius und Ulna scheinen an einer Stelle verwachsen zu sein.

Im mikroskopischen Bild fällt vor allem die Länge der Epiphyse auf (s. Abb. 11b). Die Entfernung von der Fuge bis zum Gelenkknorpel ist 1,75 cm. Die vergleichshalber ebenfalls geschnittene Ulnaepiphyse (s. Abb. 11a) der nicht operierten Extremität des gleichen Tieres hat dagegen nur eine Länge von 0,6 cm. Die Epiphysenfuge, die einen grobwelligen Verlauf hat, durchzieht nicht die ganze Breite des Knochens, an einer Stelle ist vielmehr bereits eine Verschmelzung des Epiphysenknochens mit dem des Schaftes eingetreten. An der dem Radius zugewandten Seite ist die Ulna mit diesem verwachsen. An dieser Stelle zieht der Fugenknorpel der Längsachse des Knochens eine Strecke weit parallel und scheint in zwei Teile gespalten. Es finden sich nämlich zu beiden Seiten eines Streifens von Wucherungsschicht Reihen- und Riesenzellen, von denen aus nach 2 entgegengesetzten Richtungen Knochen abgebildet worden ist: einmal gegen die Epiphyse hin und dann gegen den Radiuschaft.

Ein Wucherungsschicht fehlt in den mittleren Teilen der Fuge; in der Gegend der Encoche, wo sie erhalten ist, haben die Zellen ein spindeliges Aussehen und sind in Zügen angeordnet. Was in diesen Gebieten der ursprünglichen Fuge angehört, und was vielleicht vom Periost sekundär angebildet ist, lässt sich nicht mit Sicherheit unterscheiden, doch hat man den Eindruck, als sei auch echter Säulenknorpel, bzw. Riesenzellknorpel sekundär entstanden. An die mittleren Teile des Knorpels schließt sich distalwärts junger Knochen an, in sehr unregelmäßiger Weise, da auch die Säulen des Knorpels vielfach gekrümmmt sind. Ulnarwärts von der beschriebenen Stelle, an der Schaft und Epiphyse miteinander verwachsen sind und so die Fuge unterbrechen, findet sich proximal von der Fuge ein Gebiet von

Reihenknorpel, welches in dicke Knochenbalken eingeschlossen, an der Verknöcherung unbeteiligt ist, es hängt mit einem großen Gebiet von sekundärem Knorpel zusammen.

Vor allem ist bemerkenswert, daß der junge Knochen nur ein sehr schmales Gebiet einnimmt, er wird distal von einer großen Markhöhle begrenzt. Das Knochenmark in dieser Höhle hat verschiedenen Charakter. Dort, wo es an den jungen Knochen angrenzt, hat es etwa das Aussehen von Gallertgewebe, mit sternförmig verzweigten Zellen und einer hellen Zwischensubstanz. Fettzellen sind nicht zahlreich, ebensowenig die Rundzellen des normalen Markes. Diese Art von Knochenmark wurde schon bei Kaninchen Nr. 2 beschrieben und fand sich in allen Reihen



Abb. 11. a) die normale Ulnaepiphyse der nicht operierten Extremität von Kaninchen Nr. 6, b) die verlängerte Epiphyse auf der operierten Seite; schwarz Fugenknorpel, grau Knochen, U Ulna, R Radius.

im Bereich des Transplantates. Im distalen Teil der Epiphyse geht es unter allmählicher Zunahme an Fettzellen in ein Fettmark über, welches man in der normalen Epiphyse des Kaninchens findet. Ob man in diesem Fall mit *Rehn* eine vom Ende der Epiphyse aus fortschreitende Ersatzbildung von myeloischem Mark (bzw. Fettmark) auf Kosten des faserigen annehmen soll, erscheint fraglich, eher scheint es, als ob im stehengebliebenen Teil der Epiphyse das normale Mark erhalten geblieben sei. Es ist aber die Möglichkeit nicht zu leugnen, daß von diesem aus das „Fasermark“ allmählich ersetzt wird. Es ist anzunehmen, daß der größte Teil dieser Markhöhle sekundär entstanden ist und zwar durch Aufsaugung aus dem jungen Knochen, der von der Fuge aus gegen die Epiphyse hin abgelagert wurde. Begünstigend mag dabei mitgewirkt haben, daß dieser Knochen von derselben Bauart wie die junge Diaphysenspongiosa ist, die ja normalerweise mit der Vergrößerung der Markhöhle des Schaftes aufgesaugt wird. Bestärkt wird man

in dieser Annahme einmal dadurch, daß sich an vielen Bälkchen des jungen Knochens laktinäre Resorption durch Ostoklasten nachweisen läßt, dagegen nur wenig Zeichen eines Anbaues zu finden sind, obwohl einem Teil der Bälkchen eine einfache Schicht von Osteoblasten (meist von spindeliger Form) anliegt.

Vor allem aber findet man wieder weit von der Fuge entfernt im Knochen eingeschlossen Reihen nekrotischer Zellen, die zweifellos der ursprünglichen Fuge angehörten. Ebenfalls findet sich an einer Stelle, in der Wand der Markhöhle lebender Knorpel, von dem nicht mit Sicherheit zu sagen ist, ob er sekundär gebildet oder erhalten geblieben ist. Auch an diesem Knorpel schreitet die Verknöcherung fort. Bemerkt sei noch, daß, obwohl die beiden Knochen miteinander

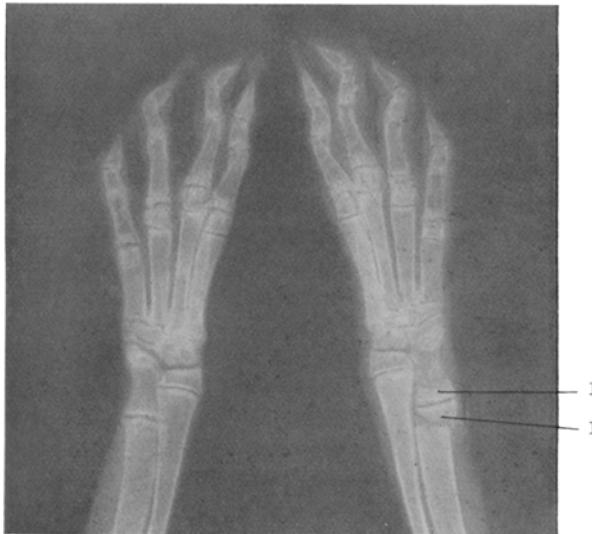


Abb. 12. Röntgenbild von Kaninchen Nr. 7, aufgenommen 5 Tage nach der Operation; links normaler Lauf, rechts operierter Lauf, D distaler Knochenrest des Transplantates, P proximaler Rest.

verwachsen sind, die Markhöhle der Radiusdiaphyse nirgends mit der Markhöhle der Ulnaepiphyse zusammenhängt.

Kaninchen Nr. 7. Untersucht 17 Wochen 2 Tage nach der Operation. Operation an der Ulna. Alter am Tag der Operation 45 Tage. Gewicht damals 1040 g. Maße: Gesunder Lauf! Humerus: 75 mm, Radius: 67 mm, Ulna: 82 mm. Operierter Lauf! Humerus: 74,5 mm, Radius: 67 mm, Ulna: 66,5 mm. *Röntgenaufnahme:* Bild Nr. 1 (s. Abb. 12), aufgenommen 5 Tage nach der Operation. Das Bild zeigt in sehr klarer Weise das Transplantat mit wenig verbreiterter Fuge und ziemlich dichten Schatten gebenden distalen und proximalen Rest. Es ist ein wenig seitlich verschoben, liegt aber den Resten der Epiphyse und des Schaftes sehr gut an. Die Hand steht vollkommen in der Achse des Vorderarmes.

Bild Nr. 2 (s. Abb. 13), aufgenommen 27 Tage nach der Operation, weist erhebliche Unterschiede gegen das erste auf. Die Fugenaufhellung ist auf das Vier- bis Fünffache der normalen verbreitert. In dieser Aufhellung fallen an den der Encoche zugewendeten Seiten zwei kleine Schatten auf. In der Gegend dieser Schatten hat die Fuge normale Breite. Das Bild entspricht völlig dem bei Kaninchen Nr. 4 beschriebenen. Die Schatten sind als junge, neu angebildete

Knochenstücke anzusehen, die durch ein Fortschreiten der Verknöcherung an den erhaltenen Randpartien der Fuge zu erklären sind. Der größte, mittlere Teil der Fuge ist nekrotisch und daher außerordentlich hoch, viel höher als der normale. Die Knochenanlagerung erfolgt auch hier gegen die Epiphyse. Der distale und proximale Rest sind fest mit den stehengebliebenen Teilen der Epiphyse, bzw. des Schaftes verwachsen. Im distalen Rest fällt eine Aufhellung auf, die wohl als Beginn einer Aufsaugung mit Markhöhlenbildung aufgefaßt werden muß. Die Hand steht völlig gerade.

Bild Nr 3 (s. Abb. 14), aufgenommen 6 Wochen nach der Operation. Die Fuge, welche den Knochen in etwas welliger Linie durchzieht, hat wieder überall normale



Abb. 13. Zweite Aufnahme desselben Tieres wie in Abb. 12; aufgenommen 3 Wochen 6 Tage nach der Operation; D distaler Knochenrest, F Fugenaufhellung, P proximaler Knochenrest.



Abb. 14. Dritte Aufnahme desselben Tieres aufgenommen 6 Wochen nach der Operation; D distaler Knochenrest, J junger (nach der Operation neugebildeter) Knochen, F Fugenaufhellung, P proximaler Knochenrest.

Breite. An sie grenzen epiphysenwärts große Stücke jungen Knochens, die sich aus dem bei Bild Nr. 2 beschriebenen entwickelt haben. Zwischen ihnen liegt (wieder ganz wie bei Kaninchen Nr. 4) ein trapezförmiger weniger stark Schatten gebender Abschnitt, welcher dem nekrotischen Knorpel entspricht. Dieser ist wohl in diesem Stadium schon nach vorangegangener teilweiser Aufsaugung in neu angelagerte Knochenbalken eingeschlossen.

Der distale Rest ist zum größten Teil in eine Markhöhle verwandelt und nur durch eine schmale Knochenbrücke gegen den stehengebliebenen Rest der Epiphyse abgegrenzt. Auch dieser enthält eine große Markhöhle. Die Hand beginnt in eine ulnare Abduktionsstellung überzugehen. Die Gelenkfläche des Radius steht nicht mehr horizontal, sondern schräg gegen die Ulna abdachend. Auflagerungen auf dem Radiusschaft gegenüber dem Transplantat, die schon auf Bild Nr. 2 zu sehen waren, haben sich vergrößert.

Bild Nr. 4, aufgenommen 17 Wochen 3 Tage nach der Operation: Vom Transplantat ist an diesem Bild nichts mehr zu sehen. Markhöhle des Ulnaschaftes und der Epiphyse sind nicht mehr voneinander zu trennen, man kann höchstens quer gestellte Knochenspangen als Begrenzungen des distalen Restes ahnen. Die Ulna ist stark verkürzt. Die Epiphysenfuge des Radius ist im Verknöchern begriffen und steht nicht mehr wie normalerweise senkrecht zur Längsachse des Knochens, sondern in ihrer Verlängerung. Ebenso auch die Gelenkfläche des Radius. Dieser ist also um das distale Ende der verkürzten Ulna fast rechtwinklig abgebogen. Dementsprechend steht auch die Hand in rechtwinkeliger ulnarer Abduktionsstellung (s. Abb. 15). Die Ulna selbst weist noch keine Krümmung auf.

Mikroskopisch fällt vor allem die hochgradige Atrophie der Knochen auf, vor allem auch die des Radius. Die *Compacta* des Schaftes ist gegen die der normalen Seite etwa auf die Hälfte verdünnt. Auch das *Periost* ist dünner als auf der normalen Seite. Dabei findet man nirgends Zeichen einer noch bestehenden



Abb. 15. Aufnahme der vorderen Extremitäten von Kaninchen Nr. 7, vom lebenden Tier; aufgenommen 4 Monate nach der Operation, nach dem bereits eine rechtwinklige Verkrümmung des operierten Laufes eingetreten war.

lakunären Resorption. Die Markhöhle des Radius erscheint übermäßig erweitert. Ebenso auch die der Ulna; diese hängt mit der des Radius an einzelnen Schnitten der Reihe zusammen. Auffällig ist der ungewöhnliche Reichtum des Knochens an feinen Gefäßen, welche in allen Richtungen ihn durchziehen, dagegen vermißt man größere Gefäßräume mit Osteoblasten und Bindegewebsszellen, wie sie am normalen Knochen auch in der *Compacta* vorkommen.

Von einer eigentlichen Epiphysenfuge ist auch am normalen Knochen nichts mehr zu sehen, dort, wo sie war, findet man in den Knochen sehr stark gefärbte Reste von Knorpelgrundsubstanz, die eine zackige Begrenzung zeigen. Diese Reste sind auf der operierten Seite im Radius viel spärlicher als auf der gesunden. Die Stelle der Fuge ist hier nur noch durch eine schmale Knochenspange ange deutet, die die ausgeweitete Markhöhle des Schaftes von der ebenfalls ungewöhnlich weiten der Epiphyse trennen. Es fehlen hier im Endteil der Diaphyse Spongiosabalkchen vollkommen, die auf der gesunden Seite noch zu finden sind.

An der Ulna ist der größte Teil des Transplantates in die Markhöhlenbildung einbezogen. Diese wird nur an zwei Stellen unvollständig durch schmale Knochenbalkchen quer geteilt, die nach den Röntgenbildern wohl die proximale und distale

Grenze des „distalen Restes“ darstellen. In der dem Radius zugewendeten Seite findet man basophile Knorpelgrundsubstanzreste in die Compacta eingeschlossen. Das Knochenmark in den Markhöhlen ist geschrumpft und stellt ein äußerst zartes Netz von Fettzellen dar, dem nur ganz vereinzelte runde Markzellen beigemengt sind. Die Tatsache, daß das beschriebene „Fasermark“ hier nicht mehr zu finden ist, wäre nach *Rehn* durch einen Regenerationsvorgang zu erklären. Man hat den Eindruck, daß auch beim lebenden Tier dieses Fettmark nicht die ganze Höhle erfüllt hat und daß auch während des Lebens hier flüssigkeitsgefüllte Hohlräume bestanden haben.

Kaninchen Nr. 8. Untersucht 133 Tage nach der Operation, operiert am Radius. Alter am Tag der Operation 25 Tage. Gewicht: 1240 g. Maße: Gesunder Lauf! Humerus: 71 mm, Ulna: 81 mm, Radius: 67,5 mm. Operierter Lauf! Humerus: 72,5 mm, Ulna: 81 mm, Radius: 67,5 mm.

Röntgenaufnahmen.

1. Bild: Aufgenommen 3 Tage nach der Operation. Das Transplantat ist radialwärts verschoben und berührt nur mit etwa einem Drittel seines „proximalen Restes“ das Ende des stehengebliebenen Schafteiles. Bei dem Tier war in der Folgezeit eine Eiterung an der Operationsstelle eingetreten, dementsprechend zeigen die späteren Röntgenbilder unregelmäßige und nicht zu deutende Schattenbildungen im Bereich des Transplantates.

Mikroskopisch ist eine Aufreibung des distalen Radiusendes zu sehen, in die die große Markhöhle des Schaftes hineinragt. Die benachbarte Ulna zeigt ähnliche Befunde, wie sie am Radius von Kaninchen Nr. 7 beschrieben wurden. Sie ist im Epiphysenbereich mit dem Radius verwachsen, und in einem Winkel von etwa 130° um diesen radialwärts verkrümmt. Reste des Transplantates liegen in einer großen Eiterhöhle, sie sind völlig nekrotisch. Der Fugenknorpel ist durch junges Bindegewebe ersetzt.

Kaninchen Nr. 9 und Nr. 10. Untersucht nach 3 $\frac{1}{2}$, bzw. 4 Monaten. Operiert an der Ulna bzw. am Radius. Die Gliedmaßen wurden maceriert und makroskopisch untersucht. Außer einer auffallenden Krümmung nach der ulnaren Seite bei Kaninchen Nr. 9 und einer Aufreibung des distalen Schaftendes mit Verwachsung der beiden Knochen sowie Krümmung nach der radialen Seite und dorsalwärts bei Kaninchen Nr. 10 will ich nichts bemerken.

Zusammenfassung.

Wenn man den Umbau des Transplantates in den beschriebenen Versuchen überblickt, so ist zunächst zu bemerken, daß in keinem der Fälle ein vollkommen ungestörtes Weiterwachsen des Fugenknorpels beobachtet werden konnte, wie *Rehn* es annimmt. Daß diese Tatsache nicht durch eine schlechte Stellung des Transplantates erklärt werden kann, geht daraus hervor, daß auch in den Fällen, in denen eine gute Stellung durch die Röntgenaufnahme festgestellt wurde, Reste von zugrunde gegangenem Fugenknorpel niemals fehlten. Daß allerdings eine schlechte Stellung begünstigend für eine Nekrose des Knorpels wirkt, kann an Fall Nr. 1 gezeigt werden, wo schon nach 8 Tagen der größte Teil des Fugenknorpels zugrunde gegangen war. Wenn nicht die ganzen Schnittreihen untersucht worden wären, so hätte man allerdings auch bei einzelnen der hier beschriebenen Versuche mit *Rehn* annehmen können, daß die ganze ursprüngliche Fuge erhalten geblieben sei, da die

Anzeichen des teilweise erfolgenden Absterbens von Knorpel oft weit von der Stelle der regenerierten Fuge entfernt gefunden werden und zwar an manchen Schnitten ohne Zusammenhang mit ihr. (Unter „regenerierter Fuge“ verstehe ich die im histologischen Bild unverändert aussehende und funktionstüchtige Fuge, die man längere Zeit nach der Operation findet, die aber mit der ursprünglichen Fuge nicht identisch ist.) So erscheint in manchen Schnitten aus dem nach 4 Wochen untersuchten Transplantat die Fuge selbst in ihrer ganzen Breite funktionsfähig, während 3 mm weiter distal nekrotischer Reihen- und Riesenzellknorpel gefunden wurde, der unzweifelhaft früher im Bereich der ursprünglichen Fuge gelegen hat.

Daß aber trotz dieser partiellen Nekrose nach 4 Wochen (und zum größten Teil auch noch nach 5 Wochen) das Fugenknorpelgewebe völlig normal erhalten sein kann, widerlegt die Annahme von *Rehn*, daß es vorteilhaft sei, viel Knochen mit zu überpflanzen. Man könnte einwenden, daß es sich um Knorpel handle, der bei der Operation an der Epiphyse sitzen geblieben sei dadurch, daß der Querschnitt statt durch den Epiphysenknochen durch den Knorpel geführt wurde. Diese Annahme wird dadurch widerlegt, daß distal vom nekrotischen Knorpel, zwischen ihm und dem Rest der Epiphyse zugrunde gegangener Diaphysenknochen liegt. In meinen Versuchen wurde stets nur eine schmale Knochenscheibe beiderseits am Epiphysenknochen mitgeschnitten, die sogar manchmal (Kaninchen Nr. 4) zu fehlen scheint. Es ist möglich, daß ein etwas besseres Ergebnis als in den *Helperichschen* Versuchen dadurch erzielt wurde, daß auf eine möglichst gute Blutstillung Wert gelegt wurde.

Für den nekrotischen Knorpel konnten die Ergebnisse von *Enderlen* zum großen Teil bestätigt werden. Vor allem die starke Höhenzunahme in diesen Gebieten, die auch im Röntgenbild gut zu verfolgen war. Als Ursache für diese Erscheinung muß wohl mit *Enderlen* eine Quellung des Gewebes angenommen werden, die vor allem in einer Flüssigkeitsaufnahme in die Knorpelgrundsubstanz besteht. Für eine solche sprechen die oft beobachteten Bilder eines offenbaren Auseinanderweichens des Gewebes unter Flüssigkeitsansammlung, ohne vorhergehende Resorption, die zu eigenartig fransig begrenzten Höhlenbildungen führt, welche als Inhalt oft nur wenige rote Blutkörperchen enthalten. Weniger ist für die Höhenzunahme wohl die Entlastung durch Durchtrennung der angrenzenden Knochen verantwortlich zu machen, sowie eine dadurch bedingte nachfolgende Ausdehnung des Fugenknorpels (*Enderlen*), da man erwarten müßte, daß eine solche in den ersten Tagen nach der Operation eintreten müßte, während in unseren Fällen der Höhepunkt der Höhenzunahme nach 14 Tagen (Kaninchen Nr. 4: trapezförmige Verbreiterung der Fuge), bzw. 27 Tagen (Kaninchen Nr. 7) nach der Operation im Röntgenbild zu sehen war, zu einer Zeit also, zu der das Transplantat längst wieder knöchern eingehüllt war. Dagegen

war nach 5 Tagen davon nicht viel zu sehen. Ein weiterer Faktor für die Höhenzunahme ist vielleicht in einem Druck des von den erhaltenen, bzw. regenerierten Teilen der Fuge aus angebildeten Knochens zu sehen. Dieser seitliche Druck könnte die Ursache dafür sein, daß die sonst runden Lücken, welche im nekrotischen Knorpel um die pyknotischen Kerne herum gefunden werden, bei Kaninchen Nr. 4 in dem Spalt zwischen den jungen Knochenstücken schlitzförmig aussehen, wobei die Längsachsen der Schlitze stets senkrecht zu der angenommenen Druckrichtung stehen.

Das Schicksal des abgestorbenen Knorpels ist ein verschiedenes. Einmal wird er durch eindringende Gefäße in unregelmäßiger Weise angefressen und von den entstehenden Markräumen aus in Knochen eingebaut, so daß man von einem „Stillstand der Ossifikation“ an den nekrotischen Teilen eigentlich nicht reden kann; man sieht lediglich, daß die Aufsaugung nicht so systematisch vor sich geht wie an der normalen Fuge, daß die primären Markräume viel weiter sind und daß die angelagerten Knochensäume breiter sind. Während daher an der normalen Fuge nur sehr selten ganze uneröffnete Knorpelzellhöhlen, oder gar Reihen von solchen in die jungen Bälkchen einbezogen sind, findet man die abgestorbenen Knorpelzellen in ganzen Reihen und Feldern nebeneinanderstehender Reihen von Knochenbälkchen eingeschlossen. Die Resorption kann aber außer durch Gefäße offenbar auch durch sekundär vom Perichondrium angelagerte junge Knorpelzellen erfolgen, die in lakunärer Form den Knorpel zum Schwund bringen (s. Abb. 3 und 4). Solche abbauende junge Knorpelzellen werden auch manchmal in Resorptionsräumen innerhalb der nekrotischen Gebiete angetroffen (s. Abb. 6). Neben den genannten abgestorbenen Zellen finden sich aber stets erhebliche Gebiete mit wohlerhaltenen Zellen; diese stellen entweder erhaltene Reste der ursprünglichen Fuge dar, oder stammen vom Perichondrium und Periost des Transplantates, bzw. dem stehengebliebenen Teile des Schaftes und der Epiphyse ab.

Die ersten sind entweder die von *Enderlen* beschriebenen Gruppen erhaltener Zellen in der Wucherungsschicht, die z. B. bei Kaninchen Nr. 1 an der von diesem Forscher und von *Axhausen* angegebenen Stelle, nahe der Encoche zu finden sind, aber auch in der Mitte der nekrotischen Wucherungsschicht vorkommen. Sie hängen sehr oft nicht mit erhaltenen Teilen des Reihen- und Riesenzellknorpels zusammen und es wurde nie beobachtet, daß von diesen Gruppen aus der ganze Querschnitt der Fuge neugebildet worden wäre, vielmehr war in späteren Stadien an solchen Stellen nur eine geringe Ersatzbildung zu beobachten, in Form größerer isogener Zellgruppen, die vielleicht nach der von *F. J. Lang* beschriebenen Weise „unmittelbar unter Vermehrung“ den angrenzenden nekrotischen Knorpel lakunär resorbieren. Für die Regeneration der Fuge und vor allem für eine Wiederherstellung

der Funktion spielen sie wohl nicht eine so große Rolle, wie die früheren Untersucher annahmen.

Für diese kommen vielmehr Gebiete in Betracht, in denen auch der Reihen- und Riesenzellknorpel erhalten ist. Solche Gebiete haben die Neigung, sich nach der Seite des nekrotischen Knorpels kugelig vorzuwölben und diese zu verdrängen. Die Säulen des Reihenknorpels werden dadurch unregelmäßig gekrümmmt. Für dieses Vordringen in das nekrotische Gebiet (hin und wieder auch gegen den jungen, sekundär gebildeten Knorpel) wird man am ehesten eine Herabsetzung des seitlichen Druckes annehmen. Wahrscheinlich befindet sich der erhaltene Knorpel auch in Wucherung, zum mindesten tritt wohl eine Umwandlung des Reihenknorpels in Riesenzellknorpel ein. Daß die Wucherungsschicht um solche erhaltene Teile ganz nekrotisch sein kann, beweist, daß sie nicht nach der Operation entstanden sind, sondern der ursprünglichen Fuge angehören. Wo zwischen solchen Gebieten nur wenig Knorpel abgestorben ist, genügt die seitliche Ausdehnung zur Wiederherstellung des Zusammenhangs. Man sieht dann auch in der regenerierten Fuge noch die „Drucklinien“ als dunklere Streifen.

Die Tatsache, daß die Verknöcherung nach der Operation, wie *Enderlen* nachgewiesen hat und wie es auch unsere Röntgenbilder bestätigen, sehr häufig in der Gegend der Encoche wieder beginnt, hängt wohl damit zusammen, daß hier die Wucherungsschicht vom Perichondrium wie an der normalen Fuge immer neuen Zuwachs erhält, aus dem sich dann auch neuer Reihenknorpel bildet. Diese bekannte (*Schaffer, Erdheim*) Fähigkeit des Perichondriums zu sekundärer Knorpelbildung dürfte für die Wiederherstellung der Fuge von ausschlaggebender Bedeutung sein. Es läßt sich nicht entscheiden, wie viele der von *Enderlen* regelmäßig beobachteten Mitosen in der Wucherungsschicht Knorpelzellen betrafen, die nach der Operation angebildet waren und wie viele den erhaltenen Zellgruppen angehörten.

Durch die genannten Umstände ist es möglich, daß allmählich die ganze Breite des Fugenknorpels wieder hergestellt wird. Schon vorher setzt aber, meist in der Gegend des Perichondriums, eine Knochenbildung ein, die nach der erfolgten Drehung des Transplantates stets gegen die Epiphyse hin vor sich geht. Die Knochenbildung verringert die Höhe der Fuge auf den normalen Wert. So ist es möglich, daß der weit höhere nekrotische Knorpel durch ein Abwandern der Fuge und durch ein seitliches Vordringen der Verknöcherung vom normalen Knorpel abgeschnitten wird und im Laufe der Zeit weit von der regenerierten Fuge sich entfernt. Es ist auffällig, daß frühere Untersucher diese Bilder nicht beschreiben, da auch ohne Drehung des Transplantates derselbe Vorgang beobachtet werden müßte, nur würde der nekrotische Knorpel proximal von der neuen Fuge zu erwarten sein, während er

hier stets distal von ihr gefunden wurde. Die Abtrennung scheint entweder in ganzer Breite erfolgen zu können (bei Kaninchen Nr. 2 und wahrscheinlich auch bei Kaninchen Nr. 5), oder aber, der nekrotische Knorpel bleibt in seinen mittleren Anteilen noch mit der Fuge im Zusammenhang, und dann scheinen die benachbarten jungen Knochenteile einen Druck auf ihn auszuüben (bei Kaninchen Nr. 4 und Nr. 7).

Der junge Knochen hat stets das Aussehen von Diaphysenknochen (obwohl er jetzt nach distalwärts angelagert wird, d. h. epiphysenwärts). Doch ist eine gewisse Unregelmäßigkeit auffällig. Die Markräume sind nicht wie am normalen Knochen streng parallel und nach der Längsachse des Schaftes eingestellt, eine Tatsache, auf die Herr Prof.

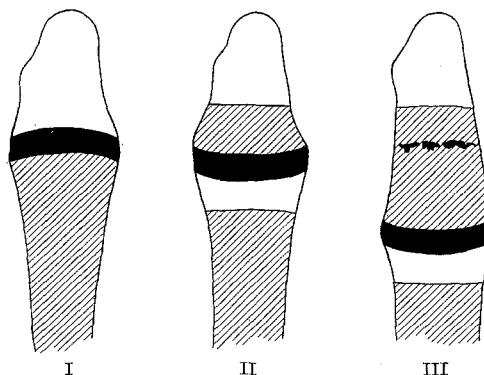


Abb. 16. Schematische Darstellung des Vorganges der Knochenbildung nach Drehung des Epiphysenknorpels um 180°. I normales distales Ende einer Ulna vom Kaninchen; II dasselbe kurz nach der Operation; III dasselbe längere Zeit nach der Operation. Das Knochenwachstum ist fast ausschließlich gegen den „distalen Rest“ erfolgt; schwarz Fugenknorpel; in III. auch die nekrotischen Knorpelteile, die durch das Abwandern der Fuge sich von ihr entfernt haben. Weiß Epiphysenknochen, grau Diaphysenknochen.

F. J. Lang, der die Freundlichkeit hatte, diese Präparate durchzusehen, aufmerksam machte und die eine Erklärung wohl darin findet, daß auch die Säulen des Reihen- und Riesenzellknorpels in der erneuerten Fuge nicht streng parallel stehen.

Die Verlängerung, welche die Epiphyse durch den neu angebildeten Knochen erfährt, kann eine sehr beträchtliche sein (am auffälligsten bei Kaninchen Nr. 6) und sie läßt sich leicht durch das Maß von der geringen Verlängerung unterscheiden, die die Epiphyse auch in den *Helferichschen* Versuchen durch die knöcherne Verheilung des bei der Operation gemachten Querschnittes erfuhr. Hierdurch wird bewiesen, daß auch nach der Operation die Knochenbildung in derselben Richtung erfolgt wie normalerweise. Eine Umorientierung der Fuge erfolgt also nicht (s. Schema Abb. 16). Mit der Neubildung von jungem Knochen setzt von der Markhöhle der Epiphyse aus sehr bald ein Aufsaugungsvorgang ein, der zur Ausbildung eines großen Markraumes in der

verlängerten Epiphyse führt, die allmählich sogar zu einer Vereinigung mit der Markhöhle des Schaftes führen kann. Diese Markhöhle ist von einem veränderten Mark, mit sternförmig verzweigten Zellen, wenigen Rundzellen und Fettzellen erfüllt („Fasermark“).

Stets tritt nach der Operation eine Verkürzung des ganzen Knochens ein, da bis zur Erneuerung der Fuge die Knochenbildung erheblich gestört ist. Diese Verkürzung des einen Knochens kann zu einer starken Verkrümmung der Gliedmaßen führen, wobei die meist eintretende Verwachsung der beiden Parallelknochen untereinander und vielleicht auch die Ausbildung einer gemeinsamen übertrieben weiten Markhöhle eine Rolle spielt.

Die Frage, wie weit auch gegen den Schaft junger Knochen angebildet wird, ist schwerer zu beurteilen, doch ist in den beschriebenen Versuchen nur sehr wenig davon zu sehen, obwohl, besonders vom sekundär angebildeten Knorpel eine Verknöcherung auch in der Richtung erfolgen kann.

Schließlich sei noch einmal zu der schon in der Einleitung erwähnten Arbeit *P. G. Korneus* Stellung genommen. Es konnte von mir kein einziger Befund erhoben werden, der im Sinne *Korneus* zu deuten wäre. Im Gegenteil, es konnte auf Grund meiner Versuche neuerdings in einwandfreier Weise festgestellt werden, daß das Längenwachstum eines Röhrenknochens unter Vermittlung des Fugenknorpels im Sinne der *Hunter-Flourens* Theorie vor sich geht.

Wenn schließlich aus meinen Versuchen für die menschliche Chirurgie etwas gefolgert werden kann (soweit dies überhaupt aus Tierversuchen möglich ist), so möchte ich nicht annehmen, daß durch Überpflanzung von Epiphysenfugenknorpel ein irgendwie beträchtliches Längenwachstum eines Röhrenknochens zu erreichen ist. Immerhin zeigt sich der Fugenknorpel gegen autoplastische und wohl auch homoioplastische Transplantation (*Rehn*) sehr widerstandsfähig. Da er außerdem wohl das ideale Material zum Verbrauch beim Fortschreiten der Verknöcherung darstellt, könnte man daran denken, Fugenknorpel dort zu verwenden, wo es auf eine Verknöcherung ankommt (etwa bei Pseudarthrosenbildung u. dgl.).

Schrifttum.

Aron, M. u. R. Simon: Recherches expérimentales sur les facteurs d'accroissement des os longs. Archives d'Anat. **2**, 3—4, 207—253, 13 Abb., 4 Taf. (1923).
Ref. Frankenberger in Anat. Ber. — *Axhausen, G.:* Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen. Dtsch. Z. Chir. **91**, 388—428 (1908).
Barth, A.: Über histologische Befunde nach Knochenimplantationen. Arch. klin. Chir. **46**, 409—416 (1893). — *Bergmann, E.:* Der Anteil der einzelnen Wachstumszonen am Längenwachstum der Knochen. Dtsch. Z. Chir. **213**, H. 5/6, 303—313.
Enderlen: Zur Reimplantation des resezierten Intermediärknorpels beim Kaninchen. Dtsch. Z. Chir. **51**. — *Erdheim:* Rachitis und Epithelkörperchen. Denkschr.

kais. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **90**, 363 (1914). — *Galcarzi*: Ricerche cliniche experimentali sul trapianto della cartilagine interepifisaria. Atti Congr. XX. Soc. Chir. Roma 1907. Ref. Hildebr. Jber. **18**, 175 (1907). — *Helferich, H.*: Zur Lehre vom Knochenwachstum (Versuche über Hemmung des Längenwachstums durch Exstirpation des Intermediärknorpels). Arch. f. Anat. (Anat. Abt.) **1877**, 93—111. — Zur Biologie wachsender Röhrenknochen. Verh. dtsh. Ges. Chir. **1894**. — *Hoffmann, V.*: Die autoplastischen Knochentransplantationen vom Standpunkt der Biologie und Architektonik (Habilitationsschr.). Arch. klin. Chir. **135**, 413—485. — *Koch, H.*: Über Knochenregeneration. Arch. klin. Chir. **135**, 48—78 (1925). — *Kornew, P. G.*: Transplantation und Knochenwachstum (exper. Untersuchung). Arch. klin. Chir. **154**, 499—564 (1929). — *Lang, F. J.*: Über die mikroskopischen Befunde des Knorpelschwundes usw. Virchows Arch. **256**, H. 1, 189 bis 201 (1925). — *Rehn, E.*: Zur Regeneration des Knochenmarkes bei der homoplastischen Gelenktransplantation im Tierexperiment. Arch. klin. Chir. **97**. — *Rehn, E. u. Wakabayashi*: Die homoplastische Transplantation des Intermediärknorpels im Tierexperiment. Arch. klin. Chir. **97** (1912). — *Schaffer, J.*: Lehrbuch der Histologie und Histogenese. 2. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1922. — Ossifikationsfragen (Transplantation und Unterkieferverknöcherung). Wien. klin. Wschr. **29**, Nr 22 (1916). — *Schwalbe, G.*: Über die Ernährungskanäle der Knochen und das Knochenwachstum. Z. Anat. **1**, 307—352 (1876). — *Streißler, E.*: Der gegenwärtige Stand unserer Erfahrung über die Transplantation lebenden menschlichen Knochens. Beitr. klin. Chir. **71** (1910). — *Wolff, J.*: Über Knochenwachstum (vorläufige Mitt.). Berl. klin. Wschr. **1868**, Nr 6. — Über die Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage des Knochenwachstums. Virchows Arch. **50**, 389 (1875). — *Zoppi*: Del trapianto della cartilagine interepifisaria. Arch. Sci. Med. **1900**, No 19. Ref. Hildebrands Jber. **6**, 1029 (1900). — Primo tentativo di trapianto autoplastico della cartilagine etc. Arch. di Ortop. **1902**, No 5 u. 6; **1903**, No 1. Zbl. Chir. **1903**, 830.

(Aus der Universitätsaugenklinik Münster, Westfalen [Direktor: Prof. Dr. *A. von Szily*] und der chirurgischen Universitätsklinik Münster, Westfalen [Direktor: Prof. Dr. *H. Coenen*.])

Experimentelle Studie über das Verhalten des Bulbus und Skeletsystems unter dem Einfluß einer in Richtung und Größe veränderten Schwerkraft (Zentrifugalwirkung) während des Wachstums.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Fr. Poos** und Priv.-Doz. Dr. **H. Walter**
Augenklinik. Chirurg. Klinik.

Mit 4 Abbildungen und 1 Schema im Text.

(Eingegangen am 30. April 1930.)

Ophthalmologischer Teil.

(Priv.-Doz. Dr. *Fr. Poos*¹).

Da die experimentelle Prüfung der Frage, wieweit sich unter dem Einfluß der Schwerkraft das Augapfelwachstum in den Entwicklungsjahren abnorm gestalten kann, in erster Linie Aufschluß darüber geben soll, ob bei der Kurzsichtigkeitsentstehung solche Umweltseinflüsse, d. h. mechanische Einwirkungen ursächlich irgendeine Rolle spielen, sollen für den der Augenheilkunde Fernerstehenden einige kurze Bemerkungen über die Myopie vorausgeschickt werden.

Unter Refraktion verstehen wir das Verhältnis zwischen Gesamtbrechkraft des Auges und Achsenlänge. Bei der sog. Achsenmyopie besteht bekanntlich ein Mißverhältnis zwischen der Gesamtbrechkraft des Auges und seiner Achsenlänge in dem Sinne, daß praktisch parallele Lichtstrahlen nicht auf der Netzhaut, sondern schon vor ihr in einem Punkte des Glaskörperraumes zur Vereinigung gelangen. Wir müssen, um ein scharfes Bild auf der Netzhaut zu erzeugen, die parallelen Strahlen durch Zerstreuungsgläser divergent machen, damit sie sich erst in Punkten auf der Netzhaut vereinigen. Die Augenachsenlänge ist also im Verhältnis zur normalen Brechkraft des Auges zu lang und wir sprechen von einem myopischen Langbau des Auges.

¹ Vortrag, gehalten auf dem internationalen Ophthalmologenkongreß Amsterdam 1929.

Ein solcher Zustand ist aber so gut wie nie schon bei der Geburt vorhanden, sondern das ungleichmäßige (disproportionale) Wachstum (Augenachsenlänge größer als die Brennweite des dioptrischen Systems) setzt erst in späteren Jahren vor oder während der Schulzeit ein, und findet im allgemeinen mit dem Stillstand des Körperwachstums seinen Abschluß.

Im Gegensatz zum Kurzbau des Auges, der angeborenen und immer stationär bleibenden Übersichtigkeit, haben wir bei der Kurzsichtigkeit nicht nur den Mißstand des dauernden Gläsertragenmüssens, sondern das weitere Fortschreiten einer Myopie zu höheren Graden beeinträchtigt häufig auch die Sehkraft des Auges, die an die Unversehrtheit der inneren Augenhäute gebunden ist, in nicht mehr durch Gläser ausgleichbarer Weise. Wird nämlich die äußere Augenhülle zu groß, so müssen Aderhaut und Netzhaut bei Fortbestehen des intraokularen Druckes eine Art Dehnungsschaden erleiden, wenn sie nicht in genügender Weise mitwachsen können.

Vielleicht erklären sich so die für Kurzsichtigkeit kennzeichnenden und häufig die Leistung stark beeinträchtigenden anatomischen Veränderungen am Augenhintergrund, die halbmondförmige Abziehung der Aderhaut mit dem Pigmentepithel von der Schläfenseite des Sehnervenkopfes (Conus temp. myopicus), die diffuse und herdförmige Atrophie der Aderhaut, degenerative Veränderungen in der Macula-gegend und des Glaskörpers und schließlich bringen wir auch die Veranlagung zur spontanen Netzhautablösung damit in Zusammenhang. So ist es begreiflich, daß man von den Brechungsanomalien gerade der Myopie die besondere Aufmerksamkeit zugewendet hat, um vermeidbare Ursachen herauszufinden oder durch hygienisch-orthopädische Maßnahmen eine einmal eingetretene Kurzsichtigkeit in ihrem Fortschreiten aufzuhalten.

Von den zahlreichen Theorien zur Kurzsichtigkeitsentstehung, die im Laufe der Zeit entstanden sind, sind immer die mechanischen mit besonderem Nachdruck vertreten worden, weil man immer wieder den Eindruck hat, daß die myopischen Veränderungen in ihrer Gesamtheit das Endergebnis von außen und von innen wirkender mechanischer Kräfte sei. Diese in der Theorie das Wachstum des Bulbus in den Entwicklungsjahren beeinflussenden mechanischen Kräfte, sei es der Druck des Obliquus superior auf den Augapfel bei zu niedriger Orbita, Zerrung eines zu kurzen Sehnerven am hinteren Bulbusabschnitt, Steigerung des intraokularen Druckes bei der Konvergenz durch Druck der angespannten äußeren Augenmuskeln, Wirkung der Schwerkraft bei vornübergelehntem Kopfe, Schleuderbewegung der Augäpfel beim Lesen usw., diese Kräfte stellen nach Ansicht der Forscher die für die Ausbildung des myopischen Langbaues ungünstigen sog. Naharbeitseinflüsse dar.

Aber alle diese Theorien haben einschließlich der heute noch von einigen Forschern lebhaft verfochtenen sog. Schwerkraftstheorie keine allgemeine Anerkennung finden können.

Vor 17 Jahren hat *Levinsohn* (1913) seine Auffassung, daß die bei vornübergeneigtem Kopfe, also bei der Naharbeit, nach unten wirkende Schwere mit hierbei eintretender, wenn auch nur geringgradiger Zerrung des Sehnerven am hinteren Augenpol, das wesentliche Moment bei der Entstehung und Weiterentwicklung des myopischen Langbaus mit allen seinen anatomischen und ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen darstelle, experimentell an Affen zu begründen versucht.

Er brachte zu diesem Zwecke junge Affen in geeigneten Kästen in Horizontallage, so daß die Tiere mit vornübergeneigtem Kopf nach unten blicken mußten. Zu seinen Versuchen benutzte er 6 junge Affen (Gattung *Macacus cynomolgus*), von denen 2 als Vergleichstiere, 4 zur Erzeugung von Kurzsichtigkeit bestimmt waren. Die Affen wurden täglich für mehrere Stunden in die hinten etwas hochgestellten Kästen gesetzt und zwar anfangs 3, dann 4 und nach etwa 4 Wochen 5 Stunden. Die Kästen mit den Vergleichsaffen standen senkrecht hoch, so daß der Kopf in normaler Haltung aus der Öffnung herausragte. Die Entfernung der Augen von der Tischplatte betrug bei den horizontal gelagerten Affen 14 cm. Beim Greifen der vorgelegten Nahrung kam auch eine leichte Konvergenz zustande, doch machten die Affen von der Möglichkeit zu konvergieren im allgemeinen nur wenig Gebrauch.

Zu Beginn des Versuchs hatten 5 Affen eine Refraktion von Null bis $-0,5$ D; ein Affe war um $3,0$ D kurzsichtig. Bei den 2 Vergleichsaffen, die allerdings nur 14 Tage, resp. 4 Wochen lebten, blieb die Refraktion unverändert. Bei 2 von den 4 im Versuche gewesenen Affen, die nach 14 Tagen und 4 Wochen starben, zeigte sich kurz vor dem Tode eine geringgradige Refraktionserhöhung um $0,5$ — $1,0$ D. Bei dem 3. Versuchstier, das anfangs beiderseits normalen Brechungszustand besaß, war nach 6 Monaten rechts eine Refraktionszunahme um $5,0$ D und links um $4,5$ D eingetreten. Bei dem 4. Versuchstier, das anfänglich eine Myopie von $3,0$ D hatte, betrug die Refraktionszunahme in derselben Zeit 10 Dioptrien. Im Verlaufe von weiteren 6 Wochen nahm die Kurzsichtigkeit bei beiden Tieren noch um weitere 2 D zu. Ophthalmoskopisch zeigte sich bei diesen Tieren eine verschieden stark ausgebildete temporale Sichelbildung. Vor dem Tode bestand bei dem einen Tier eine Kurzsichtigkeit von $14,0$ D rechts und $15,0$ D links, bei dem anderen Tier eine solche von $9,0$ D rechts und $7,0$ D links.

Die histologischen Befunde am hinteren Bulbusabschnitt bei diesen Tieren bestanden in: Schrägstellung des Sehnerveneintrittes, Supertraktion der *Lamina elastica* und des *Pigmentepithels* auf der Nasenseite, Abschleifung der temporalen Scleralkante, Zuspitzung der nasalen Scleralwand, Abhebung der *Lamina elastica* und des *Pigmentepithels*.

am temporalen Sehnervenrande, temporale Verringerung des Pigmentepithels und Atrophie der Aderhaut.

Diese Mitteilungen *Levinsohns* lenkten die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Schwerkraftwirkung und Myopieentwicklung. Aber was durch diese Versuche nicht ausgeschlossen werden konnte, war die Möglichkeit, daß sich die Kurzsichtigkeit auch ohne besondere Versuchsanordnung von selbst entwickelt haben könnte. Zeigten doch von den Affen zu Beginn des Versuches einige Tiere eine myopische Refraktion! Und in der Tat konnte *Behr* (1919) nachweisen, daß die spontane Kurzsichtigkeit bei Affen recht häufig ist. Unter 25 frisch eingeführten Affen der *Hagenbeckschen* Tierhandlung war jeder 6. bis 7. Affe myop (10, 6, 3,5 und 4,5 Dioptr.). Aber *Behr* betont, daß sich an den bisher untersuchten kurzsichtigen Affenaugen weder ophthalmoskopisch noch anatomisch Veränderungen nachweisen ließen, wie wir sie bei der menschlichen Achsenmyopie zu sehen gewohnt sind.

1928 ist eine Arbeit von *Essed* und *Soewarno* aus Niederländisch-Indien erschienen. Diese Forscher haben genau nach den Angaben *Levinsohns* die Affenversuche an 7 Tieren wiederholt, aber dabei nur 3 Vergleichstiere beobachtet. Von den 7 Versuchstieren sind 5 kurzsichtig geworden (— 0,5 D bis — 2,0 D). Das Tier mit der stärksten Refraktionszunahme zeigte auch eine „schöne temporale Sichel“.

Zur Zeit hat *Marchesani* (1929) in München über ein Jahr lang die gleichen Affenversuche in Gang. Dieser Untersucher legt Wert darauf, daß auch die gleichgroße Anzahl von Vergleichstieren gleichen Alters über die gleiche Zeit beobachtet wird. In einem Teil der Fälle sah er wohl Kurzsichtigkeit auftreten, aber auch die Vergleichstiere bekamen teilweise eine Myopie. Der Unterschied zwischen den Versuchs- und Vergleichstieren sei nicht groß genug, als daß man daraus sichere Schlüsse ziehen könne. Wie aus den Beobachtungen von *Behr* und *Marchesani* hervorgeht, ist also der Affe ein Tier, das sehr zu spontaner Kurzsichtigkeit veranlagt ist.

Aber auch, wenn Affen in den Versuch kamen, die schon die Anlage zur Myopie besitzen, und die auch ohne besondere Behandlung kurzsichtig geworden wären, besteht immerhin die Möglichkeit, daß diese Kurzsichtigkeit im einzelnen Falle durch Umstände, die mit der Versuchsanordnung gegeben sind, zeitlich schneller und zu höheren Graden fortgeschritten ist. Diese Frage kann aber nur durch viel größere Versuchsreihen, als sie bisher vorliegen, entschieden werden.

Reiner würden sich die Versuche gestalten, wenn man Tiere nimmt, bei denen spontane Kurzsichtigkeit so gut wie nie vorkommt, z. B. Kaninchen. Die ganze Fragestellung würde sich dann aber etwas verschieben und müßte lauten: ist es möglich, durch diejenigen mechanischen Einflüsse, die mit der Einwirkung der Schwerkraft (oder Anwendung eines vergrößerten Schwerefeldes) auf die Augen gegeben sind, bei

Tieren, die eine hyperopische Refraktion und keine Veranlagung zur Myopie besitzen, eine Zunahme der Refraktion, resp. eine Verlängerung der Augenachse zu erzeugen.

Erfolgversprechend wäre solch ein Versuch dann, wenn gleichzeitig die „Naharbeitsfaktoren“, die Schwerkraftwirkung, die zu Zerrungen des Sehnerven am hinteren Augenpol führen soll, der hydrostatische Druck, der den vorderen Bulbusabschnitt belastet, die Hyperämie und die mit dem Lesen gegebenen Schleuderbewegungen über das physiologische Maß hinaus vergrößert werden könnten. Dieses erschien möglich

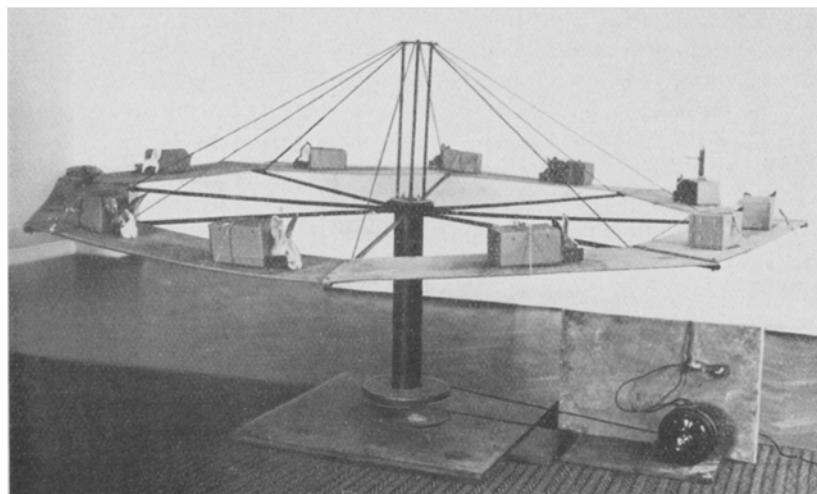


Abb. 1. Rotationsrad für Kaninchen. Durchmesser 3 m.

durch Vergrößerung des Schwerefeldes mittels der Zentrifugalkraft, wobei gleichzeitig durch den bei der Rotation der Tiere entstehenden optomotorischen Nystagmus Schleuderbewegungen der Augäpfel auftreten können.

Abb. 1 zeigt die Apparatur, mit welcher es möglich ist, den Einfluß der Schwerkraft bei gleichzeitiger Vergrößerung des Schwerefeldes auf das Bulbuswachstum, resp. die Refraktionsgestaltung auch bei Kaninchen zu prüfen. Es handelt sich um ein mit Motor betriebenes Rotationsrad auf Kugellagern von 3 m Durchmesser, auf welchem gleichzeitig eine große Anzahl junger, wachsender Kaninchen in geeigneten Kästen mit Kopfschienen untergebracht werden können. Die Peripheriegeschwindigkeit betrug immer 20 Umdrehungen auf die Minute. Hierbei lag die Schnauze in der Drehrichtung immer vorn, so daß das rechte äußere Auge der Zentrifugalkraft nach außen-unten zu folgen bestrebt war und das linke innere Auge in die Orbita hineingedrückt wurde.

In den Versuch kamen 15 Jungtiere und zwar waren hiervon 8 Tiere 7 Wochen, 4 Tiere 8 Wochen und 3 Tiere 9 Wochen alt. 3 Tiere haben über 7 Monate, 3 Tiere über 6 Monate, 2 Tiere über 5 Monate lang im Versuch gestanden. Die übrigen 7 Tiere sind zu verschiedenen Zeiten vorher gestorben. Die Rundfahrtzeiten mit einer Peripheriegeschwindigkeit von einer Umdrehung in 3 Sekunden wurden also bis zu über 7 Monaten täglich für 7 Stunden ohne Unterbrechung durch Feiertage durchgeführt, und zwar jeweils 4 Stunden vormittags und 3 Stunden nachmittags, mit langer Futterpause dazwischen. Das Allgemeinbefinden der lange im Versuch gebliebenen Tiere war immer gut. Sie blieben allerdings gegenüber den gleichaltrigen und gleichrassigen Vergleichstieren etwas im Wachstum zurück.

Schon nach wenigen Tagen ließen sich die Tiere die Einsperrung in die ihrer zunehmenden Größe jeweils angepaßten Kästen ohne Widerstreben gefallen. Auch während der Rotationszeiten verhielten sie sich ruhig. Der Kopf lag auf beiden Unterkieferknochen meist dem Brett unmittelbar auf. Eine Bewegung des Kopfes nach oben war nicht möglich durch die guillotineartige Fixierung. Dagegen erfolgten gelegentlich leichte Drehbewegungen des Kopfes nach links oder rechts um die Längsachse. Ob eine leichte Neigung des Kopfes nach links (entgegen der Fliehkraft) bevorzugt wurde, konnte nicht als Regel festgestellt werden.

Während der Rotation konnte, bei manchen Tieren sehr deutlich, ein optisch bedingter Nystagmus in Form von schnellen ruckförmigen Augenbewegungen festgestellt werden. Wurde der Apparat ziemlich plötzlich still gestellt, so trat ein vorübergehender Drehnystagmus in Erscheinung.

Ferner ging während der Rotation das rechte äußere Auge bei fast allen Tieren in Prominenzstellung; bei manchen Tieren gab das rechte Auge aber so stark der Zentrifugalkraft nach, daß ein starker Exophthalmus sichtbar war. Dem Grade nach wechselten diese Erscheinungen auch bei denselben Tieren. Der Exophthalmus schwand jeweils kurze Zeit nach Aufhören der Rotation. Am Ende der Rotationszeiten verhielten sich die Tiere wie ganz normale und nahmen ihr Futter. Das Zurückbleiben im Allgemeinwachstum muß wohl hauptsächlich auf die langen Futterpausen zurückgeführt werden.

Nur in den ersten Wochen hatte man bei einzelnen Tieren den Eindruck, als ob ein stärkerer Tonus der linken Körperseite vorhanden sei. Die klinischen Anzeichen hierfür (Kopf- und Ohrhaltung bei sitzendem und hängendem Tier, Bevorzugung der Bewegungen nach links) waren aber unbestimmt und unregelmäßig. Auch ergab eine um diese Zeit vorgenommene Prüfung der Labyrinthfunktion keinen sicheren Unterschied zwischen rechts und links. Die spontan vor Beendigung des Versuches gestorbenen Tiere sind alle plötzlich ohne vorherige Abmagerung an Darmstörungen (Parasiten) zugrunde gegangen.

An Hand einer schematischen Zeichnung (Abb. 2) wollen wir uns zunächst einmal klar machen, mit welchen Krafteinwirkungen wir zu rechnen haben, in welcher Richtung die Kräfte wirken und wie groß die Kräfte sind.

Bei dem ruhenden Kaninchen wird der Augapfel vom Orbitalboden, resp. dem orbitalen Füllpolster, seiner passiv-elastischen Aufhängevorrichtung und dem Tonus der äußeren Augenmuskeln so befestigt, daß ein Zerren des reichlich langen Sehnerven auch bei Bewegungen des Augapfels nicht in Frage kommt. Der Höhepunkt des hydrostatischen Druckes liegt in der Richtung der Vertikalachse und beträgt bei einem

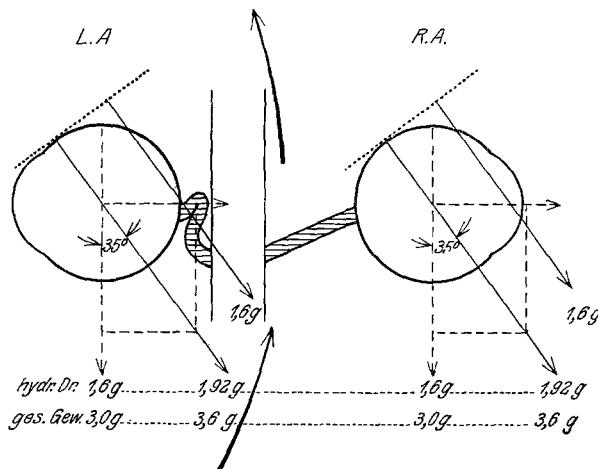


Abb. 2. Schematische Darstellung der bei der Rotation die Bulbi belastenden Kräfte. Die Pfeile geben die Rotationsrichtung an.

Augapfeldurchmesser von 1,6 cm annähernd 1,6 g. Wird nun der ganze Kopf um 90 Grad gedreht, wie *Levinsohn* das bei seinen Affen durch zwangsmäßige Horizontalhaltung der Tiere vorgenommen hat, so liegen die Verhältnisse etwas anders. Dem Augapfel ist jetzt die feste Unterlage entzogen, und er sinkt, soweit es seine Aufhängevorrichtung gestattet, um einen geringen meßbaren Betrag der Schwere nach unten. Der Höhepunkt des hydrostatischen Druckes liegt dann in Richtung der anatomischen Augenachse. *Levinsohn* selbst nimmt an, daß diese Vorgänge nicht zu einer Zerrung des Sehnerven am hinteren Pol führen können, was aber wohl möglich sei, wenn die Sehnerven durch die Konvergenzstellung der Augäpfel beim Lesen eine weitere Streckung erfahren.

Bei einem Durchmesser des Rotationsrades von 3 m und einer Peripheriegeschwindigkeit von 20 Umdrehungen für die Minute ergab sich eine Vergrößerung des Schwerefeldes um 20% und die Richtung des vergrößerten Schwerefeldes steht, wie sich nach dem Parallelogramm der Kräfte bestimmen läßt, zur Schwerkraftsrichtung in einem Winkel

von 35°. Das rechte äußere Auge hat also das Bestreben, der um 20% vergrößerten Schwerkraft in Richtung nach außen-unten zu folgen und ebenso lastet der um 20% vergrößerte hydrostatische Druck auf dem vorderen-unteren Bulbusabschnitt (s. schematische Darstellung).

Diese Größenanordnung der angewandten Kräfte und ihre Richtung haben nun genügt, den äußeren, rechten Augapfel bei manchen Tieren sogar sehr stark aus der Augenhöhle nach vorne zu verlagern, so daß ein starker Exophthalmus sichtbar wurde. Dieser Vorgang wurde ferner durch die passive Blutüberfüllung der ganzen rechten Kopfseite unterstützt, so daß eine nennenswerte Zerrung des Sehnerven am Augapfel wahrscheinlich ist. Gleichzeitig führte während der Rotation der Eisenbahnystagmus zu ruckförmigen Schleuderbewegungen, so daß die für den menschlichen Bulbus als ungünstig angeschuldigten Naharbeitseinflüsse für das rechte Kaninchenauge in stark erhöhtem Maße gegeben waren.

Für den linken inneren Bulbus liegen nun dagegen die Verhältnisse umgekehrt, so daß wir gegenüberstellen können:

rechts: bedingte Blutüberfüllung,	links: bedingte Blutleere,
rechts: Exophthalmus,	links: Enophthalmus,
rechts: Zerrung des Sehnerven am hinteren Bulbusabschnitt,	links: Stauchung des Sehnerven,
rechts: Schleuderbewegungen mit Sehnervenzerrung,	links: Schleuderbewegungen ohne Sehnervenzerrung,
rechts: verstärkte hydrostatische Belastung des vorderen Augapfelabschnittes.	links: verstärkte hydrostatische Belastung des hinteren Augapfelabschnittes.

Die weitere Aufgabe bestand nun darin, fortlaufend vergleichende Prüfungen der Refraktionsgestaltung zwischen rechts und links und verglichen mit den Normaltieren vorzunehmen. Es ergab sich aber bei allen Tieren in keiner Zeitspanne des Versuches eine Spur von einem Unterschied zwischen rechts und links und auch bei den 8 von 15 Tieren, die 163—224 Tage im Versuch gestanden haben, war bis zum Schluß die Entwicklung beider Augäpfel vollständig parallelgehend mit den Augen gleichaltriger und gleichschwerer Tiere derselben Rasse. Die 1—2 Monate alten Jungtiere hatten eine geringgradige Übersichtigkeit von etwa + 1,0 Dioptr., die bis zum Ende des Versuches bis zu durchschnittlich + 2,5 D zunahm, was den Werten bei den Vergleichstieren durchaus entsprach. Weder äußerlich, an der Spaltlampe, mit dem Tonometer oder mit dem Augenspiegel waren Abweichungen von der Norm festzustellen; auch traten im Gewicht der Augäpfel zwischen rechts und links keine Unterschiede auf. Die histologische Untersuchung ergab sowohl rechts als auch links eine normale Ausgestaltung der anatomischen Verhältnisse in der Papillengegend.

Das Ergebnis des über 7 Monate durchgeföhrten Versuches ist also, daß bei Kaninchen, die im Gegensatz zu Affen, nicht zu spontaner

Myopie neigen, trotz Anwendung eines vergrößerten Schwerefeldes, trotz der sehr wahrscheinlichen Zerrung am Sehnerven mit Blutüberfüllung und Schleuderbewegungen rechts, also trotz der wesentlich verstärkten sog. Naharbeitseinflüsse, keine Ablenkung von der normalen Refraktionsgestaltung und der Ausgestaltung der anatomischen Verhältnisse zu erzielen war.

Orthopädischer Teil.
(Priv.-Doz. Dr. H. Walter.)

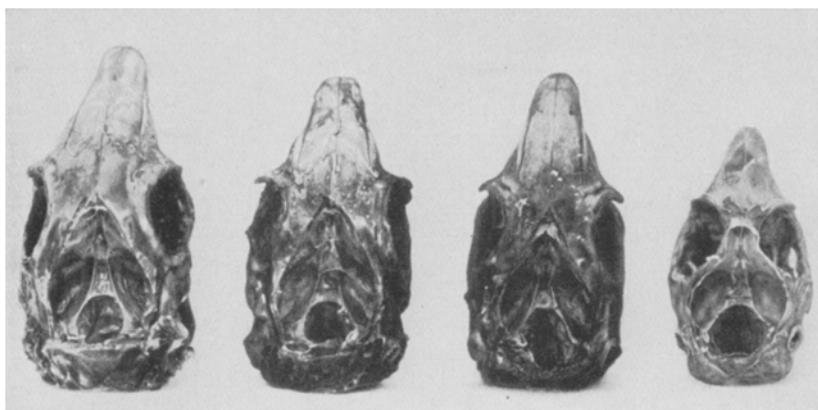
Bei der im vorhergehenden Abschnitt geschilderten, von *Fr. Poos* aus der ophthalmologischen Fragestellung heraus entwickelten Versuchsanordnung wurden am Skeletsystem der Versuchstiere Veränderungen festgestellt, die weder beabsichtigt noch in der vorliegenden Form vorausgesehen waren. Nur für den Hirnschädel bestand eine Arbeitsannahme, die der für die Bulbi aufgestellten entspricht und sich auf Vorstellungen stützt, die schon früher und unabhängig von der vorliegenden Versuchsreihe an Menschen mit dauernder Schiekhaltung des Kopfes gewonnen waren. Dort ließ sich nämlich zeigen, daß der Inhalt der Schädelkapsel durch den bei Neigung der Schädelbasis geänderten Druck die Richtung des Wachstums gesetzmäßig beeinflußt, in der Weise, daß eine Verbreiterung und Vorbuchtung auf der stärker belasteten Seite entsteht, während die entlastete schmäler und höher bleibt (*Herm. Walter [1929]*). Dies bedeutet auf die hier vorliegende Versuchsanordnung übertragen, daß unter dem Einfluß der Fliehkraft das Gehirn der auf dem Drehapparat viele Stunden täglich rotierenden Kaninchen die äußere (in unserem Versuch rechte) Seitenwand des Schädels einem stärkeren Druck aussetzt als die innere, der sich, wenn überhaupt, in einer entsprechenden Umformung des knöchernen Schädels zu erkennen gibt. Die (rechte) Außenwand des Kaninchenschädels müßte vorgebuchtet und die basalen Teile rechts der Mittellinie müßten verbreitert sein, vergleichbar der Umformung eines elastischen, mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßes, das in eine andere Gleichgewichtslage gebracht wird.

Auf diese Frage geben die bisher vorliegenden Ergebnisse keine Antwort, ja es erscheint überhaupt zweifelhaft, ob der Kaninchenschädel hierfür ein geeignetes Versuchsobjekt darstellt. Denn schon bei der äußeren Betrachtung desselben zeigt sich, daß wegen der anderen Haltung und des größeren Baues des Kaninchenschädels, wegen der verhältnismäßigen Kleinheit und der langgestreckten Form des zentral gelegenen Gehirnes es nur schwer möglich sein wird, eine Parallele zu den beim Menschen gegebenen Verhältnissen zu ziehen. Es ergibt sich weiter, daß nur sehr große wirksame Kräfte einen sichtbaren Erfolg bewirken können, für die sich ein bestimmtes Maß nicht aufstellen läßt.

Wenn trotzdem schon jetzt eine kurze Mitteilung der bisher erhobenen Befunde erfolgt, so soll dies damit begründet werden, daß sich aus dem

vorliegenden Material, wie mir scheint, wertvolle Hinweise und Zusammenhänge für das Skolioseproblem ergeben haben. Für die zur Untersuchung zur Verfügung gestellten Versuchstiere bin ich deshalb Herrn Priv.-Doz. Dr. Fr. Poos zu besonderem Dank verpflichtet, weil er uns gleichzeitig eine Methode an die Hand gab, die bisher bei experimentellen Untersuchungen über das Skoliosenproblem nicht angewandt wurde, aber wichtig genug erscheint, an einer größeren Reihe und unter ständiger Änderung der Versuchsbedingungen nachgeprüft zu werden.

Zur Untersuchung kamen im ganzen 7 Tiere (Nr. 194, 196, 197, 198, 199, 35, 28 und der Schädel des ersten Versuchstieres 193). Die



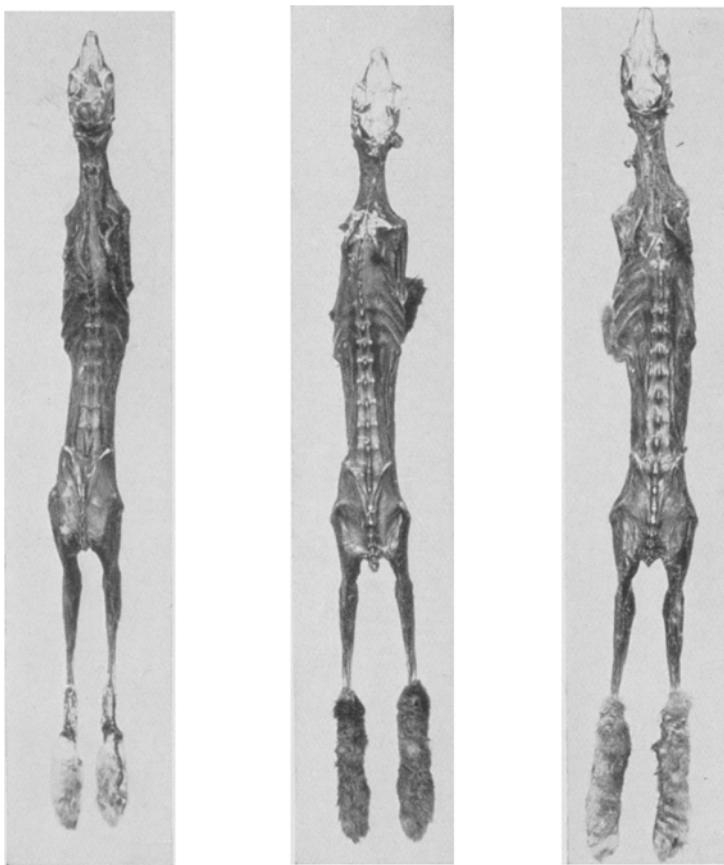
Versuchsdauer: 7 Monate 6 Monate 20 Tage 5 Monate 12 Tage 1 Monat 15 Tage

Abb. 3. Schädelskoliose bei 4 Tieren nach verschieden langer Versuchsdauer.

auffallendsten Veränderungen, die allen Tieren gemeinsam sind, sind kurz folgende:

Betrachtet man den Schädel von der Grundfläche, etwa von den Atlantooccipitalgelenken her, so findet man die Schnauze nach rechts abgewichen, und den Gesichtsschädel des Kaninchens um seine Längsachse nach der rechten Seite gedreht. Diese Drehung des Gesichtsschädelns lässt sich auch im Bilde an der linkskonvexen Krümmung der Sagittalnaht und ihrer Verlängerung auf den Nasenrücken leicht feststellen. Ferner liegt die rechte (äußere) Orbita bei allen Tieren etwas nach vorne gerückt, während die im Versuch innen gelegene linke Orbita zurückbleibt (gemessen am vorderen Augenhöhlenrande und der Senkrechten über der Verbindungsline der Occipitalgelenke). Eröffnet man den Schädel, so zeigt sich stets der von innen hinten nach außen vorne gerichtete schräge Durchmesser verlängert (Abb. 3). Die links und rechts der Mittellinie gelegenen Hälften des Hirnschädelns sind also ebenfalls asymmetrisch und zwar ist die rechte vordere Schädelgrube

nach vorne verzogen. Freilich sind die gefundenen Unregelmäßigkeiten gering und lassen sich nicht durch exakte Messung zahlenmäßig feststellen, weil sich die Asymmetrie über den ganzen Schädel erstreckt und zu einer Verziehung desselben führt, die geeignete Fixpunkte nicht gewinnen läßt. Sie sind aber deshalb bemerkenswert, weil sie



Versuchsdauer: 5 Monate 12 Tage 6 Monate 20 Tage 7 Monate
 Abb. 4. 3 Versuchstiere an den Zähnen ausgehängt und nach Lösung der Totenstarre photographiert.

regelmäßig auftraten und mit den viel stärkeren Veränderungen des Rückgrats in Übereinstimmung gebracht werden können.

Die Wirbelsäule der untersuchten Tiere ist nämlich in allen Fällen S-förmig gekrümmt und zwar so, daß der Halsteil stets am stärksten verbogen nach rechts konvex verläuft, darauf folgt eine linkskonvexe Biegung des Brustabschnitts, an die sich noch eine leichte Gegenkrümmung des Lendenbezirks anschließen kann (s. Abb. 3 und 4). Daß

es sich dabei um echte Skoliosen handelt, die am ausgehängten Tier vor und nach der Totenstarre gleichmäßig fortbestehen, geht aus dem Vorhandensein einer Drehung mit Rippenbuckel und entsprechender Verziehung des Brustbeins hervor. Das Fehlen von Keilwirbeln spricht nicht dagegen, es kann bei dem Grade der vorhandenen Biegungen und gerade wegen des Vorbiegens der drehenden Anteile gar nicht erwartet werden. Dagegen berechtigt die Regelmäßigkeit und die Übereinstimmung der untersuchten Versuchstiere zu dem Schluß, daß es sich

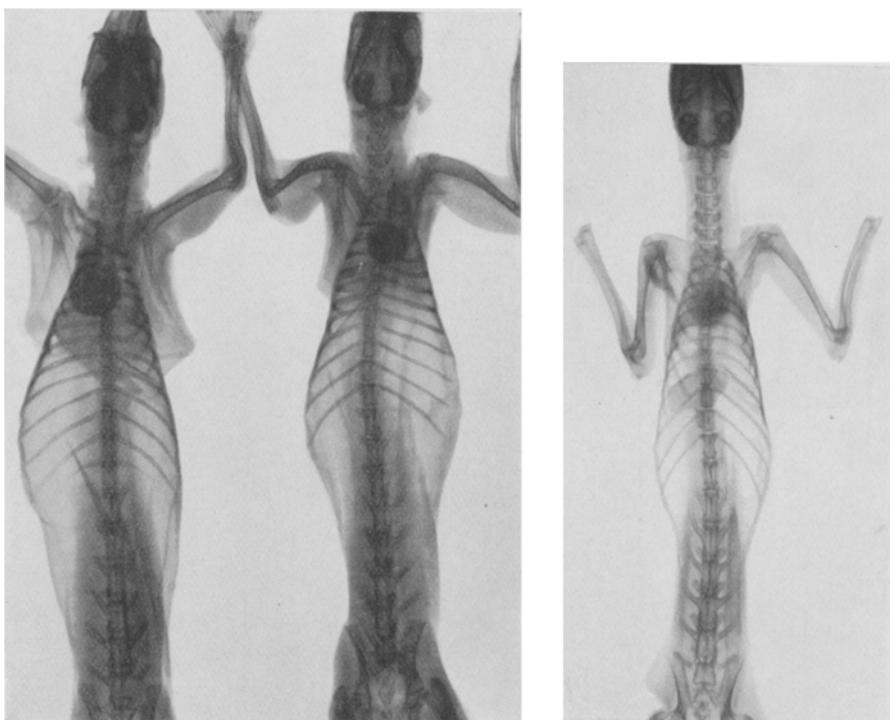


Abb. 5. Dieselben Tiere (Abb. 4) im Röntgenbild.

nicht um einen Zufallsbefund handelt, sondern eine bestimmte Beziehung zur Versuchsanordnung besteht.

Als nächstliegende Erklärung darf man sich vorstellen, daß die Einwirkung der Fliehkraft durch abnorme Reizung des Labyrinths eine verschiedene Tonisierung der Muskulatur auslöst, die auf dem Wege über die Drehung zur Bildung einer Skoliose führt. Die Störung des Gleichgewichtsgefühls hätte also letzten Endes die unebenmäßige Dauerhaltung des Körpers und damit auch das asymmetrische Wachstum desselben verschuldet. Das setzt voraus, daß vor Beginn des Versuchs ebenmäßiges Wachstum und ein sicheres Gleichgewichtsgefühl der Tiere

vorhanden war und die Versuchsanordnung geeignet ist, eine Störung der Gleichgewichtsempfindung hervorzurufen. Beides darf man vorbehaltlich weiterer Untersuchungen als gegeben erachten. Die wenn auch nur vorübergehend und nicht sicher genug beobachteten Zeichen „eines stärkeren Tonus der linken Körperseite“ (s. Abschnitt *Poos* S. 676) würden dafür sprechen; besonders aber soll auch die Analogie zu den von *de Kleyn* und *B. Brand* der *R. Magmusschen* Schule durchgeführten Versuch hingewiesen werden, bei dem die einseitige Labyrinthexstirpation zu einer viel stärkeren, sonst aber gleichartigen Wirbelsäulenverbiegung geführt hat¹. Daß auch beim Menschen eine enge Beziehung zwischen Gleichgewichtsorgan und Wachstum besteht, wurde in einer früheren Mitteilung² an Hand des Caput obstipum bei Kleinhirnbrückenwinkel- und Kleinhirngewächs erörtert. Auf Grund der vorliegenden Tierversuche wird die Arbeitsannahme dahin erweitert, daß das Gleichgewichtsorgan einen regelnden Einfluß auf die Haltung und dadurch auf die Wachstumsrichtung ausübt.

Schrifttum.

Behr: Klin. Mbl. Augenheilk. **62**, 412 (1919). — *Essed* u. *Soewarno*: Klin. Mbl. Augenheilk. **80**, 56 (1928). — *Levinsohn*: Tagg d. Ophthalm. Ges. Heidelberg **1913**. Graefes Arch. **88**, 452 (1914). — Klin. Mbl. Augenheilk. **62**, 794 (1919). — Arch. Augenheilk. **99**, 569 (1928). — Arch. Augenheilk. **102**, 308 (1929). — *Magnus, R.*: Körperstellung. Berlin: Julius Springer 1924. — *Marchesani*: Diskussionsbemerkung zum Vortrag *Poos*: Schwerkraftwirkung und Bulbuswachstum. Internat. Kongr. Amsterdam **1929**. — *Poos*: Schwerkraftwirkung und Bulbuswachstum. Internat. Ophthalmologenkongr. Amsterdam **1929**. — *Walter, H.*: Arch. klin. Chir. **154** (1929).

¹ *Magnus, R.*: Körperstellung. VI. Band der Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und Tiere, S. 353—357. Berlin: Julius Springer 1924.

² A. a. O. S. 62—65.

(Aus dem Universitätsinstitut für chirurgische Pathologie Mailand
[z. o. Direktor: Prof. Dr. G. *Castiglioni*.])

Veränderungen des Nervensystems der mit Teer behandelten Hautbedeckung beim experimentellen Teerkrebs der weißen Maus.

Von

Dr. med. **Lanfranco Lazzarini**,
Assistent des Instituts.

Mit 16 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 16. Mai 1930.*)

Vollständige und erschöpfende Untersuchungen der Nerven der Hautzone wurden bei den Versuchen, den Teerhautkrebs bei der weißen Maus hervorzurufen, bislang, trotz der Anerkennung der Bedeutung solcher Forschungen, noch nicht gemacht. Im September 1928 veröffentlichten die Japaner *Itchikawa*, *Yoschikawa* und *Takata* in der Nr. 4 der Zeitschrift „*Neoplasmes*“ eine kurze, zusammenfassende Arbeit, aus der hervorgeht, daß beim Teerkrebs am Ohr des Kaninchens die Nervenfasern im Geschwulstgewebe anfangs degenerieren (sensitive Fasern) (?) und sich dann vermehren (?) sollen.

Zur gleichen Zeit, im November 1928, berichtete ich in der Italienischen Gesellschaft für experimentelle Biologie, Sektion Mailand, über die Ergebnisse von Forschungen über das Hautnervensystem beim Teerkrebs der weißen Maus. Während diese Untersuchungen es mir erlaubten, eine Vermehrung und Neubildung der Nervenfasern in der Haut und Unterhaut der mit Teer behandelten Zone und in den gutartigen Gewächsen festzustellen, ließen sie mich in bezug auf die behauptete Vermehrung (?) der Nerven im krebsigen Geschwulstgewebe sehr im Zweifel und brachten mich auf den Gedanken, daß „beim Weitereindringen der bösartigen Geschwulst in die Bindegewebsschicht der Haut und Unterhaut ein Teil der dort befindlichen Nervenfibrillen (vorhanden gewesenen und neugebildeten) durch die Gewächsbildung angegriffen und zerstört werden, demnach jede Bildung von Nervenfasern im malignen Gewebe auszuschließen ist.“ Spätere Untersuchungen haben es mir ermöglicht, diese Annahme mit Sicherheit zu bestätigen

und die Veränderungen, die die Nerven der mit Teer behandelten Hautzone bei der weißen Maus erfahren, in ziemlich vollständiger Weise zu verfolgen.

Technik.

Bei der Untersuchung der Nerven habe ich die *Bestasche* Methode, die Methode der Fixierung in der *Flemmingschen* Flüssigkeit und die *Cayalsche* Dreifarbenmethode erfolglos versucht. Hingegen bediente ich mich mit Erfolg der *Ramon y Cayalschen* Photographiermethode, die in jedem Falle gute Ergebnisse hatte und in ihren Ergebnissen die beständige war. Ich möchte nicht unterlassen, zu erwähnen, daß ich auch bei Ausführung dieser Methode mich genau an die Vorschriften des Verfassers hielt, ohne sie irgendwie zu ändern.

Als Hilfsfärbemittel haben sich mir in einigen Fällen das Methylpyroningrün und Hämatoxylinheritroxinorange ebenfalls als nützlich erwiesen.

Bei Untersuchung auf Markscheiden hatte die Prüfung des im Formalin gehärteten, mit den Gefriermikrotom geschnittenen, in Glyceringelatine eingebetteten und unterm Polarisationsmikroskop, sowohl bei parallelen als auch bei gekreuzten *Nicolschen* Prismen betrachteten Stücke gute Ergebnisse.

Diese Methode zeichnet sich durch bedeutende Vorteile aus, unter welchen der wichtigste darin besteht, daß man die Struktur der Markscheiden in allen Einzelheiten und ihre eventuellen Veränderungen sehen kann, ohne Gefahr zu laufen, krankhaft, mit durch die Technik verschuldeten Strukturveränderungen (dieses sind künstliche Veränderungen, auf die neuerdings *Diamare*, *Cristini*, *Massa*, *Di Muzio*, *Massazza*, *Baldi* — die sich nach verschiedenen Gesichtspunkten und mit verschiedenen optischen Beobachtungsmitteln mit der Untersuchung der Nervenfaser befaßt haben, hinwiesen) zu verwechseln.

Ein weiterer Vorteil, auf den *Baldi* aufmerksam gemacht hat, besteht darin, daß während bei der *Marchischen* Methode (oder bei anderen, die auf der Färbung des Myelins mit Osmiumsäure beruhen) das gegebenenfalls im Nerv noch vorhandene Myelin und die neutralen Fette undeutlich gefärbt werden, man im polarisierten Licht nur die anisotrope Fettsubstanz, d. h. das Myelin in allen Einzelheiten seiner Verteilung beobachten kann. Ein weiterer und nicht der letzte Vorteil ist darin zu suchen, daß man bei der Untersuchung im polarisierten Licht leicht jede kleinste Myelinspur erkennt, was für das Aufsuchen von Nervenresten inmitten der Gewebe um so wichtiger ist, weil man so auch sicher ist, daß durch die gemeinhin zur Behandlung und Färbung des Nervengewebes verwendeten Mittel kein Teil des zu untersuchenden Myelins der Beobachtung entzogen wird.

Ich habe die Untersuchungen der Nerven der mit Teer behandelten Bedeckungszone bei zahlreichen weißen Mäusen, sowohl in der Pachydermie als auch in der Warzenperiode und im Krebsstadium durchgeführt.

Ehe ich zur Beschreibung der angetroffenen Veränderungen übergehe, seien kurz die normalen Befunde geschildert.

Darin finden wir dicke Nerven, die in der Muskelschicht oder unmittelbar unter oder über ihr verlaufen. Diese dicken Nervenstämme gehen in Zweige über, die ebenfalls zuweilen sehr beträchtlich sind, durch die Unterhaut und Haut führen und gegen die Oberhaut zu verlaufen, wo sie mit einigen Fibrillen, die die Haarbälge umgeben und anderen, die zwischen die Papillen eindringen, ein feines Netz bilden.

Diese Nerven bestehen aus ziemlich geradlinigen, regelmäßigen Faserbündeln, mit regelmäßiger Markscheide und gut erkenntlichen *Ranvier*-schen Abschnürungen und *Schmidt-Lantermannschen* Incisuren.

Pachydermieperiode.

Wenn 2—3 Monate nach Beginn der Bepinselung mit Teer die Veränderungen, die gewöhnlich unter dem Namen Pachydermie zusammengefaßt werden, sich einstellen, sieht man, daß die Nerven in der Unterhaut zahlreicher und dicker geworden sind und in die Haut



Abb. 1. Papilläre Bildung in der Lendengegend eines Mäuschen 5 Monate nach Beginn der Teerbepinselung. Regenerierte und in Wachstum befindliche Nervenfasern, die in die Bindegewebsstützschicht der Papille eindringen und bis zu deren Spitze reichen. *Cayalsche* Photographiermethode. (Mikrofot. Koristka. Obj. 45 B. L. 80 cm.)

gegen die Oberhaut zu ziemlich zahlreiche und sich nach jeder Richtung verflechtende Fasern und Bündel aussenden.

Schon jetzt ist es leicht, in den mit der *Cayalschen* Methode sichtbar gemachten Nerven die Anwesenheit von Platten und Knoten zu beobachten, von welchen zuweilen sehr dünne Nervenfasern ausgehen, die in allem jenen von *Perroncito* bei den Nervenregenerationen beschriebenen und jenen von *Levi* beim Wuchern der Nervenfibrillen bei Kulturen *in vitro* beobachteten ähnlich sind.

Warzenperiode.

Die im Zeitabschnitt der Pachydermie beobachteten Anzeichen der Nervenregeneration treten immer deutlicher und zahlreicher auf, je weiter sich beim Fortfahren mit der Teerbehandlung die Warzen und

zottigen Wucherungen entwickeln. Jetzt sind in der Tat eine große Menge Nervenfasernbündel in der Unterhaut und der Haut sichtbar, mit zahlreichen, mannigfach sich verflechtenden Fibrillen. Die größte Anzahl von Nerven wird in der Nähe der Oberhautschicht und an der Grundfläche der Warzen und zottigen Wucherungen beobachtet.

In mehreren histologischen Präparaten konnte ich selbst beträchtliche Nervenfaserbündel bis hinein in die Spitze der neugebildeten Zotten und gleichzeitig feine, im Wachstum oder in Regeneration begriffene

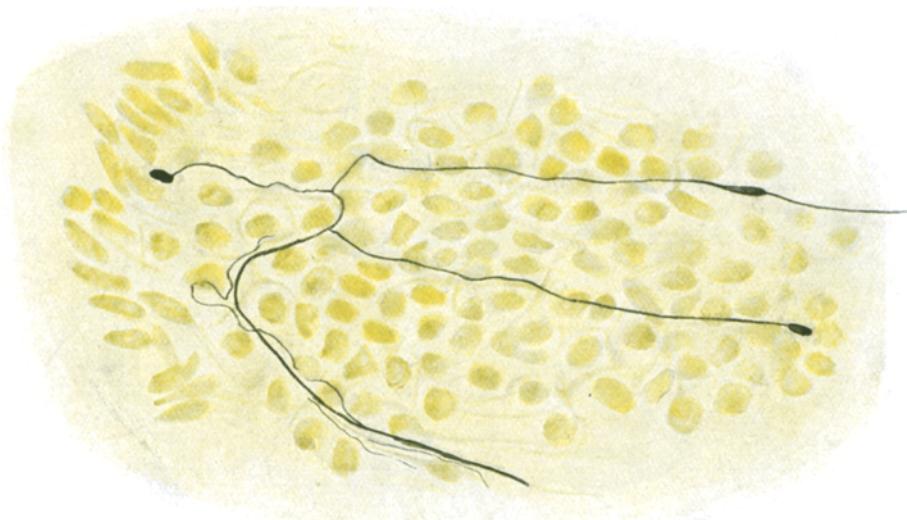


Abb. 2. Ausschnitt aus Abb. 1. Man erkennt deutlich Nervenregenerationskügelchen und Fibrillen, die bis mitten in die Epithelproliferationen dringen. *Cayalsche Photographiemethode (Abbe Koristka Camerachiar. Obj. 60 Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)*

Nervenfaserungen bei Anwesenheit von dünnen Ringen und charakteristischen Knoten verfolgen. Meistens folgten diese Nerven der Bindegewebsachse der obengenannten Warzenbildungen, aber es wurden nicht selten auch feine zwischen die Epithelien der Papille selbst eindringende Fasern beobachtet.

Daraus geht klar hervor, daß das Hautnervensystem der weißen Maus bei Teerbepinselung Veränderungen aufweist, die anfangs mit denen der Bindegewebsteile der Haut und Unterhaut übereinstimmen und in einer Neubildung von Nervenfasern nicht nur der Haut und des Unterhautgewebes der mit Teer behandelten Deckschicht, sondern auch im Innern der gutartigen Neubildungen bis zur Spitze der neugebildeten Zotten bestehen.

Krebsstadium.

Sobald sich die bösartige Wucherung eingestellt hat, kann sofort ein unterschiedliches Verhalten der Nerven gegenüber dem Gewächs festgestellt werden.

Was zunächst auffällt, ist die Spärlichkeit der Nerven im Innern



Abb. 3. Dicke Nervenfasern und Regenerationskügelchen an der Spitze einer papillären Proliferation. *Cayalsches Photographiermethode.* (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. Im. $1/5$ Oc. comp. 6 Zeichnungstafeln in der Höhe des Mikroskopfußes.)

der Neubildung; diesem spärlichen Auftreten muß eine bedingte Bedeutung beigelegt werden; von Fall zu Fall können Abweichungen vorkommen, da man in einigen langsam verlaufenden Gewächsen vergeblich nach einer Nervenfaser suchen würde, während bei anderen und vor allem bei den rasch verlaufenden und stark infiltrierenden, es leicht vorkommen kann, daß man Nerventeile einmal als isolierte Fasern, ein ander Mal dagegen in selbst beträchtlichen Bündeln vereinigt vorfinden kann, die von der Haut aus bis mitten in die Neubildungsmasse vordringen.

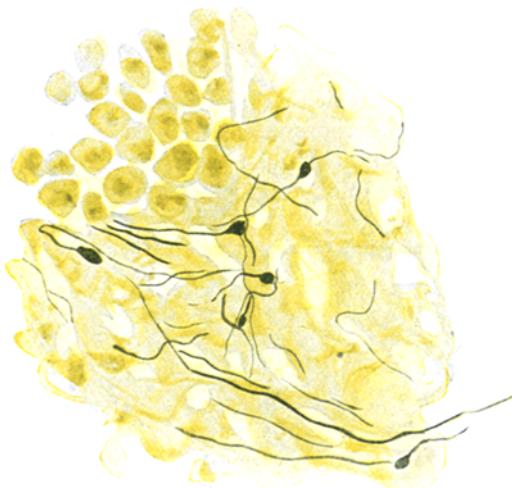


Abb. 4. Größere Anzahl Nervenfasern und Regenerationsknoten in der Bindegewebsschicht in unmittelbarer Nähe eines Krebszapfens. Die Nerven endigen an den Krebszellen. *Cayalsche Photographiermethode*. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. 60 Oe. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)

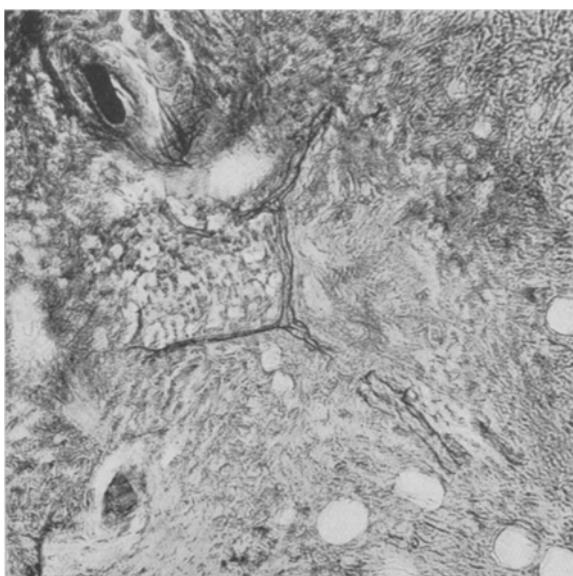


Abb. 5. Nervenbündel inmitten der krebsigen Nester. *Cayalsche Photographiermethode*. (Leitz-Mikrophotographie. Obj. Koristka 45. E. L. 80 cm.)

Zu diesen Verschiedenheiten in der Zahl der Nerven im Innern der langsam und der rasch verlaufenden Gewächse pflegt sich ein unter-

schiedliches Aussehen der Nervenfasern des die bösartige Neubildung umgebenden Bindegewebes zu gesellen. Leicht lassen sich in den langsam wachsenden Geschwülsten Stellen nachweisen, wo die Nervenfasern endigen und bei Berührung mit den bösartigen Epithelzapfen manchmal wie abgerissen erscheinen. Ebenso häufig lassen sich an anderen Stellen bemerkenswerte Zerfallserscheinungen der Nervenfasern feststellen, die bei Berührung mit den Neubildungszellen schließlich verschwinden.

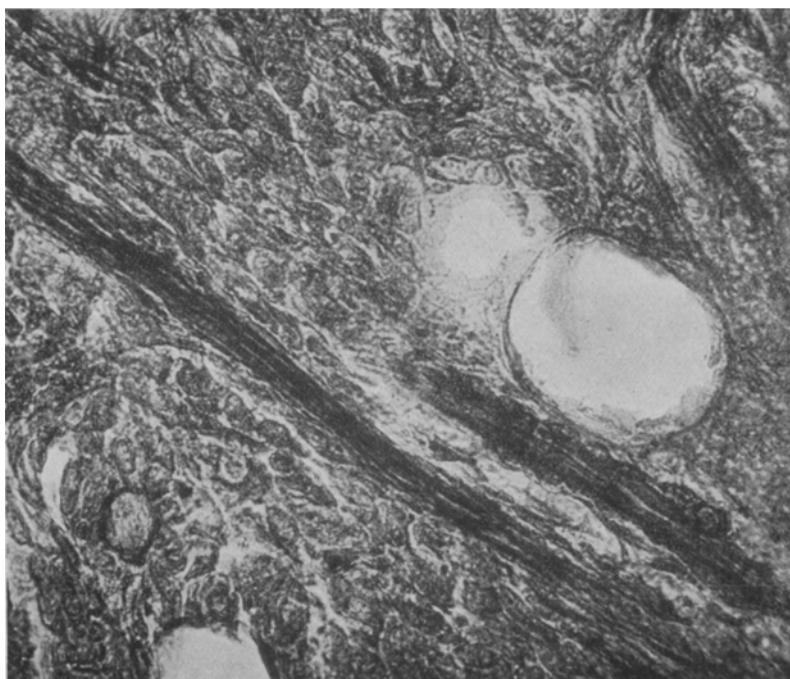


Abb. 6. Ein dicker, anscheinend normaler Nerv, inmitten von Krebsmassen, neben ihm ein anderer stark veränderter Nerv. *Cayalsche Photographiermethode.*
(Leitz Mikrophotographie Obj. Koristka 60 B. L. 100 cm.)

Die Degenerationserscheinungen treten an Markstamm und -scheide auf und sind auch denen gleich, die ich weiter unten bei den Nervenfasern, die im Innern der rasch wachsenden Geschwülste vorkommen, beschreiben werde. Auch bei Gewächsen mit raschen und infiltrierendem Wachstum kann man leicht im umgebenden Bindegewebe Nervenfasern finden, die aussehen, als wären sie bei der Berührung mit den Gewächszellen wie mit einem Messer abgeschnitten worden, und auch hier kann man beträchtliche Zerfallserscheinungen der Nervenelemente feststellen, die noch offensichtliche Anzeichen des vorausgegangenen Wachstums und der Regeneration aufweisen.

In diesen Fällen ist dann auch nicht nur eine bedeutende Abnahme in der Gesamtzahl der sich im Innern des Gewächses befindlichen Nerven offensichtlich, besonders dann, wenn man damit jene vergleicht, die sich in dem Bindegewebe der umgebenden Haut und Unterhaut befinden; sondern man findet auch, daß es in keinem Falle möglich ist, im Innern der Gewächse sichere Anzeichen vorsichgehenden Wachstums oder Regeneration der Nerven nachzuweisen. Diese Feststellung wird durch die Beobachtung der Veränderungen bestätigt, die an den im Gewächsinnern befindlichen Nerven zu sehen sind. Ich habe auch gesehen, daß die Gewächszellen, wenn sie die Nerven erreicht haben, sie umspannen und sich unmittelbar auf das Perineurium aufsetzen, das mehr oder weniger rasch zerfällt und verschwindet, während in das Nerveninnere selbst junge Bindegewebszellen eindringen.

Auch das endoneurale, fasrige Bindegewebe verändert sich und auch die Nervenfasern selbst machen den Degenerationsvorgang, den ich später besprechen werde, durch. Diese fortschreitende Aufeinanderfolgen der Veränderungen im Nerven erklärt es auch, weshalb bei Betrachtung unter starker Vergrößerung festgestellt wird, daß während einige Nervenfasern weder in ihrem Stamm noch in ihrer Markhülle irgendwelche morphologisch nachweisbare krankhafte Veränderungen zeigen, andere dagegen in ihren sämtlichen anatomischen Bestandteilen weitgehend degeneriert sind.

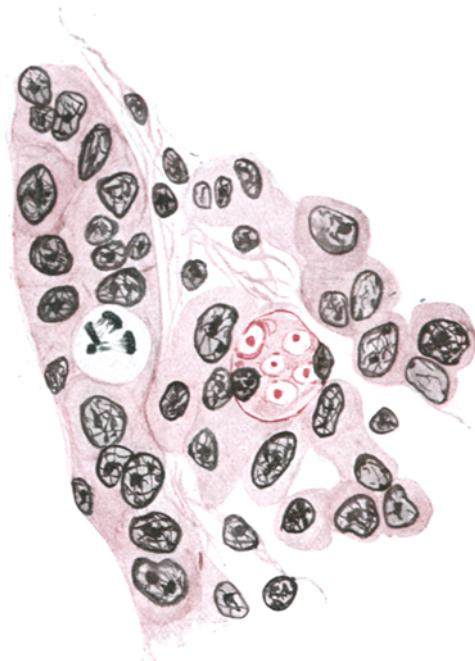


Abb. 7. Von neoplastischen Zellen umgebener Nerv. Hämallume, Eritroxin, Orange. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. 60 Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)

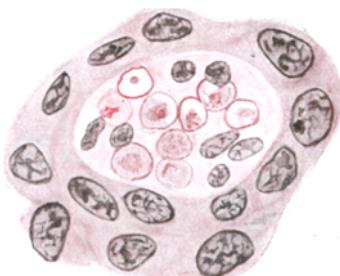


Abb. 8. Von Gewächszellen umgebener Nerv. Man beachte das Verschwinden des Perineuriums und den Degenerationszustand der Nervenfasern. Hämatoxylin, Eritroxin, Orange. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. 60 Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)

In den nach der *Cayalschen* Photographiermethode hergestellten Präparaten kann man Nerven unterscheiden, die aus wenigen

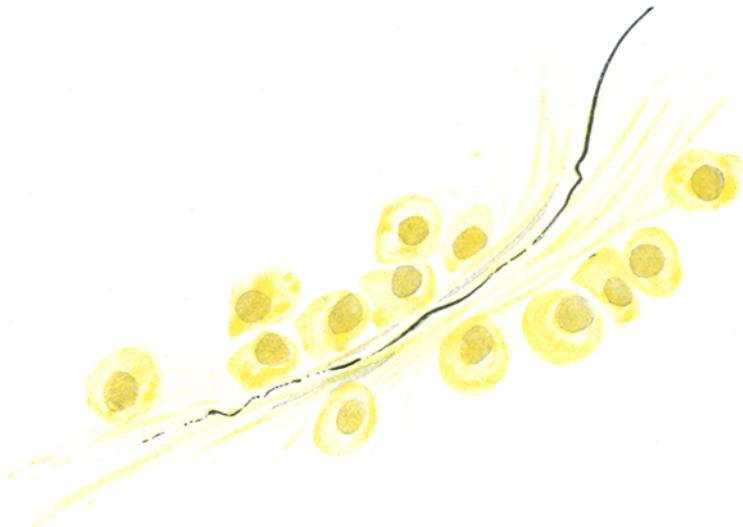


Abb. 9. Feine, stark veränderte Nervenfibrille inmitten bösartiger Gewächsabschnitte. *Cayalsche* Photographiermethode. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. 60. Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)



Abb. 10. Schwellung des Achsenzyinders und Diasassociation seiner Fibrillen. *Cayalsche* Photographiermethode. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. Im. $\frac{1}{15}$ Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)



Abb. 11. Stark veränderte Nervenfaser. *Cayalsche* Photographiermethode. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. Im. $\frac{1}{15}$ Oc. comp. 6. Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)

Fasern bestehen oder auch nur einige Fibrillen aufweisen, die die Silberimprägnation gut angenommen haben, während die anderen wie zerbröckelt sind, an einigen Stellen sehen sie wie eine punktierte

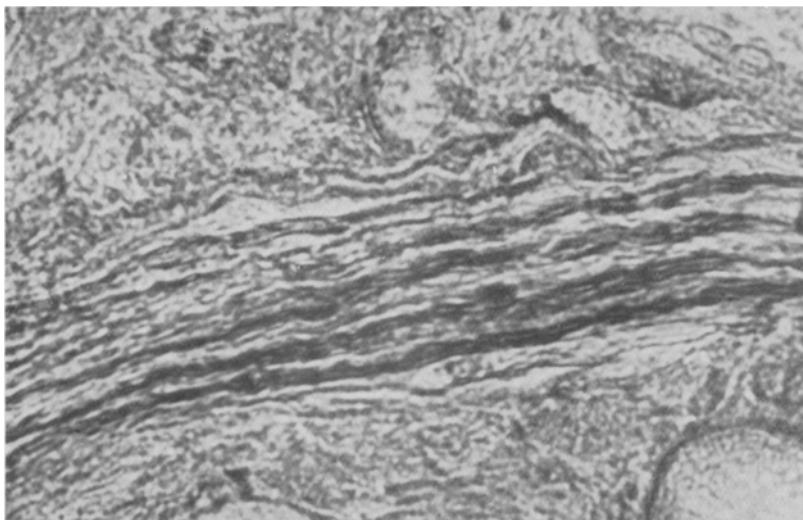


Abb. 12. Dicker, stark degenerierter Nerv. *Cayalsche Photographiemethode.*
(Leitz-Mikrophotographie Obj. Koristka 45. Oc. comp. 6. B. L. 90 cm.)

oder wie eine überaus feine und sich verflüchtigende Linie aus. Andere Fibrillen dagegen haben unregelmäßige zerfaserte eingebuchtete Ränder; an wieder anderen lassen sich da und dort Anschwellungen feststellen, in welchen die Fibrillen wie ausgefranst aussehen. In einigen andern Fällen nimmt die Faser das Aussehen einer aus Staubpunktchen gebildeten Linie an, wie wenn statt einer Nervenfaser sich dort ein Silbersalzniederschlag befinden würde.

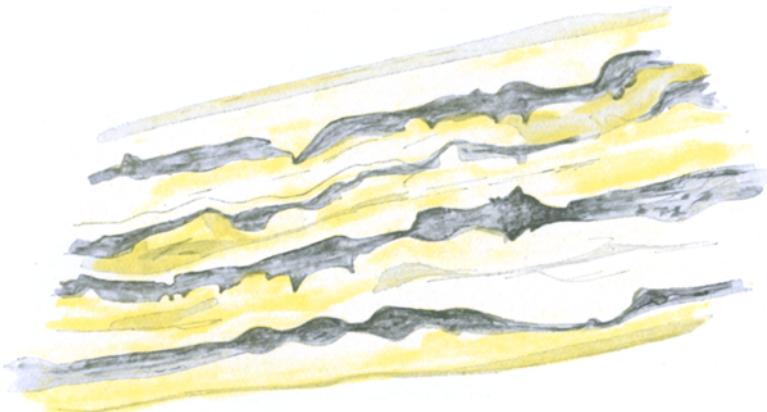


Abb. 13. Stark degenerierte Nervenfibrillen inmitten bösartiger Gewächsabschnitte.
Cayalsche Photographiemethode. (Abbe Koristka Camera chiar. Obj. 60. Oc. comp. 6.
Zeichnungstafel in der Höhe des Mikroskopfußes.)

Diese Veränderungen des Achsenzyinders entsprechen den Veränderungen, die in der Markscheide bei Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop festgestellt wurden. Dieses ermöglichte es vor allem, eine große Unregelmäßigkeit in den Schädigungen der einzelnen Nerven zu beobachten, die sonst zu verstehen ist, daß, während ein Nervenabschnitt anscheinend unversehrt ist, ein anderes sich als mehr oder minder stark verändert erweist. In den besser erhaltenen Nerven kann man in der Markscheide nur eine gewisse Unregelmäßigkeit, die in einer

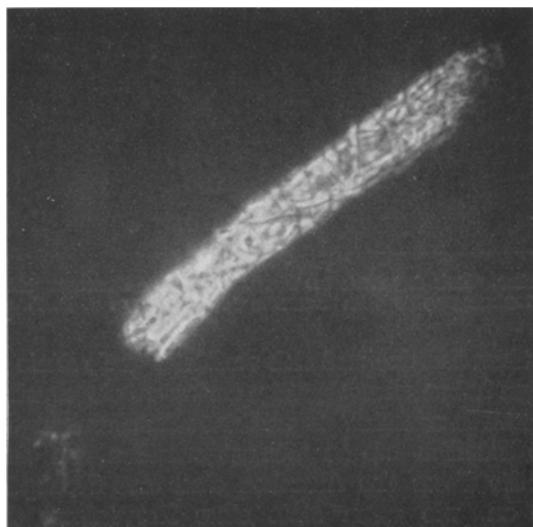


Abb. 14. Dicke, degenerierte Nervenfaser, die noch das Myelin enthält, das den ganzen Nerven ausfüllt, wie punktiert aussieht und aus flüssigen Kugelkristallen besteht. Schnitt im Kongelator-Mikrotom. In Gelatine-Glyzerinmontierung. Leitz Mikrophotographie. Polarisationsapparat Koristka mit gekreuzten Nicolschen Prismen. Obj. 45. Oc. comp. 6. B. L. 70 cm.)

Einbuchtung gegen den Achsenzyylinder besteht, beobachten, während die *Ranvierschen* Einschnürungen und die *Schmidt-Lantermanschen* Einschnitte noch deutlich zu erkennen sind; diese sind jedoch häufig derart in die Länge gezogen, daß sie dem Nerven ein segmentiertes Aussehen verleihen.

In den vorgeschrittenen Degenerationsformen stellt man häufig ein fast völliges Verschwinden der einen Seite der Markscheide, die in diesen Fällen kaum angedeutet und schwer sichtbar erscheint, fest. Auch hier sind die *Schmidt-Lantermanschen* Einschnürungen in zuweilen recht bemerkenswerter Weise in die Länge gezogen, während im allgemeinen die *Ranvierschen* Einschnürungen noch erkennbar sind. In diesen Fällen kommt es nicht selten vor, daß auch Anschwellungen des Nervs beobachtet werden, mit spärlichem Myelin am Rande und

einer dicken isotropen Masse in der Mitte; wahrscheinlich entsprechen diese Bilder jenen Anschwellungen und Veränderungen, die bereits im Achsenzylinder mittels der Silberimprägnierung beobachtet wurden.

In einem sehr vorgeschrittenen Stadium kann man feststellen, daß das Myelin nicht nur gegen den Achsenzylinder eine überaus unregelmäßige Abgrenzung aufweist, sondern auch in dessen Raum eindringt, so daß es das Aussehen hat, als ob der Nerv aus einer Scheide gebildet sei, die mit einer amorphen Masse, die mit anisotroper Substanz in Form von doppeltbrechendem Pulver oder verschieden großen flüssigen Kugeln oder typischen Kugelkrystallen vollsteckt, angefüllt ist.

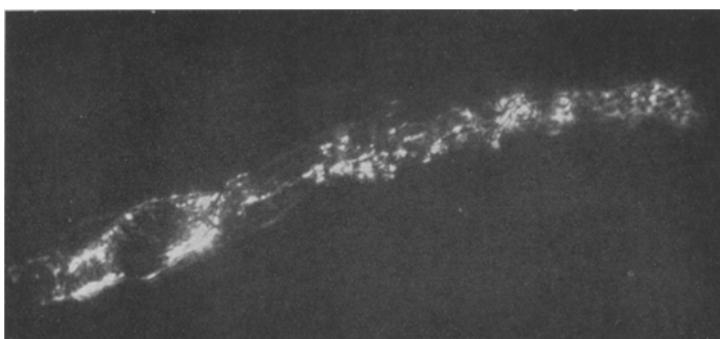


Abb. 15. Dicke, degenerierte Nervenfaser, in welcher noch eine *Ranviersche* Einschnürung erkennbar ist. In ihrer Nähe sieht man eine mit isotroper Substanz angefüllte Anschwellung. Im übrigen Teil ist das Myelin im Nerveninnern unregelmäßig verteilt und hat ein pulverförmiges Aussehen angenommen. Schnitt im Kongelator. Gelatin-Glyzerimmontierung.

Leitz Mikrophotographie. Polarisationsapparat Koristka mit gekreuzten *Nicolschen* Prismen. Obj. 45. Oe. comp. 6. B. L. 70 cm.)

Schließlich sind in einigen Fällen, in welchen der Nerv völlig zerfallen und zerstört ist, seine Reste erkennbar an mehr oder minder veränderten spärlichen Nervenfasern, die in einer staubförmigen Masse aus Kugelkrystallen und Myelinfiguren in Form von sehr kurzen oder punktförmigen Röhrchen stecken.

In diesem Stadium kann man auch das völlige Verschwinden selbst beträchtlicher Nervenabschnitte feststellen, aus denen das Myelin verschwunden ist und die isotrope Substanz vorherrscht.

Wir haben es demnach mit den verschiedenen Stadien der *Waller-schen* Degeneration zu tun, die die vorhanden gewesenen und die neu gebildeten Nerven der Haut und des Unterhautbindegewebes befällt und zerstört, wenn in diese die bösartige Neubildung eindringt.

Wenn man bedenkt, daß in dem krebsigen Gewächs die Nerven in jedem Falle zahlenmäßig denen unterlegen sind, die in dem umgebenden Bindegewebe anzutreffen sind, daß in ihm niemals Anzeichen von Nerven-

wachstum oder Nervenersatzbildung beobachtet werden, sondern daß im Gegenteil die *Waller'sche Degeneration* der Fasern und ihre fortschreitende Zerstörung klar erkennbar sind, so erscheint es folgerichtig außer Zweifel, daß *die im Innern der bösartigen Neubildung beobachteten Nerven nicht als Produkte eines Nervenwachstums oder Nervenregeneration im Innern des Gewächses selbst angesehen werden dürfen, daß sie vielmehr von der Geschwulst bei ihrem Eindringen in Haut und Unterhaut eingeschlossen werden.*

Damit stimmt die bekannte Widerstandskraft der *Schwannschen* und der Markscheide gegen krankmachende Erreger überein, die in

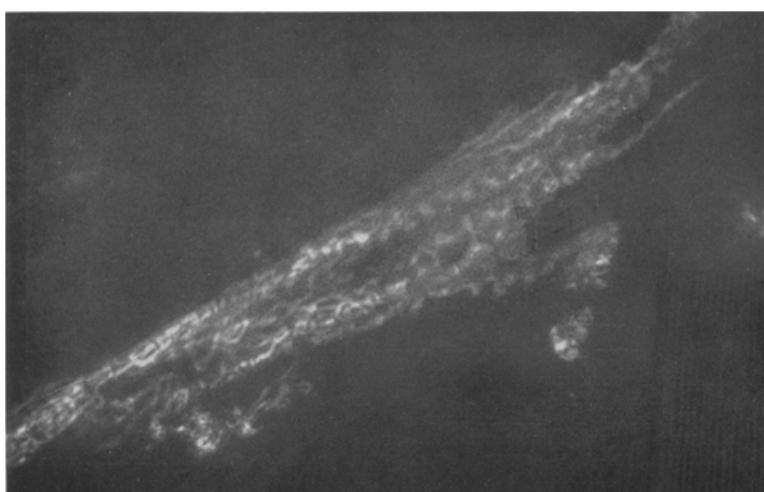


Abb. 16. Nervenreste, die an kleinen Faserbruchstücken inmitten von Anhäufungen pulverförmiger Myelinsubstanz erkennbar sind. An einigen Stellen ist das Bild des zerstörten Nerven noch erhalten. Präparierung und Mikrophotographie wie bei Abb. 15.

diesem Falle die Tatsache erklären würde, daß beim Vordringen des Gewächses die Neubildungszelle die Bindegewebsteile der Haut und Unterhaut und die Muskelfasern der tiefen Schichten auseinanderdrängen und zerstören, während die widerstandsfähigeren Nerven eingeschlossen bleiben und später zerstört werden.

Abschließend bin ich der Ansicht, daß bei Neubildung des Teerkrebses der weißen Maus die an den Nerven der mit Teer behandelten Deckschicht auftretenden Veränderungen so zusammengefaßt werden können:

a) In der Pachydermieperiode wuchern die Nerven der Haut und Unterhaut, bilden sich neu und vermehren sich an Zahl stark.

b) In der Warzenperiode geht dieses Wachstum und diese Regeneration lebhafter vor sich; man kann hierbei die Nerven und Nervenfasern bis in die Spalte und ins Innere der zottigen Wucherungen verfolgen.

c) Im Krebsstadium zerfallen bei Berührung mit den Krebszapfen die vorhanden gewesenen und neugebildeten Nerven und verschwinden schließlich aus dem Innern der bösartigen Geschwulstmasse.

Schrifttum.

Lazzarini: Unsere heutigen Kenntnisse über die maligne Geschwulst. Verl. Gordani. Mailand 1925. — Sporotrichose und Teerkrebs bei der weißen Maus. Tumori 1927. — Lokale und allgemeine Veränderungen in gegen Teer sensiblen und resistenten Mäusen. Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 1928. — Teerkrebs und Schwangerschaft bei der weißen Maus. Ann. Ostetr. 1928. — Über das Verhalten des Nervensystems beim Teerkrebs der weißen Maus. Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 1928. — Teerkrebs bei der weißen Maus. Clinica y Laboratorio, Zaragoza Nr 79/80, 99. — Weitere Beobachtungen über das Verhalten der Hautnerven beim Teerkrebs der weißen Maus. Atti 36. Congr. Soc. ital. Chir. 1929. — *Itchikawa, Yoschikawa u. Takata*: Neoplasmes Nr 4. 1928.

(Aus dem Laboratorium des *Antoni van Leeuwenhoekhuis* [Niederländisches Institut für Krebsforschung] in Amsterdam [Vorstand: *R. Korteweg*.])

Der Zungenkrebs.

Von
R. Korteweg.

(Eingegangen am 1. September 1930.)

Es ist bekannt, daß das histologische Bild, welches die Fälle von Zungenkrebs darbieten, nicht immer ein gleiches ist. *Kaufmann* sagt dies bezüglich in seinem Lehrbuch nur: „Der Zungenkrebs ... geht meist als ein oft stark verhornender Plattenepithelkrebs vom Schleimhautepithel aus; selten ist der Ausgang von den Drüsen der Zungenschleimhaut“. *Kaiserling* unterscheidet in dem von ihm bearbeiteten Teil des Handbuchs von *Henke-Lubarsch* einerseits stark verhorrende Formen und andererseits Formen, welche als dicke Plattenepithelmasse, mit nur geringer Neigung zur Verhornung und Cancroid-Perlbildung, wachsen. (Nur beiläufig und nicht speziell in bezug auf die Zunge, werden noch einige andere Formen genannt.) Über die Bedeutung dieser verschiedenen Formen äußert *Kaiserling* sich nicht; im Gegenteil: „Überhaupt kann man auch hier wieder feststellen, daß fast jeder Krebs ein individuelles Bild bietet Es möge nur Vorsicht walten, alle diese Eigenschaften und Verschiedenheiten zu neuen systematischen oder prognostischen Rubrizierungen zu verwenden, da das immer die vollständige, vorurteilsfreie, sinnliche Erfassung, die naive Anschaugung behindert. Zu diesen Unterscheidungsmerkmalen gehört auch bei den Hornkrebsen die Art der Verhornung „Auch die Einteilung der Krebse nach dem Grade ihrer „Ausreifung“ hat nur einen systematischen, d. h. fiktiven Wert, aber wie ich mich hundertfach überzeugen konnte, keinen prognostischen“.

Dies alles wird bezüglich des Mundhöhlenkrebses im allgemeinen gesagt, bezieht sich also auch auf den Zungenkrebs im besonderen.

Das Studium des in unserm Archiv im Antoni van Leeuwenhoek-Huis gesammelten Materials zeigt, daß sich über das Vorkommen der verschiedenen histologischen Typen beim Zungenkrebs wohl doch noch etwas mehr sagen läßt. Längst nicht alle im Laufe der Jahre zusammengetragene Fälle eigneten sich zu dieser Untersuchung. Zuweilen fehlten

einigermaßen genaue klinische Angaben und es kamen auch alle diejenigen Präparate nicht in Betracht, bei denen, z. B. wegen der Kleinheit des Probeausschnittes keine richtige Diagnose des Typus mehr möglich war. Schließlich blieben 93 Fälle übrig, bei denen wir sowohl über genügende Präparate als über hinreichende klinische Mitteilungen verfügten. (Zwei sehr abweichende Fälle, ein Adenocarcinom und ein vielleicht von einem Schilddrüsenkeim ausgegangenes Sarkocarcinom, wurden bei dieser Untersuchung außer Betracht gelassen.)

Diese 93 Fälle ließen sich ungezwungen auf zwei Haupttypen zurückführen. Der erste Typus ist derjenige der echten verhornten Plattenepithelcarcinome: Eine basale Schicht zylindrischer oder kubischer Zellen und über dieser einige Schichten größerer Zellen mit sich gleichmäßig mit Eosin färbendem Protoplasma. Noch höher sind diese Zellen platter und gehen in eine meistens parakeratotische Hornschicht über, welche den ganzen zentralen Teil der Gewächskolben ausfüllen kann. Vereinzelt findet sich dort eine echte keratohyaline Schicht.

Beim zweiten Typus besteht nicht nur die Basalschicht aus Zylinderzellen, sondern auch in den höheren Schichten bleibt jene Form zur Hauptsache erhalten; das Protoplasma dieser Zellen weist gewöhnlich eine große Avidität für Hämatoxylin auf. Dieser Krebstypus wächst in Bändern von ziemlich gleicher Dicke. Nach der Mitte der Gewächskolben hin trifft man zuweilen eine schmale parakeratotische Schicht, aber es fehlen die großen Hornmassen: Das Zentrum besteht hier großenteils aus amorpher nekrotischer Masse. Dieser Typus wird in der Folge als Solidumtypus bezeichnet werden. Meistens sind die Unterschiede zwischen diesen beiden Typen so deutlich, daß wir unsere Fälle gleich einem der beiden zuordnen können; nicht selten ergeben sich jedoch Schwierigkeiten.

Beim Solidumtypus werden die höher gelegenen Zellen zuweilen größer, färben sich weniger stark mit Hämatoxylin und fangen dann an, viel mehr den höheren Schichten des Plattenepithels zu ähneln. Dies kann namentlich in bestrahlten Carcinomen deutlich sein. Wenn dann die parakeratotische Hornschicht dicker wird und auch eine vereinzelte Hornperle erscheint, wird die Ähnlichkeit mit einem Krebs des ersten Typus groß. Umgekehrt kann beim anderen Typus die Verhornung gering sein, oftmals über größere Gebiete fehlen, und es können auch die Krebszellen wenn sie in strafferem Gewebe geraten, eine langgedehnte Form annehmen, wodurch das Gewächs an einer solchen Stelle völlig dem Solidumtypus ähneln kann. Das deutlichste Unterscheidungszeichen fanden wir dann in der Art der nekrotischen Masse: In dem einen Fall ziemlich massive Nekrose, mit einem zuweilen dünnen parakeratotischen Rand, im andern Fall ein zentrales Gebiet, das überwiegend aus Hornlamellen besteht.

Als wir diese Einteilung gemacht hatten, zeigte sich, daß von den genannten 93 Fällen 67 zum verhornten und 26 zum Solidumtypus

gehörten. Den verhornten Typus fanden wir bei 55 männlichen und 12 weiblichen Personen, den Solidumtypus bei 25 männlichen und nur einer weiblichen Person.

Des weiteren wurde verfolgt, in welchem Teil der Zunge diese Gewächse ihren Ursprung genommen hatten. Die Zunge ward zu diesem Zweck in zwei Gebiete eingeteilt, ein hinteres, hinter den Papillae vallatae gelegenes und ein vorderes, das den Rest der Zunge, also auch den größten Teil der Seitenflächen umfaßt, welche beiden Gebiete fortan als Basis, bzw. als Vorderteil bezeichnet werden sollen. Diese Einteilung ist keine willkürliche: Es bestehen in der Tat zwischen beiden Gebieten embryologisch, anatomisch und physiologisch wesentliche Unterschiede. Es zeigte sich, daß von den 26 Solidumkrebsen 24 von der Basis und 2 vom Vorderteil ihren Ausgang genommen hatten; von den 67 verhornten waren umgekehrt 6 in der Basis und 61 im Vorderteil entstanden. Nachstehende Tabelle gibt hiervon ein übersichtliches Bild:

Verteilung der Zungenkrebs nach ihrem histologischen Typus und nach ihrer Ursprungsstelle.

	„Verhorwend“	„Solidum“	Insgesamt
Basis	6 (6 ♂; 0 ♀)	24 (23 ♂; 1 ♀)	30 (29 ♂; 1 ♀)
Vorderteil	61 (49 ♂; 12 ♀)	2 (2 ♂; 0 ♀)	63 (51 ♂; 12 ♀)
Insgesamt	67 (55 ♂; 12 ♀)	26 (25 ♂; 1 ♀)	93 (80 ♂; 13 ♀)

Der Krebs der Zungenbasis scheint also, ebenso wie das Epithel von dem es ausging, sehr wenig Neigung zur Verhornung zu besitzen (einer der sechs von der Basis ausgegangenen verhornten Gewächse wuchs pilzartig und verhielt sich mithin auch klinisch abweichend); Krebs des vorderen Teiles der Zunge verhornt, im Gegensatz hierzu, in der Regel, sei es auch oft nur an einigen Stellen. Dieser Unterschied in der Wachstumsweise ist nicht nur im Ursprungsgewächs, sondern ebenfalls in den Metastasen erkennbar, wird also nicht durch Unterschiede des umgebenden Gewebes verursacht, sondern ist den Zellen anhaftend. Da wir dies wissen, ist es uns möglich, wenn wir Gewebe eines Zungenkrebses oder einer Metastase desselben zur Untersuchung erhalten, mit 91% Wahrscheinlichkeit zu entscheiden, in welchem Gebiet der Zunge der Krebs entstanden ist.

Frage man sich, wie es kommt, daß diesem Unterschied in dem histologischen Typus des Carcinoms der verschiedenen Zungenteile so wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird (hier und dort finden sich im Schrifttum wohl Andeutungen, daß diese Tatsache nicht unbekannt war: *Ewing* gibt z. B. an, daß „embryonal forms of epithelioma“ an der Zungenbasis entstehen), so scheint uns die Erklärung in verschiedenen Umständen

zu liegen. Die Anzahl der Fälle, über die wir verfügen: 93, ist ziemlich groß (die Statistik *Kaufmanns* zählt 91 Fälle). Außerdem wird nur dort, wo man hinreichend von der klinischen Bedeutung der verschiedenen Lokalisationen des Zungenkrebses durchdrungen ist, genau die Ursprungsstelle beachtet werden, wie in unserer Klinik, seit *W. F. Wassink* bewiesen hat¹, daß, während bei der Entstehung von Krebs des vorderen Teiles der Zunge der Alkohol höchstens eine untergeordnete Rolle spielt, Zungenbasiscarcinom fast nur bei Alkoholikern vorkommt.

Schlußfolgerung: Die weitaus größte Anzahl der Zungenkrebsen läßt sich auf zwei verschiedene histologische Typen zurückführen, welche verschiedenen Ursprungsstellen des Tumors entsprechen.

¹ Vlaamsch Geneeskundig Tijdschrift, 1925.

(Aus dem ukrainischen pathologisch-anatomischen Institut der ukrainischen
Wissenschaft.)

Über epidermoide und dermoide Cholesteatome des Großhirns und Rückenmarks mit besonderer Berück- sichtigung der in der Ukraine beobachteten Fälle.

Pathologische und rassen-geographische Studie.

Von

Prof. N. Melnikoff-Raswedenkoff, Charkow.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Juni 1930.)

I. Einleitung.

Noch vor kurzem erschien die Entstehungsweise der aus verhornten Plattenepithelien bestehenden Cholesteatome des Großhirns ziemlich rätselhaft. Dank den Untersuchungen von *Bostroem* u. a. wissen wir heute, daß diese Geschwülste aus dem Ektoderm hervorgehen und embryonale Geschwülste vom Typus des Choristoblastoms bedeuten. Es sind zu unterscheiden: epidermoide Cholesteatome, die bloß aus Epidermis bestehen, und dermoide, die aus sämtlichen Hautbestandteilen mit Einschluß von Haaren, Drüsen und anderem gebildet werden. Die Cholesteatome stehen mit den weichen Hirnhäuten sowohl des Großhirns, als auch des Rückenmarks in Verbindung und werden deshalb „piale“ genannt. Die *peripheren* Cholesteatome haben ihren Sitz auf der Oberfläche des Hirns, besonders der Hirnbasis; die *zentralen* nehmen ihren Ursprung aus dem Pl. choroides und dringen von da aus in das Hirngewebe als mehr oder weniger umfangreiche, von einer dünnen Kapsel umgebene Knoten ein. Ihre Größe schwankt von einem kaum merkbaren Hirsekorn bis zu Faustgröße. Die Oberfläche ist fein oder grobgekörnt; der Bau — bestehend aus Knötchen; Farbe — perlmuttartig; Konsistenz — locker, krümelig, bröckelig. Infolge ihrer Härte hinterlassen die Cholesteatome auf der Hirnoberfläche und dem Schädel Druckspuren. Ihr Lieblingssitz ist das Gebiet zwischen den Lobi olfactorii und dem Tuber cinereum, der Kleinhirnbrückenwinkel; der Hirngrund im Bereich der Brücke, des verlängerten Marks und des Kleinhirns. Abhängig von ihrer jeweiligen Lage können sie durch den zu erzeugenden

Druck einen entsprechenden Symptomkomplex auslösen, wodurch die Stellung einer topischen Diagnose und manchmal eine erfolgreiche operative Entfernung der Geschwulst möglich wird. Langsames Wachstum und geringe Größe, besonders bei der Lokalisation auf der Hirnkonvexität, können das Cholesteatom zu einem Zufallsbefund bei der Leichenöffnung gestalten. Nur selten treten die Cholesteatome mehrfach auf, gewöhnlich sind es solitäre Konglomeratknoten. Ihre Lage ist meist subdural; epidural werden sie nur selten angetroffen. Ihr Wachstum geht exzentrisch vor sich; sie haben ein spärliches alveoläres Gerüst und eine scharf begrenzte bindegewebige Kapsel. In der Tierpathologie sind Cholesteatome äußerst selten.

II. Statistik und Kasuistik der Hirncholesteatome.

Erschöpfende statistische Angaben über die Häufigkeit der Cholesteatome in der chirurgischen Praxis und auf dem Sektionstisch konnten wir nicht ermitteln. Diese Häufigkeit scheint indessen in den verschiedenen Anstalten und Gegenden stark zu wechseln. Im nachfolgenden erlauben wir uns Angaben zu bringen, die sich auf die Ukraine, Rußland und das Ausland, vorwiegend Deutschland beziehen.

In Charkow (Ukraine) wurden in dem Pathologischen Institut der Universität nach Angaben von *Schulgin* auf 5000 Sektionen in den Jahren 1890—1911 2 Cholesteatomfälle beobachtet (einer im Jahre 1908, der zweite 1910). In einem Krankenhaus für Geisteskranke fand sich ebenda auf 1300 Sektionen in den Jahren 1902—1911 kein einziger Fall; ab 1911—1929 dagegen bei einer viel geringeren Sektionszahl wurde das Cholesteatom 6mal angetroffen. In dem 2. Charkower Sowjetkrankenhaus sind im Laufe von 20 Jahren (1906—1929) bei 6500 Leichenöffnungen 3 Hirncholesteatome bekannt geworden; in dem 10. chirurgischen Spital 1 Fall (1929). Zu der Allgemeinzahl von 13 Fällen müssen noch 2 Fälle hinzugefügt werden, die bei gerichtlichen Sektionen ermittelt wurden, und 2 Fälle aus der chirurgischen Klinik (s. Tabelle).

In Odessa (Ukraine), wo die Zahl der Sektionen bis 1000 im Jahr erreicht, haben wir bloß 3 Fälle von Cholesteatom auffindig machen können, wobei der Prosektor der Odessaer Krankenhäuser, *Chenzinsky*, auf 10 bis 12000 Sektionen in den Jahren 1880—1910 keinen einzigen Fall ermittelt hat. Von den 3 Fällen befinden sich 2 in der Sammlung des pathologischen Instituts der Universität und 1 Präparat als isolierte Geschwulst in der Sammlung des Odessaer Bezirkskrankenhauses. Die beiden ersten sind 1. eine taubeneigroße Dermoidcyste, aus dem Vermis infer. des Kleinhirns (von *Kischinsky* und *Tiesenhausen* 1910 beschrieben) und 2. ein walnußgroßes Cholesteatom aus dem Schläfenlappen einer 23jährigen Patientin. Weder in Kiew noch in Dnjepropetrowsk (beide Städte verfügen über eine große Anzahl von Sektionen) ist es uns gelungen, Angaben über Cholesteatomfälle zu finden.

Den Angaben nach, die wir besitzen, scheint es demnach festzustehen, daß in der Ukraine 20 Fälle von Cholesteatomen des Großhirns und des Rückenmarks ermittelt worden sind. In Wirklichkeit ist die Zahl natürlich größer. Unter diesen 20 Fällen waren 2 Dermoide und 18 Epidermoide (1: 9) zu verzeichnen.

Was R.S.F.S.R. betrifft, so liegen hier die Verhältnisse folgendermaßen: 3 Epidermoide beschreibt in seiner Dissertation *Blankenstein* (Leningrad 1894); 1 Epidermoid in der Hirnkammer wies *Wyrubow* ebenda vor, 1898; 1 Epidermoid (im Kleinhirn-Brückenwinkel) fand zufällig bei einem Paralytiker *Guilarowsky* (Moskau); über 3 Epidermoide berichtet *L. Smyrnnow* (Moskau-Kursk 1926); 1 Fall fand *Palt-schewsky* (Bejtyzty, Brjansk Gouv.) als hühnereigroße Cholesteatomezyste im IV. Ventrikel (1924—1929). Außer diesen 9 Fällen bestehen Angaben über 3 Dermoide: 1 Fall von *Agapoff* (Moskau 1904), 1 von *Moissejew* (Leningrad 1910) und 1 Kleinhirndermoid von *Winteler* (Tambow 1910). Diesen 12 registrierten Cholesteatomen können noch 8 Fälle angegeschlossen werden, welche nach einer schriftlichen Mitteilung von *Abrikossoff* in den letzten 20 Jahren in Moskau beobachtet wurden; drei Präparate befinden sich in der Sammlung des pathologischen Instituts der Universität, 1 Fall in dem *Botkinschen* Krankenhaus, die restlichen 4 Fälle (2 *Abrikossoff*, 1 *Talalajew*, 1 *Dawydowsky*) sind nicht aufgehoben worden. Nach der Moskauer chirurgischen Statistik von *Burdenko* nehmen unter seinen operierten 250 intrakranialen Gewächsen die Cholesteatome 4 Fälle ein. Insgesamt lassen sich also in R.S.F.S.R. 24 Cholesteatomfälle des Großhirns ausfindig machen. Es ist bemerkenswert, daß in Rostow a. D., wo die jährliche Zahl der Sektionen bis auf 1000 heraufgeht, kein Cholesteatomfall verzeichnet wurde; daß *Pussep* (Leningrad) unter 29 operierten Hirngewächsen kein einziges Cholesteatom gefunden hat und daß in der neurologischen Sammlung der Universität Moskau sich bis 1911 wenigstens kein einziges diesbezügliches Präparat befand.

Was die ausländische, insbesondere die deutsche Statistik betrifft, so liegen da vor allem Angaben von *Bostroem* vor, der 1897 in dem Schrifttum 32 Fälle von pialen Epidermoiden und 10 Dermoide (1: 3) zählen konnte, darunter befand sich die Geschwulst 4 mal in der 4. Kammer (1: 10). 1906 bringt *Erdheim* 14 neue Fälle, denen *Scholtz* noch im selben Jahr 6 neue Fälle hinzufügt. Demnach sind bis 1906 62 Cholesteatomfälle bekannt geworden. In den Jahren 1906—1911 berichten *Bregmann*, *Binder* und *Schwalbe*, *Strohmeyer*, *Frey*, *Küttner*, *Frick*, *Henschen* (2 Fälle) über 8 neue Fälle. Insgesamt wurden also bis 1911 70 Fälle veröffentlicht. Offensichtlich sind in den nächstfolgenden Jahren nur wenige Fälle hinzugekommen. *Kaufmann* schreibt wenigstens in seinem Lehrbuch (1922), daß die Cholesteatome äußerst selten sind, wobei er die russische Kasuistik vollkommen übersieht. Dasselbe tat auch der ungarische Autor *Dénés Görög*, der über 24 Dermoide des

Großhirns berichtet, ohne die veröffentlichten 5 russischen Fälle zu berücksichtigen (*Agapow, Winteler, Moissejew, Kischensky* und *Tiesenhausen, Schulgin*). Demnach durften wohl nicht weniger als 30 Fälle von Großhirndermoiden gezählt werden.

Wir können nicht umhin, auch noch folgende kurze Angaben zu bringen. Nach der englischen chirurgischen Statistik von *Cushing* nehmen unter 750 intrakranialen Geschwülsten die Cholesteatome bloß 0,4% ein; *Stewart* berichtet über ein Cholesteatom der Zirbeldrüse unter 121 intrakranialen Geschwülsten. Die Statistik von *Brunns* spricht von 1 Cholesteatom auf 63 Fälle und *Redlich* fand kein einziges unter 37 intrakranialen Geschwülsten.

Die von uns erbrachten statistischen Angaben erheben keinen Anspruch auf Vollkommenheit. Es sei aber darauf hingewiesen, daß wir diesbezüglich erschöpfende Quellen in dem Schrifttum vollkommen vermißt haben.

Über die geographische Ausbreitung der Cholesteatome läßt sich folgendes vermerken: auf die Ukraine fallen 2 Dermoide und 18 Epidermoide (1: 9); auf R.S.F.S.R. 3 Dermoide und 21 Epidermoide (1: 7) und auf Deutschland 24 Dermoide und mehr als 100 Epidermoide (1: 5). Die erbrachten Ziffern haben natürlich keinen unbedingten, sondern nur einen bedingten Wert.

Die ukrainischen Fälle fallen fast sämtlich auf Charkow — 16 Epidermoide und 1 Dermoid — also 12% sämtlicher beschriebenen Cholesteatome, davon besonders viel Epidermoides (7 Fälle allein aus der psychiatrischen Klinik). Auf meine Veranlassung hin wurden seinerzeit 6 Fälle beschrieben (Meyer 1, Schulgin 2, Lauer 3), die andern sind bis heute noch nicht veröffentlicht.

Auch an anderen Stätten unserer Union bleibt eine Anzahl von Cholesteatomen unveröffentlicht, während in Deutschland, z. B. ein jeder einzelne Fall seiner Seltenheit wegen auf die oder jene Weise im Schrifttum eine Spur hinterläßt. Daraus erhellt, daß ein Sammeln von statistischen Angaben bei uns auf große Schwierigkeiten stößt.

III. Kurze Übersicht über die Entwicklung der Lehre von dem Gehirncholesteatom.

Es sind fast 100 Jahre her, seit fast gleichzeitig *Joh. Müller* in Deutschland die uns beschäftigende Geschwulst unter dem Namen „Cholesteatom“ und *Cruveilhier* in Frankreich sie als „Tumeur perlé“ beschrieben haben. Für *Müller* war für die Benennung der Geschwulst die Anwesenheit von Cholesterin ausschlaggebend, für *Cruveilhier* das perlenartige Aussehen der Geschwulst, welches sie scharf von allen übrigen unterscheidet. Die ursprünglich treffende Bezeichnung hat sich nun hundert Jahre hindurch erhalten, trotz vieler Ansichtsschwankungen

über die gewebliche Herkunft dieser Geschwulst. Die erste Meinungsverschiedenheit brachte in diese Frage *Virchow* (1855). Er sprach sich gegen die von *Müller* und *Remack* aufgestellte Meinung vom epithelialen Ursprung des Cholesteatoms aus. Er leitete denselben von dem indifferennten embryonalen Bindegewebe ab. Die bindegewebige Zelle sollte sich durch Metaplasie in die epithelialen Gebilde des Cholesteatoms verwandeln und so den Ursprung für seine Entwicklung abgeben können. Ein Jahr bevor *Virchow* seine Lehre von der Gewebsmetaplasie aufgestellt hat, hat *Remack* die Hypothese von der Entstehung des Cholesteatoms aus abgeschnürtem Keimepithel des Ektoderms ausgesprochen. Die Geschichte lehrt, daß wie immer, wenn in der Onkologie Meinungsverschiedenheiten von der Entstehung einer Geschwulst aus epithelialen oder umgewandelten bindegewebigen Zellen entstehen, als ausgleichendes Moment das Endothel oder Perithel auf der Oberfläche erscheint und die strittigen Geschwülste in Endotheliome oder Peritheliome umgewandelt werden. Dasselbe geschah auch mit dem Cholesteatom, welches nun *Eppinger* (1875) in Ablehnung der metaplastischen Theorie *Virchows* und der epidermalen Keimanlage *Remacks* als den Endotheliomen verwandt ansprach. Kurz danach sprach *Birch-Hirschfeld* die Vermutung aus, daß die Cholesteatome sich aus dem Gefäßepithel herausbilden können und 1890 endlich behauptete *Klebs*, daß die Cholesteatome sowohl epithelialen, als auch endothelialen Ursprungs sein könnten. Diese dualistischen Auffassung über die Entstehungsweise des Cholesteatoms schlossen sich im weiteren *Beneke*, *Borst* und *Dürck* an, während wieder andere (*Chiari*, *Benda* u. a. m.) die Herkunft des Cholesteatoms von metaplastisch-umgewandelten Ependymzellen der Hirnkammern behauptete. Ungeachtet der Autorität *Virchows* vertraten zur selben Zeit *Ziegler*, *Ribbert*, *Ponfick* und *Billroth* die Annahme von der embryonalen Entstehung des Cholesteatoms, obgleich ihnen das tatsächliche Material und eingehende morphologische Untersuchungen zur Begründung dieser Hypothese fehlten. Diese ungewisse Lage in der Frage über die Herkunft des Cholesteatoms bestand bis zum Jahre 1897; dann erschien die Arbeit von *Eug. Bostroem*, welche der metaplastischen Theorie einen tödlichen Stoß versetzte. Auf Grund vom Studium des Schrifttums und gründlicher Untersuchung 2 Fälle (1 Epidermoid und 1 Dermoid) klärte *Bostroem* die Entstehung der pialen Epidermoide, Dermoide und Lipome auf, indem er gleichsam die Hypothese von der Cholesteatombildung aus abgeschnürten ektodermalen Keimen festlegte. Besteht dieser aus Epidermiskeim, so soll sich ein Epidermoid bilden; sollte aber die Abschnürung in späterem Stadium erfolgen und schon Teile der embryonalen Haut einschließen, so bildet sich ein Dermoid heraus mit allen ihm zugehörigen Abkömmlingen: Haaren, Drüsen, glatten Muskelfasern usw. Solch eine Abschnürung kann den Angaben von *Bostroem* nach zwischen der 3.—5. Woche des embryonalen Lebens

erfolgen, d. h. vor oder während der Schließung des Medullarrohres. Eine entsprechende Epithelverirrung findet ziemlich häufig statt; eine Geschwulst entwickelt sich aus ihr aber nur dann, wenn die Keim-anlage in gefäßreiches Bindegewebe hingelangt, wo für ihre weitere Fortbildung das notwendige Nährmaterial gesichert ist. Dadurch wird wohl die vorwiegende Lokalisation des Cholesteatoms auf der Pia mater und dem Plexus chorioideus erklärt. Nach der Arbeit von *Bostroem* haben sich die meisten Pathologen zu ihm bekannt, und selbst *Beneke* sah sich zu einer Durchsicht seines Falles genötigt, welche damit endete, daß auch er den epithelialen Charakter der Geschwulst anerkannte.

In der Tat: die Vielgestaltigkeit der vieleckigen Zellen, ihre geschichtete Anordnung, das Bestehen von typischen intercellulären Ausläufern, die intracelluläre Bildung von Keratohyalin- und Eleidinkörnchen, die ständige Umwandlung der Zellen in platte, verhorrende, kernlose Schüppchen, beweisen zur Genüge den epidermalen Charakter des Cholesteatoms. Bekanntlich ist die keratotische und lipoide (mit Bildung von Cholesterinkristallen) Degeneration für ein Cholesteatom charakteristisch. Desgleichen die physikalisch-chemischen Eigentümlichkeiten, welche dem Cholesteatom das einzige Aussehen von Perlmutter und Perlen verleihen.

Die Form und das Aussehen von Cholesteatomen sind demnach von ihrem Bildungsmechanismus, den Raummöglichkeiten an der Bildungsstelle und den Zerfallsvorgängen in ihnen bedingt. Der keratotischen Umwandlung verdankt das Cholesteatom seine brüchige, krümelige, lockere und gleichzeitig harte Hornbeschaffenheit, welche mitunter so hart sein kann, daß sie eine Druckatrophie nicht nur des weichen Hirngewebe, sondern auch der Schädelknochen bedingen kann. Die halbdurchsichtige knollige Masse eines großen Cholesteatoms erinnert durchaus an ein junges Horn und verdient bis zu einem gewissen Grade die Benennung eines Gehirnhorns (1. Fall in Charkow). Manchmal stellen die Epidermoide eine wie erkaltete, halbdurchscheinende, bläulich-weiße Hornmasse vor, die aus einem Konglomerat zusammenfließender Knoten und Knötchen besteht. Dies weist gleichsam darauf hin, daß die isolierten ersten Wachstumskeime unweit voneinander gelegen wären. Im Gegensatz dazu bleiben die weit voneinander verstreuten Cholesteatomkeime für sich und bilden in seltenen Fällen gesonderte Knoten und Knötchen (Fall *Trachtenberg*). Die ursprünglich mannigfaltige und wunderliche Form der Geschwulst kann von der jeweiligen Lage und den sie umgebenden Geweben (Hirnsubstanz, Hirnhäute, Schädelknochen) beeinflußt werden. An dem Hirngrunde z. B. kann ein kugelförmiges Cholesteatom unter der Schwere des Gehirns in ein zusammengepreßtes flaches Gebilde verwandelt werden (Fall 10 aus Charkow).

Die Lehre von dem Cholesteatom erscheint demnach als ein vollendetes Kapitel der Pathologie, an dessen Bearbeitung hervorragende

Forscher des 19. und 20. Jahrhunderts, besonders Deutschlands, regen Anteil genommen haben. Trotz der Dürftigkeit des anatomischen Materials infolge der Seltenheit dieser Geschwulst bei Mensch und Tier, war es vor allem die morphologische Methode, der es gelang, die embryonale Entstehung des Cholesteatoms festzulegen.

IV. Die Klassifikation der Hirncholesteatome.

In den gegenwärtigen histologischen Klassifikationen behauptet das Cholesteatom seinen Platz unter den Geschwülsten epithelialer Herkunft. Diese Tatsache ist von den meisten Pathologen anerkannt. Es bestehen aber auch vereinzelte andere Ansichten, die in ihren Klassifikationen dem Cholesteatom einen entsprechend anderen Platz einräumen. So weist *Borst* z. B. noch im Jahre 1928 (Lehrbuch der pathologischen Anatomie, *Aschoff*) dem Cholesteatom einen Platz unter den Sarkomen aus dem Gefäßgewebe an (den Endotheliomen).

In der eigenartigen Klassifikation von *Petroff* erhält das Cholesteatom wieder einen anderen Platz. Dieser seiner Klassifikation legt der Verfasser folgenden Grundsatz zugrunde: Die Geschwulstzellen können „ausreifen“, d. h. sich den reifen Zellen des histologischen Typus nähern oder „nicht ausreifen“, d. h. auf dem Stadium der indifferenzierten Zellen ihres Typus stehen bleiben. Die Benennungen „Krebs“ und „Sarkom“ dürfen nur für solche Geschwulstarten bestehen bleiben, wo das Gewebe dermaßen atypisch gebaut ist, daß es an kein normales Gewebe des erwachsenen Organismus erinnert; nur für dermaßen anaplastische Geschwülste, daß man sie bloß als epitheliale, resp. bindegewebige erkennen kann, ohne bestimmen zu können, welcher Epithel- oder Bindegewebsart ihre Zellen angehören. Alle übrigen Geschwülste müssen ihrem Parenchym nach gedeutet werden. So müßten der Klassifikation von *Petroff* nach die Benennungen Fibrosarkom, Chondrosarkom und Adenocarcinom durch die Bezeichnungen: Fibroma, Chondroma, Adenoma immaturans usw. ersetzt werden. Für solche Fälle aber, wo eine Verbindung genannter Formen mit einer vollständig atypischen Geschwulst, die sich in ihnen herausgebildet hat, besteht, wäre es richtiger, von einem Sarkom oder Krebs in einem Fibrom, Chondrom, Adenom usw. zu sprechen. Für Geschwülste von bindegewebigem, muskulärem oder neurogenem Typus dürfte diese Benennungsweise auf keine Schwierigkeiten stoßen. Ebenso bequem anwendbar ist sie für Mischgeschwülste (zusammengesetzte und regionäre), embryoide und embryonale Teratome. So unzutreffende Benennungen wie Peritheliom, Cylindrom, Cholesteatom und anderes könnten nach *Petroff* durch viel treffendere ersetzt werden. Epitheliale Geschwülste vom Typus des Deckepithels, der Nebenniererrinde der Epithelkörperchen bilden einen besonderen Abschnitt „eigenartiger Epitheliome“. Unter einem Carcinom der Haut müssen demnach die am meisten atypischen Epitheliome dieses Organs verstanden werden; gewöhnliche fressende Geschwüre und viele nicht verhorrende Formen verdienen eher die Benennung von „Epithelioma epidermale immaturans“. Das Cholesteatom müßte nach dieser Klassifikation den „eigenartigen Fibroepitheliomen“ angereiht werden und müßte die Benennung „Epithelioma epidermale maturans“ erhalten; der Zusatz „embryonale“ würde den Ursprung näher bestimmen.

In Zusammenhang mit der Beschreibung eines Dermoids der 4. Kammer stellt *Dénés Görög* (1927) folgende Klassifikation von Mischgeschwülsten auf, die auch die epidermoiden und dermoiden Cholesteatome mit einschließt.

Mischgeschwülste.

A. Histoide Mischgeschwülste. a) Gutartige Parotismischgeschwülste, b) bösartige Parotismischgeschwülste (Sarkom).

B. Organoide Mischgeschwülste. a) Ektodermaler Herkunft. 1. Atherom, 2. ektodermale Cyste, Cholesteatom, 3. einfaches Dermoid. b) Mesodermaler Herkunft: Nierenecysten, Cysten des weiblichen Geschlechtsapparates. c) Entodermaler Herkunft: Enterocysten.

C. Teratoide Mischgeschwülste. Tridermome. a) Teratoma adultum 1. Zusammengesetztes Dermoid, b) Teratoma embryonale.

2 Cystische Geschwülste epithelialer Herkunft:

A. Typisch. a) An Bildung der Cyste nimmt nur das Epithel teil. 1. Hornzyste, 2. Cholesteatom, 3. Atherom. b) Auch die Cutis nimmt teil an der Bildung der Cystenwand. 1. Dermoidcyste. c) Epithelycysten, beruhend auf Retention: 1. Talgzyste, 2. Komedo, 3. Milium.

B. Atypisch: Carcinoma cysticum.

Genannte Klassifikation von *Görög* bestimmt die gegenwärtige Ansicht der Pathologen über die angeborenen soliden und cystischen Geschwülste, zu denen auch die Cholesteatome gehören.

Indem *W. Lauer* und *W. Starker* (Omsk 1930) in dem hinteren Anteil des Kleinhirns, an der Berührungsstelle der beiden Hemisphären ein cystisches, hühnereigroßes, mit einer braunen, honigartigen Masse gefülltes Gebilde beschreiben und dasselbe als eine aus dem Ektoderm (Haare, Schweißdrüsen) und Mesoderm (Knochen) hervorgehende teratoide Cyste betrachten, finden sie es für nötig, ein „teratoides Cholesteatom“ von dem dermoiden abzutrennen. Zu ihm gehören ihrer Meinung nach die 4 bekannten Fälle in der 4. Kammer von *Kraus*, *Schulgin*, *Belloni* und *Dénés Görög*. Der Lage nach entsprechen dem Fall *Lauer* und *Starker* folgende 4 Teratocysten: Fall *Kischensky* und *Tiesenhausen* (1910), wo in einer taubeneigroßen Cyste fettige Massen mit Haaren, flaches Epithel, Schweißdrüsen, Knoschen-Knorpelgewebe, Muskel- und Nervengewebe gefunden wurde. 2. Fall *Buschaupt* (1905): Dermoidcyste und Fibrom in dem hinteren Teil des Kleinhirns. 3. Fall *Winteler* (1910): Dermoidcyste mit honigartigem Inhalt, Haaren, plattem Epithel und Cholesterin. 4. Fall *Helly* (1925): Teratoidcyste mit breiartigem Inhalt, Haaren, Hornepithel, Talg- und Schweißdrüsen, Knorpel- und Knochen-gewebe. Genannte Forscher sind sogar geneigt, von diesen Cholesteatomen solche abzutrennen, die einen flüssigen oder halbflüssigen Inhalt enthalten. Hierher sollen gehören 1. der Fall *Winteller* und 2. die zu beschreibende Beobachtung mit honigartigem Inhalt, 3. Fall *Agapoff* (1904), enthaltend eine klare hellgelbe Flüssigkeit mit Beimischung von rahmartigen Flocken und platten Epitheliien; 4. Fall *Vorebely*¹, in welchem sich in der dermoiden extraduralen Cyste des Rückenmarkskanals eine halbflüssige, an Cholesterin und Haaren reiche Masse befand. Verfasser glauben, daß der Inhalt obiger Cysten entweder als Produkt der Lebens-tätigkeit der Zellen der Cyste oder als Auflösung der krümeligen Massen, d. h. als ein regressiver Vorgang in den dermoteratoiden Cholesteatomen zu betrachten ist, was ihrer Meinung nach auch im Fall *Helly* stattgefunden hat².

Wir möchten es unterlassen, auf die diesbezüglichen Untersuchungen von *Albrecht* und *Schwalbe* ausführlicher einzugehen. Wir möchten nur darauf hinweisen, daß sie durch ihre Arbeiten auf dem Gebiete der Onkologie und Mißbildungen einen festen Grund geschaffen haben für die gegenwärtige Lehre von den angeborenen Geschwülsten im allgemeinen und den pialen Cholesteatomen im besonderen.

¹ *Vorebely*: Virchows Arch. 213.

² Arb. med. Inst. Omsk 1930.

V. Kasuistik der Charkower Cholesteatome.

Fall 1. Epidermoid der Hirnbasis. Aus dem gerichtlich-medizinischen Kabinett der Universität (1895 von *Dwornitschenko* im „Wratsch“ beschrieben). Patient 28 Jahre, litt seit 3 Jahren an epileptischen Anfällen, die sich jeden Monat wiederholten. Eines Morgens tot im Bett aufgefunden. Bei der Leichenöffnung auf der Hirnbasis ein walnußgroßes Cholesteatom. Größtenteils auf der 1. Hälfte der Brücke gelegen, breitete es sich nach rechts aus, drang zwischen den Gehirnschenkeln die Subst. perforata post. verdeckend, fast bis zur Chiasma vor. An dieser Stelle fand sich in dem Gehirngewebe ein umschriebener, von weichen Hirnhäuten

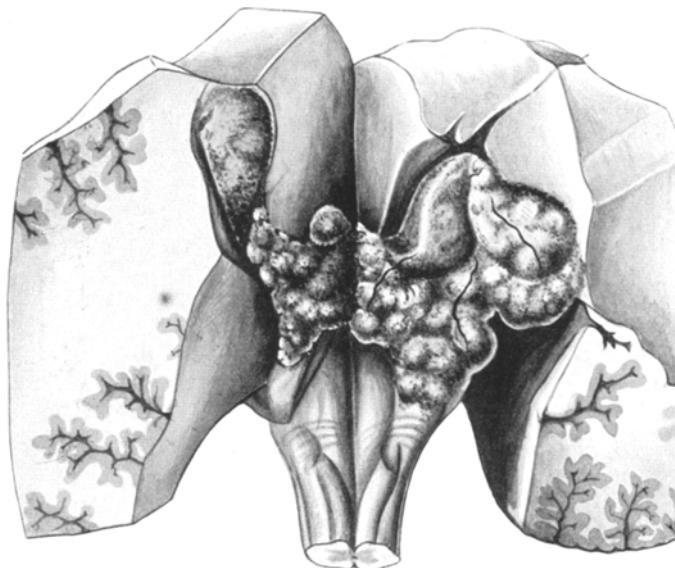


Abb. 1. Schematische vergrößerte Abbildung nach einer Photographie. Dermoid mit Haaren in der 4. Gehirnkammer. Rauhe, lederige Oberfläche der Dermoidcyste nach Entfernung der Cholesteatommassen aus derselben. In der rechten Hälfte sind drei Haare zu sehen.
Fall 2.

indessen überdeckter Erweichungsherd, der unter dem Druck der Geschwulst entstanden war.

Fall 2. Dermoid der IV. Kammer (1. Sowjetkrankenhaus. *Schulgin*, „Sowremennaia Psychiatria“, 1911). Entsprechender Fall ist der 2. im Weltgeschichtsblatt. 51jähriger Kranke ins Krankenhaus mit Blutungen aus Mund und After, Atemnot und kleinem Puls eingeliefert. Tags vorher war Patient ausgeglitten, fiel und zerstieß sich den Rücken. Dessen ungeachtet setzte er noch einige Zeit seine Arbeit fort, bis nach einigen Stunden die oben genannten Erscheinungen auftraten. Bei der Aufnahme starke Blausucht des Gesichts und punktförmige Blutungen auf Skleren und dem ganzen Körper. Patient behauptete, daß diese schon vor dem Falle vorhanden waren. Einige Stunden nach der Aufnahme Tod. Leichenöffnung erwies in der IV. Kammer eine graue, krümelige, perlmutterglänzende Zerfallsmasse mit freiliegenden bräunlichen Haaren. Nach Entfernung dieser Massen wurde auf dem Boden des Ventrikels eine hautartige, unebene Hülle mit wallartig erhobenen Rändern sichtbar, die den Recessus lateralis der Kammer einnahm (Abb. 1). Durch ihre quere Lage und gezackte Ränder erinnerte die Hülle durchaus

an ein chronisches tuberkulöses Geschwür. Durch einen Längsstreifen wurde sie in 2 Teile unterteilt: einen kleineren linken, von unregelmäßig ovaler Form ($1\frac{1}{2} \times 1$ cm) und größeren rechten ($2 \times 1\frac{1}{2}$ cm). Bei genauer Betrachtung des Präparates konnte man noch in dem Recessus lateralis eine höckerige 7×5 mm große strahlig gerunzelte Erhabenheit bemerken. Auf derselben befanden sich einige festhaftende, feine, farblose, ziemlich lange und krause Härchen. Mikroskopische Untersuchung zeigte eine große Anzahl Fremdkörperriesenzellen von $75-80 \mu$, mit 30-50 Kernen, die an der Grenze zwischen Geschwulst und Hirngewebe gelagert waren. An vielen Stellen wucherten in die Tiefe des Hirngewebes, welches hier gleichsam sklerosiert erschien, Epithelzapfen hinein mit Bildung von Strängen und Nestern. Eine noch stärkere Wucherung mit Abschilferung von verhorntem Epithel und Haarausfall war von seiten der Kammerhöhle bemerkbar. Die Wand der Kammer sklerosiert mit Gliawucherungen und Kalkherden. Innenhaut der Gefäße verdickt: Media ringförmig verkalkt.

Im Plex. chorioideus Kalkinlagerungen, neben ihnen kleine Inseln aus Riffzellen, welche mit deutlichen Stacheln und großen, sich hellfärbenden Kernen versehen sind. Zwischen den Zotten des Geflechts und den Cholesteatomzellen besteht engste Berührung. In der gewucherten Glia ebenfalls Riesenzellen; in den peripherischen Schichten verhornte Epithelzellen.

Die zahlreichen Riesenzellen, das Granulationsgewebe und die hyaline Entartung mit Kalkablagerungen weisen deutlich auf den Zerfall der Cholesteatomwand hin, wobei der entzündliche Vorgang und die nachfolgende Vernarbung den Bau der embryonalen Haut bis zur Unkenntlichkeit verändert haben. Derselbe Umstand erklärt augenscheinlich auch das Fehlen von Haarbälgen, Talg- und Schweißdrüsen in der Haut. Die Anwesenheit von Haaren (wie bei *Strohmeyer*) bleibt das einzige Kennzeichen des Dermoids. Das Fehlen von klinischen Erscheinungen muß wohl durch das langsame Wachstum der Geschwulst und ihre geringe Größe erklärt werden.

Soweit dieser 2. beschriebene Fall eines Dermoids des IV. Ventrikels (der 1. Fall *Kruse*). Die nächstfolgenden Fälle eines solchen Cholesteatoms sind: Fall *Belloni* und Fall *Dénés Görög*. Dieser trifft eine Frau von 50 Jahren, die plötzlich erkrankt und am 10. Tag gestorben ist. Auch hier bildet der Recessus lateralis den Ausgangspunkt des Dermoids. In ihm wurden vielschichtiges Epithel, Schweißdrüsen und Kalkablagerungen festgestellt; kurz gesagt, es handelte sich genau um solch eine Dermoidcyste der IV. Kammer wie in dem Charkower Fall.

Fall 3. Epidermoid der Hirnbasis und der IV. Kammer (1. Sowjetkrankenhaus, 1910). Patient von 27 Jahren litt vor seiner Aufnahme, seit 4 Monaten, an ständigen Kopfschmerzen. 1. Klinische Diagnose: Hirngeschwulst. Die Leichenöffnung bestätigte die Diagnose, indem sie ein epidermoides Cholesteatom erwies, welches als scharf umschriebener hühnereigroßer ($5\frac{1}{2} \times 4$ cm) Knoten in dem Zwischenraum zwischen der Breite der rechten Kleinhirnhälfte dem rechten Schläfenlappen, seitlich dem verlängerten Mark anliegend, gelagert war, unter die rechte Kleinhirnhälfte vordrang und in die 4. Kammer hineinragte. Die Geschwulst war an der weichen Hirnhaut der inneren Seite des rechten Pedunculus cerebri befestigt. Fast die Hälfte befand sich in der erweiterten IV. Kammer. An der Berührungsstelle der Geschwulst mit den Schläfen- und Hinterhauptslappen hat sich in dem Gehirn eine tiefe Einbuchtung gebildet. Auf dem Boden der IV. Kammer links sind zwei tiefe kahnförmige Einbuchtungen sichtbar, die den Geschwulsthöckern entsprechen (der Fall ist mit dem vorhergehenden zusammen beschrieben).

Fall 4. Epidermoid des Hirngrundes (1. Stadtkrankenhaus, 1911). 20jährig an tuberkulöser Bauchfellentzündung verstorbenem Mädchen. Keine Anzeichen einer Gehirnerkrankung. Die Eröffnung der Schädelhöhle förderte als Zufallsbefund ein abgesondertes walnußgroßes ($2,5 \times 2 \times 1\frac{1}{2}$ cm) epidermoidales Cholesteatom in dem Winkel zwischen Brücke und dem linken Schläfenlappen zutage. Die Form

der Geschwulst erinnerte an eine dreikantige Pyramide, deren Grundfläche gegen die harte Hirnhaut gerichtet war, und die Spitze in die Tiefe des genannten Winkels versank, wo sie auf geringer Ausdehnung der weichen Hirnhaut des linken Pedunculus cerebri fest anhaftete. In der linken Hälfte der Brücke hat die Geschwulst zwei kahnförmige Ein-
senkungen gebildet.



Abb. 2.

Vordere Geschwulstfläche en face. Strang zwischen der Geschwulst (oben) und dem Rückenmark (unten). Etwas vergrößerte Abb.

(Prof. Melnikoff-Raswedenkoff) offenbarte auf der unteren Fläche des Gehirns unter den weichen Häuten ein epidermoides Cholesteatom von der Größe einer Walnuss ($4 \times 2\frac{1}{2}$ cm) und regelmäßiger Eiform, gelegen am inneren Rand des

Fall 5. Ein Epidermoid des Gehirns (aus der chirurgischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses) bei einer mit Erfolg von Dr. Rose (1912) operierten Kranken. Die Diagnose lautete auf: Tumor acusticus lateris dextri. Bei der Trepanation wurde auch wirklich aus dem Kleinhirnbrückenwinkel eine Geschwulst entfernt. Bei der Untersuchung der krümeligen Geschwulstmasse (2 g) fand sich, daß sie locker ist, in einzelne Teile zerfällt, eine graue Farbe und Perlmuttenglanz besitzt; mikroskopisch erweist sie sich als ein typisches Epidermoid (Prof. Melnikoff-Raswedenkoff).

Fall 6. Epidermoid der Hirnbasis (von ebenda) bei einem 19jährigen Jüngling, als Geschwulst des Hirnanhangs von Rose operiert (1913). Die Leichenöffnung deckte ein Adenom des Hirnanhangs auf (Prof. Melnikoff-Raswedenkoff). Zugleich aber auch eine mandarinen-große Geschwulst, die sich auf der Hirnbasis zwischen den beiden Hirnhemisphären und dem Kleinhirn befand und bis unter den Balkenkeil reichte, gleichsam $\frac{3}{4}$ der Brücke zusammenpressend und den Vierhügel nach unten verdrängend. Die Geschwulst erschien scharf umschrieben, kleinhöckerig von lockerer Beschaffenheit und silberweißer perlmuttartig glänzender Farbe. Unter dem Mikroskop waren helle vieleckige Zellen sichtbar, die den Hirnepidermoiden eigen sind.

Fall 7. Epidermoid des Hirngrundes (aus dem Char-kower Bezirkskrankenhaus 1913). 25jähriger Landarbeiter, klagte ungefähr $1\frac{1}{2}$ Jahre vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus über Kopfschmerzen und epileptische Anfälle, die immer häufiger wurden, um schließlich 3—4 mal täglich in Erscheinung zu treten. Leichenöffnung

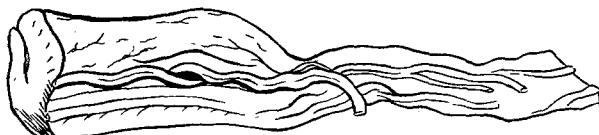


Abb. 3. Profilansicht des Cholesteatom des Rückenmarkes.

linken Stirnlappens angrenzend an das linke Ufer der Lamina cribrosa. Näher bezeichnet: im Sulcus olfactorius, zwischen dem Gyrus rectus und orbitalis. Die Geschwulst ragt über der Oberfläche um 2 cm hervor, grenzt seitlich an den linken Schläfenlappen, 3 cm von seinem äußeren Rand entfernt; von dem vorderen Pol

des linken oberen Stirnlappens ist sie 2 cm weit entfernt. Der Gyrus rectus und orbitalis sind auseinander gedrängt, zusammengedrückt und atrophiert. Der linke Bulbus olfactorius ist in Form eines ganz flachen Plättchens nach links verdrängt. Auf der medialen Fläche des linken Stirnlappens ist eine Vorwölbung sichtbar, welche in dem entgegengesetzten Lappen eine entsprechende Delle erzeugt hat. Auf dem Durchschnitt zeigt die elipsoide Geschwulst eine 0,5 mm dicke Kapsel, deren innere Fläche glatt und glänzend ist. Der Inhalt locker, schneidet sich wie Butter und löst sich leicht von der Kapsel ab.

Fall 8. Epidermoid der Seitenkammer (aus der chirurgischen Klinik 1925). Patient 30 Jahre alt. Nach der Operation (Prof. Schamoff) wird ein zentrales, typisches epidermales, hühnereigroßes Cholesteatom ermittelt, das aus dem rechten Seitenventrikel hervorgeht und bis auf 1 cm an die Oberfläche des Hirns heranreicht. Das Präparat wurde am 28. 10. 26 von Schamoff in der Sitzung der ukrainischen Pathologen vorgezeigt.

Fall 9. Epidermoid des Rückenmarks (aus der chirurgischen Klinik, Prof. Schamoff). Patient 26 Jahre, verbrachte fast 10 Jahre in verschiedenen Kliniken

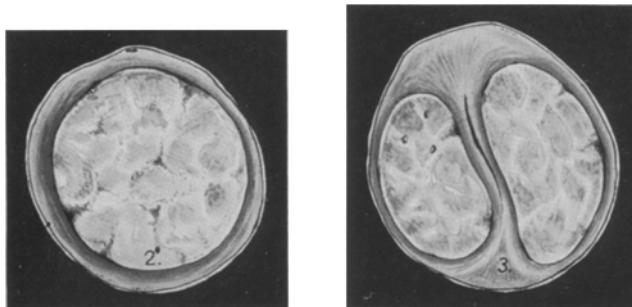


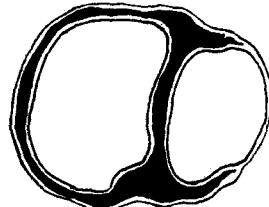
Abb. 4. Vergrößerte Abbildung. Querschnitt durch die Geschwulst. 2. Ein zentral gelegener Herd des Cholesteatoms ist perlmuttfarben, von einem gelblichbraunen Saum von Rückenmarkgewebe umgeben, das durch den Druck atrophisch geworden ist. 3. Dasselbe bohnenförmige Cholesteatomherde, durch eine Brücke von Rückenmarkgewebe voneinander getrennt. Der kleinere Herd zeichnet sich durch bräunliche Färbung aus.

Charkows (Prof. Dawydenkoff und Grinstein) mit der Diagnose „spastische Paralysie“. 8. 4. 26 wird eine Laminektomie in dem Brustteil der Wirbelsäule ausgeführt. Bei der Sektion (Prof. Melnikoff-Raswedenkoff) wird in dem Rückenmark entsprechend dem 5.—6. Wirbel, in Form einer spindelförmigen, 8—10 cm langen Aufreibung ein epidermales Cholesteatom gefunden (Abb. 2).

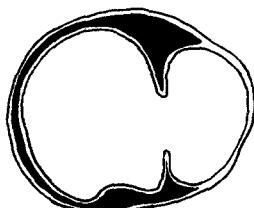
Die Abb. 2 zeigt die untere Hälfte der Geschwulst in Form eines prall gefüllten Beutels; letzterer ist deutlich von dem niedriger gelegenen Rückenmark abgeschnürt. Die etwas vergrößerte Abbildung zeigt das ganze Präparat en face; die schematische Darstellung (Abb. 3) — dasselbe im Profil. Auf dem Durchschnitt durch die Mitte der Geschwulst (Abb. 4) erhält man zwei bohnenförmige Herde, die durch eine Scheidenwand aus Nervengewebe voneinander getrennt und von einem Ring aus Nervengewebe umgeben sind. Der kleinere Herd zeichnet sich durch eine bräunliche Farbe aus; der größere besitzt einen weißen, für das Cholesteatom typischen Perlmuttglanz. Auf den in verschiedener Höhe angelangten Schnitten durch das Rückenmark erweist sich (Abb. 5, Lupenvergrößerung), daß die Scheidewand zwischen den beiden Herden (1) in der Mitte unterbrochen wird (2), wobei ein bizarres Bild eines einzigen Herdes entsteht. Auf diesem Schema ist weiter sichtbar, daß der größere Herd von dem Nervengewebe von allen Seiten umringt

wird, während der kleinere von außen unmittelbar der Rückenmarkshaut anliegt. Die übrigen 4 Abbildungen stellen Veränderungen des Rückenmarks vor, die unter dem Druck der Cholesteatommasse entstanden sind. Auf Abb. 6, 7, 8 ist zu sehen, daß die weichen Häute des Rückenmarks verdickt und sklerosiert sind, und sklerosierte Schlagadern (Abb. 7) mit stark gewucherter Innenhaut (Abb. 8) beherbergen.

Auf dem entgegengesetzten Ende der Querschnitte durch die Geschwulst können beträchtliche verhornte Massen festgestellt werden (Abb. 6), in welche stellenweise eine mehrweniger starke Kalkablagerung stattgefunden hat (Abb. 8 unten). Die verkalkten und verhornten Epithelschüppchen sind nach außen hin



1



2

Abb. 5.

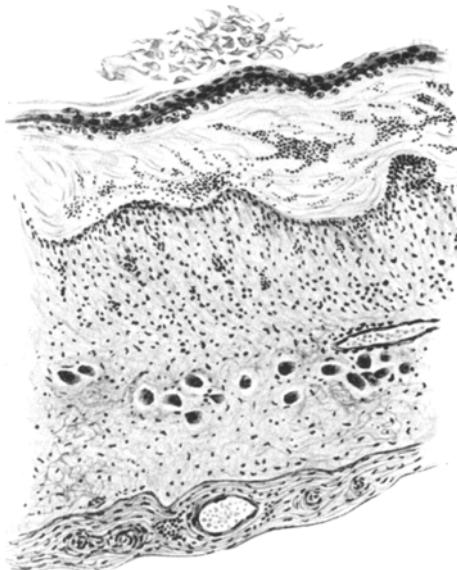


Abb. 6.

Abb. 5. Schematische Darstellung von Querschnitten durch die Geschwulst auf verschiedenen Höhen. Vergrößert. 1. Oberer Querschnitt; 2. durch ein Septum getrennte Geschwulstherde; 2. unterer Querschnitt - das Septum ist durchbrochen und die beiden Herde miteinander verschmolzen. Der größere Herd ist von einem Saum von Rückenmarkgewebe von schwarzer Farbe umgeben, der kleinere Herd liegt von der äußeren Seite unmittelbar der Rückenmarkshaut an.

Abb. 6. Ein Rückenmark, das zwischen der sklerosierten Rückenmarkshaut (oben) und Cholesteatomshuppen (unten) zusammengepreßt ist; im Gewebe des Rückenmarkes sind regellos Reste atrophischer, verunstalteter bis zur Unkenntlichkeit veränderter Ganglienzellen verstreut. Von der Epidermalschicht (unten) ist das Rückenmark durch eine breite Zone von Narbengewebe getrennt. Hämatoxylin-Eosin. Reich. 3 x 3.

von einem unter bestehenden Druckbedingungen, wenig deutlichen Epidermissaum umgeben (Abb. 6 und 7). Dieser wieder ist von einer nicht überall gleich entwickelten Schicht hyalinisierten Bindegewebes umringt, das von histiocytären Infiltraten durchsetzt ist (Abb. 6). Zwischen diesem schwieligen Gewebe und der verdickten Pia spinalis endlich sind stark zusammengedrückte Rückenmarksreste eingepreßt; diese befinden sich im Zustande einer ausgesprochenen Druckatrophie, wobei die Zeichnung des Rückenmarks bis zur Unkenntlichkeit verändert ist. Auf einzelnen Präparaten sind noch Gruppen von unregelmäßig verteilten und atrofischen Ganglienzellen der Rückenmarkshörner, die ihre Umriss vollkommen

eingebüßt haben, auffindbar (Abb. 6). Die Zellen sind in einer sklerosierten Glia verstreut; die Trennung der weißen Substanz in Stränge ist spurlos verschwunden. Bloß Blutgefäße sind übrig geblieben (Abb. 7 und 8). Auf den übrigen Präparaten ist sichtbar, daß von dem Rückenmark bloß eine dünne Schicht gliösen Gewebes

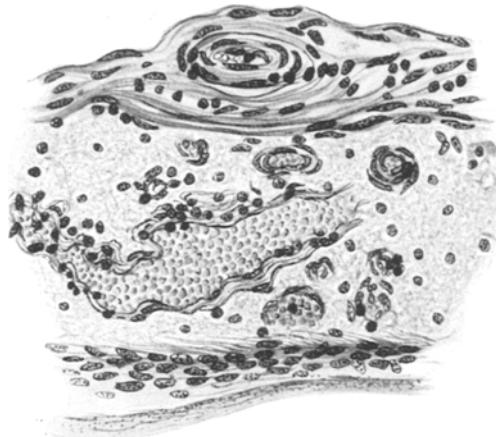


Abb. 7. Dasselbe. Von dem Rückenmark ist nur Glia mit Blutgefäßen übrig geblieben. In der Rückenmarkhaut (oben) ist eine sklerosierte Arterie. van Gieson. Reich 3×3 .

mit blutgefüllten sklerosierten Arterien und Venen übrig geblieben ist (Abb. 8). An Stellen größter Druckatrophie des Rückenmarks endlich sind zwischen den verkalkten Hormassen des Cholesteatoms und der sklerosierten Pia spinalis bloß sklerosierte Arterien erhalten geblieben, die von einem sklerosierten neurogliösen

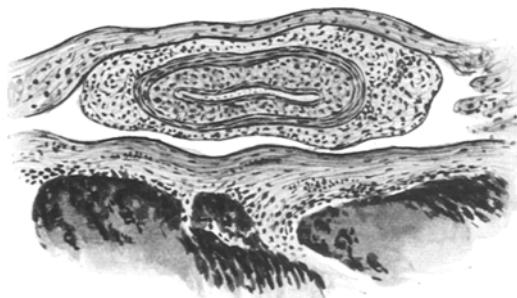


Abb. 8. Dasselbe. Oben: ein atrophierter Streifen von sklerosierter Pia. Unten: verkalkte Cholesteatommasse. Dazwischen: Reste von Rückenmark in Form einer Arterie, die von einem Saum sklerosierter Glia umgeben ist. Hämatoxylin-Eosin. Reich 3×3 .

Gewebe, das erst bei der *van Gieson*-Färbung als solches erkannt wird, umgeben. Die starke Verdünnung der fibrösen Pia spinalis, welche an besonders atrophischen Stellen zutage tritt (Abb. 8), legt deutlich Zeugnis von der bestandenen Druckstärke ab. Davon zeugt auch das Präparat (Abb. 9), wo eine Vene aus der Scheidewand zwischen 2 Geschwulstherden dargestellt ist (Abb. 4); bei der Elasticafärbung (nach *Unna-Tänzer*) sieht man, daß die dicke, aus hyperplasiertem elastischen Gewebe bestehende Venenwand sich inmitten von noch erhalten gebliebener Glia befindet.

Aus all dem Gesagten ist ersichtlich, daß ein zentrales piales Epidermoid des Rückenmarks vorliegt, welches sich in dem Rückenmarkskanal aus den in seinen Ependyma abgeschnürten Bestandteilen der embryonalen Epidermis entwickelt hat. Die verhorrende Masse ist allmählich angewachsen und durch Kalkeinlagerung verhärtet worden. Den zentralen Rückenmarkskanal auseinanderdrängend, drückte die Masse auf die Hirnsubstanz und preßte dieselbe gegen die Knochenwand der Wirbelsäule. Durch diesen Druck wird wohl die Atrophie des Marks, die Sklerose der Hirnhäute und ihre Verdünnung an Stellen des größten Druckes erklärt.

Der Wiederaufbau der Geschwulst durch Reihenschnitte allein könnte die Entstehungsweise der Teilung des spinalen Epidermoids in

zwei Herde, die sich nachher unter Bildung von verwickelten Figuren wieder vereinigen, erklären. In Analogie mit den Epidermoiden des Großhirns muß angenommen werden, daß die eigenartige Form der Geschwulst davon abhängt, daß sie in der Richtung des geringeren Widerstandes wächst, demnach also von den etwaigen topographischen Verhältnissen des Gebietes, wo sie wächst, abhängen muß. Die zerstörende Wirkung auf das Rückenmarksgewebe wird durch die Härte des Cholesteatoms ausgelöst. Dieses muß im Laufe seines Wachstums das in dem schmalen Rückenmarkskanal liegende Mark spalten, zurückdrängen, zusammendrücken und atrophieren.

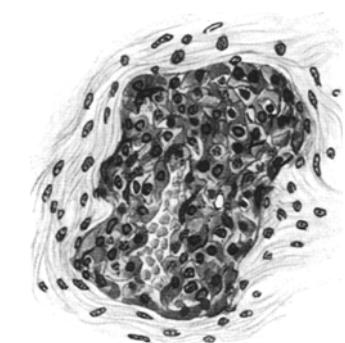


Abb. 9. Sklerosierte Vene im Septum zwischen den Cholesteatomherden, von einer Schicht sklerosierten Glia umgeben. Orcein. Reich. 3 x 7.

markskanal liegende Mark spalten, zurückdrängen, zusammendrücken und atrophieren.

Schon piale peripherische Cholesteatome des Rückenmarks sind äußerst selten. Ein Cholesteatom aber, das fast die ganze Ausdehnung des Markgewebes befällt — wie im vorliegenden Fall — muß als eine größte Seltenheit vielleicht sogar als ein Unicum betrachtet werden.

Infolge ausschließlicher Seltenheit der pialen Cholesteatome kann ich nicht umhin, hier noch in großer Kürze auf einen Fall des Charkower Gelehrten *Trachtenberg* hinzuweisen, der in *Virchows Arch.* 154 (1899) zur Veröffentlichung kam. Es handelt sich um einen überaus seltenen Fall aus dem Berner Pathologischen Institut von Prof. *Langhans*. Bei einem 55jährigen Patienten entwickelte sich im Laufe von 3 Jahren eine vollständige Paraplegie mit geringen Empfindungsstörungen, *Incontinentia urinae et alvi*. Leichenöffnung: großes Dermoid im Gebiet des *Conus medularis*, zahlreiche kleine piale Dermoidknötchen, die subdural längs der ganzen Ausdehnung des Rückenmarks verstreut sind,

eine große Menge kleiner gelber epidermoider Knötchen im Bereich der Corpora mamillaria, der Fossae sylvii, entlang der Art. corp. callosi und in dem Adergeflecht der Seitenkammer. Dieser Schweizer Fall von *Trachtenberg* ist seiner ausnehmend weiten Ausdehnung von zahlreichen Dermoidknoten und Knötchen in den weichen Häuten des Rückenmarks und Großhirns sowohl auf seiner Oberfläche, als auch in den Seitenkammern noch heute (30 Jahre nach der Veröffentlichung) einzig dastehend.

Fall 10. Epidermoid der Hirnbasis (2. Sowjetkrankenhaus von *Heymanowitsch* operiert 1926). Patient von etwa 20 Jahren. Epidermoides Cholesteatom von plattkugeliger Form und Fünfmarkstückgröße (einer halben Mandarine entsprechend), gelegen auf der unteren Fläche des linken Lobus frontalis, neben der Hypophyse und der Chiasma nerv. opticorum. (Das Präparat von Prof. *Jeleneusky* in der Sitzung der ukrainischen Pathologengesellschaft am 28. 10. 26 vorgezeigt.)

Fall 11. Epidermoid der Hirnbasis (4. Sowjetkrankenhaus 1926). Epidermoidales Cholesteatom aus dem Gebiet des rechten Kleinhirnbrückenwinkels bei einer etwa 35jährigen Geisteskranken, von der Größe eines Kleinpflaums, bis zum Boden der 4. Kammer vordringend. (Vorgezeigt von Prof. *Schulgin* in der Sitzung der ukrainischen Pathologengesellschaft am 28. 10. 26.)

Fall 12. Epidermoid der Hemisphärenkonvexität (aus dem gerichtlichen Bezirkskabinett; Vorstand: *W. Meyer*). Patient 30 Jahre. Epilepsie, plötzlicher Tod. Gerichtliche Leichenöffnung (*Strijakoff* in *Woltschansk*) — in der linken Stirnhälfte an der Grenze zwischen linkem Scheitel-, Hinterhaupts- und Schläfenlappen ein typisches peripherisches epidermoidales piales Cholesteatom von Mandarinengröße. Dasselbe dringt tief in das Hirngewebe ein und reicht fast bis zur linken Seitenkammer.

Fall 13. Epidermoid der Hirnbasis (4. Sowjetkrankenhaus, 1928). Geisteskranken Mädchen von 27 Jahren. Leichenöffnung (Prof. *Schulgin*): als Zufallsbefund wird im rechten Kleinhirnbrückenwinkel ein kirschengroßes epidermoidales Cholesteatom festgestellt. Im Leben nicht erkannt; makroskopische Diagnose bestätigt.

Fall 14. Epidermoid des Hirngrundes (4. Sowjetkrankenhaus, 1929). Patient 18 Jahre, 2 Jahre vor dem Tode allmählicher Sehschwund; die anfangs ruhige Geistesstörung ging zum Schluß in eine mit Halluzinationen einhergehende Unruhe über — Tod — infolge von Auszehrung und Lungentuberkulose. Leichenöffnung (Prof. *Schulgin*). Über der linken Hälfte der Brücke und der linken Kleinhirnhälfte, vordringend unter den linken Schläfenlappen verdeckt unter dem Balkenhirn ein walnußgroßes epidermoidales Cholesteatom. Präparat von *Kostenko* in der Sitzung der ukrainischen Pathologengesellschaft am 21. 9. 29 vorgezeigt.

Fall 15. Cholesteatom des Kleinhirns (10. Sowjetkrankenhaus.) Von *Rose* operiert, genesen. Patientin 34 Jahre alt, litt an Kopfschmerzen und wackligem Gang, besonders in der Dunkelheit. Nach der Entfernung der linken Hälfte der Schuppe des Os occipitale, welche verdünnt erschien und Vertiefungen, wie von *Pachionschen* Granulationen aufwies, wurde in der linken Fossa cranii post. an Stelle der nach oben verdrängten und atrophierten Kleinhirnhemisphäre ein apfelfroßes Cholesteatom (180 g) gefunden. Die Geschwulst war locker, bestand aus kleinen charakteristischen perlenartigen Schüppchen, die unter dem Mikroskop als typische verhornte platten Epithelien erschienen (Abb. 10). Der nach Entfernung der Geschwulst zurückbleibende leere Raum wird durch die Transplantation von Muskel- und Fettgewebe im Gewicht von 200,0 aufgefüllt. Es erfolgte gute Heilung und vollkommene Genesung. Die Lagerung der Geschwulst auf der unteren Fläche des Kleinhirns ist eine seltene; es ist bloß ein einziges Seitenstück zu diesem Fall

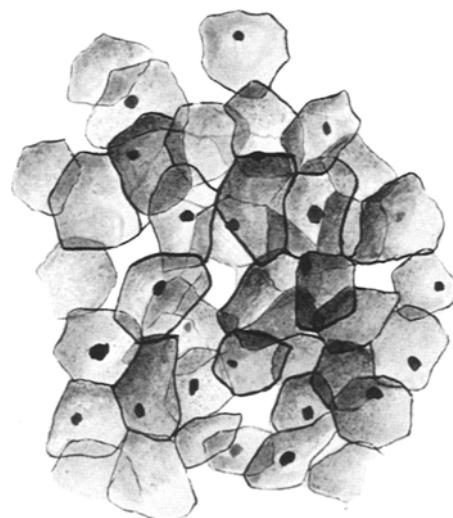
bekannt (der Fall von *Horrax*). Ebenso selten ist das große Gewicht (180 g). Das Epidermoid von *Cushing* im Scheitelgebiet, mit Mißgestaltung der Hemisphären ohne entsprechende klinische Erscheinungen und weitläufigen Knochenabsorptionen von der Größe einer großen Männerfaust wog bloß 175,0.

Fall 16. Ein zentrales Cholesteatom der linken Hirnhalbkugel (2. Sowjetkrankenhaus). Patient 32 Jahre alt, mit entsprechendem Symptomkomplex. Ende August 1929 von *Rose* operiert. Das apfelgroße Cholesteatom erschien zentral gelegen und derart, daß es die Hirnrinde ausstülpte und unter derselben durchschien. Um an die Geschwulst heranzukommen, mußte das verdünnte Hirngewebe

durchtrennt werden. Das entfernte Cholesteatom wog 217,0. Der zurückgebliebene leere Raum wurde wie im vorhergehenden Fall durch ein Transplantat aus dem Unterhautzellgewebe des Patienten aufgefüllt. Die Heilung ging zu Beginn glatt vor sich, auf den 30. Tag aber nach der Operation ging Patient an einer Leptomeningitis, die wohl als Folge eines unwillkürlichen Vergehens bei dem Verbinden der Operationswunde entstanden war, zugrunde.

Fall 17 (2. Sowjetkrankenhaus). Peripherisches Cholesteatom der Hirnbasis. Knabe von 8 Jahren mit Anzeichen einer Hirngeschwulst; Ende 1929 von *S. Heymanowicz* operiert. Die Leichenöffnung (*Dermann*) erwies an dem Hirnhanhang und der Chiasma nerv. optic. ein abgeplattetes eiförmiges (wie in Fall 10 uns. Tab.) Cholesteatom von der Größe einer Pflaume.

Abb. 10. Verhorrende flache Epithelialzellen mit teilweise noch erhalten gebliebenen Kernen.
Reich. 3 x 7. Fall 15.



Zusammenfassung der Charkower Fälle.

Die 17 beschriebenen Cholesteatomfälle des Großhirns und Rückenmarks der letzten 35 Jahre (1895—1930) zusammenstellend, kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Seinem Befund nach der älteste Fall (aus dem Jahre 1895) ist Fall 1 unserer Tabelle. Es ist der einzige Fall, den wir nicht persönlich untersuchen durften. Seit dem Jahre 1908 folgte nur ununterbrochen eine Reihe von 16 Fällen (durchschnittlich 1 Fall in $1\frac{1}{2}$ Jahren), an deren Untersuchung wir persönlich teil genommen haben. Den einzelnen Jahren nach lassen sie sich einteilen wie folgt: Nach den ersten 5 Jahren (1908—1913), in denen 6 Fälle verzeichnet wurden (je ein Fall 1908, 1910, 1911, 1912 und 2 Fälle 1913), folgte eine Unterbrechung von 12 Kriegsjahren, nach denen im Verlaufe von 4 Jahren (1925—1929) 10 Fälle zur Beobachtung kamen: je einer 1925, 1927 und 1928, 3 Fälle 1926 und 4 Fälle 1929.

Fast die Hälfte der Präparate (7) stammt aus dem Psychiatrisch-Klinischen Institut, in dem über 1000 Geisteskranke des großen südlichen Gebietes der S.S.S.R., vorwiegend der Ukraine, Unterkunft finden. Gute wissenschaftliche chirurgische Hilfskräfte (Priv.-Doz. *F. Rose*) und eine gut eingerichtete Prosektur mit Professoren an der Spitze haben die Ansammlung einer großen Anzahl von Patienten mit Hirngeschwülsten an dieser Anstalt ermöglicht und die Befunde von Cholesteatomen möglich gemacht. Außer diesen günstigen äußereren Umständen muß man aber auch das Bestehen einer gesteigerten Anzahl Cholesteatomkranker (im Verhältnisse zu anderen Ländern) in der Ukraine im allgemeinen und im Charkowschen Gouvernement im speziellen gelten lassen.

Indem wir die Ansicht teilen, daß die Cholesteatome angeborene Gewebsmißbildungen bedeuten, kommen wir dazu, über die Entstehungsweise von Mißbildungen unter der Bevölkerung der Ukraine zu sprechen, welche mit den Lebens-, Arbeitsbedingungen und dem Klima aufs engste verknüpft sind. Es lenkt auf sich die Aufmerksamkeit, daß die überwiegende Anzahl unserer 17 Patienten der Arbeiter und Landbevölkerung angehören, die unter schweren Arbeitsbedingungen gezeugt worden sind. Bekanntlich fällt die Entstehung des Cholesteatoms auf den Beginn der 3. Woche des embryonalen Lebens, d. h. auf die Zeit, wenn die Bildung des Ektoderms aus dem Medullarrohr vor sich geht und eine Abschnürung des Epiderms für die zukünftige Geschwulst in den weichen Hirnhäuten möglich ist. In diesem Zeitpunkt können verschiedene mechanische und traumatische Einflüsse wirksam werden, an denen das Leben des Arbeiters und Bauers äußerst reich ist. Ferner auch Syphilis, akute Infektionen, Alkoholismus, Nahrung, Klima usw. Das Problem der Mißbildungen resp. der Cholesteatoms muß demnach als ein rassenbiologisches betrachtet werden; in dasselbe ist auch die Entstehungsursache zu verlegen.

Geschlechts- und Altersverhältnisse. Unter 17 Patienten befanden sich 4 Frauen und 13 Männer (1: 4). Bloß ein Patient erreichte das 51. Lebensjahr; die 16 übrigen mit Epidermoiden starben im Alter von 8—35 Jahren, wobei 2 von ihnen 18 und 19 zählten, 11 Patienten sich zwischen 20—30 befanden und bloß 2 das 35. Lebensjahr erreichten. Aus diesen Angaben folgt, daß das Cholesteatom des Großhirns und des Rückenmarks in der Ukraine vorwiegend das männliche Geschlecht und das junge Alter befallt. Eine gewisse Beachtung beansprucht auch die Klinik unserer Fälle. Bei 3 Patienten (2, 4, 6) war das Cholesteatom ein anatomischer Zufallsbefund, die anderen 13 Patienten wiesen bei Lebzeiten entweder Anzeichen einer Hirngeschwulst (11 Fälle) oder einer Geistesstörung (2 Fälle) auf, wobei einer von ihnen, der an epileptischen Anfällen litt, plötzlich verschied. 8 Kranke wurden operiert, zwei von ihnen (Fall 5 und 15) mit günstigem Erfolg. Unter klinischen Erscheinungen herrschten Reizerscheinungen der Rinde und Druckerscheinungen vor.

Zusammenfassende Tabelle der Hirncholesteatome in Charkow.

Nr. der Veröffentlichung	Verfasser und Zeit der Veröffentlichung	Beobachtungszeit und Ort	Ge- schlecht	Alter	Klinische Erscheinungen	Größe der Geschwulst	Lage der Geschwulst
1	S. Dvornitschenko, Wrausch 1895	1895 Gericht. Med.	m.	25	Epilepsie, plötzlicher Tod	Walnußgröße	Epidermoid der Hirnbasis auf der 1. Hälfte des Pons Varolii
2	M. Schulgin, Ssowremennaia Psych. 1911	1910 1. Sowjet-krankenhaus	m.	51	Anatomischer Zufallsbefund	Unförmige Perlmuttmasse	Dermoid der IV. Kammer. Krümeliges Cholesteatom mit Haaren
3	M. Schulgin, Ssowremennaia Psych. 1911	1910 1. Sowjet-krankenhaus	m.	27	Erscheinungen einer Gehirngeschwulst	Hühnereigroße $4 \times 5\frac{1}{2}$	Epidermoid des Hirngrundes im 1. Kleinhirn-Brückenwinkel; eingedrungen in den IV. Ventrikel
4	W. Meyer, Chark. med. J. 1911	1911 1. Sowjet-krankenhaus	w.	20	Anatomischer Zufallsbefund	Walnußgroß $1\frac{1}{2} \times 2$ cm	Epidermoid der Hirnbasis im Winkel zwischen dem Pons Varolii und dem linken Schädelnappen
5	W. Lauer, Chark. med. J. 1916	1912 Sabur. Datscha	w.	20	Operative Entfernung eines rechten Tumors acusticus mit günstigem Erfolg	Krimelige Masse. Gewicht 2,0	Epidermoid des rechten Kleinhirnbrückenwinkels
6	W. Lauer, Chark. med. J. 1916	1913 Sabur. Datscha	m.	19	Operation eines Hypophysenadenoms. Zufälliger anatomischer Befund	Mandarinengröße	Epidermoid des Hirngrundes; gelegen unter dem Splen. corp. callosi, mit einer Einbuchtung des Pons Varolii zwischen den Hirnhemisphären u. d. Kleinhirn
7	W. Lauer, Chark. med. J. 1916	1913 Sabur. Datscha	m.	25	Epilepsie, Kopfschmerzen, Er-scheinungen einer Hirngeschwulst	Walnußgröße $2\frac{1}{2} \times 4$ cm	Epidermoid der Hirnbasis auf dem linken Lobus frontalis, der Regio olfactoria
8	W. Schamoff, Nicht veröffentlicht. In der ukr. path. Ges. am 28. 10. 26 vorgezeigt.	1925 Chin. Klinik	m.	30	Epilepsie, Erscheinung einer Hirngeschwulst	Großes Hühnerei	Zentrales Epidermoid, hervor-gehend aus dem Adenogeflecht der rechten Seitenkammer Tod

9	<i>W. Schamoff</i> , Nicht veröffentlicht Ebenda vorgezeigt. Wratsch. Delo 8.65.1927	1926 Chir. Klinik	m.	26	Geschwulst des Rückenmarks. Paraplegie. Operation. Tod	Spindelförmige Auf- triebung 8—10 cm des Rückenmarks	Epidermoid des unteren Brust- teils des Rückenmarks, ent- sprechend den 5—6 Wirbel- körpern
10	<i>K. Eleneuski</i> , Ebenda vorgezeigt. Wratsch. Delo 8.65.1927 Nicht veröffentlicht	1926 2. Sowjet- krankenhaus	m.	20	Geschwulst- erscheinungen. Operation. Tod	Abgeplattete Kugel von Fünfmarkstück- größe	Epidermoid des Hirngrundes des linken Lobus frontalis neben der Hypophyse und der Chiasma
11	<i>M. Schulgin</i> , Ebenda vorgezeigt. Wratsch. Delo 8.65.1927 Nicht veröffentlicht	1926 Sabur. Datscha	m.	35	Geisteskrank. Geschwulst nicht erkannt	Kleinpfeilgroß, mit Hineinwachsen in die 4. Kammer	Epidermoid der Hirnbasis im rechten Kleinhirnbrücken- winkel
12	<i>Sviridoff</i> , Demonstriert auf der Chark. gericht.-med. Konferenz 1929. Nicht veröffentlicht	1927	m.	30	Plötzlicher Tod. Gerichtliche Leichenöffnung	Mandarinengröße	Epidermoid der Hirnkonvexität an der Grenze zwischen den linken Temporalis occipitalis und parietalis, fast bis in die 4. Kammer hineinreichend
13	<i>M. Schulgin</i> , Nicht veröffentlicht	1928 Sabur. Datscha	w.	28	Geisteskrank. Geschwulst nicht erkannt	Kirschengroß	Epidermoid des Hirngrundes. Rechter Kleinhirnbrücken- winkel
14	<i>P. Kostenko</i> , Vorgebringen in der ukr. path. Ges. 21. 2. 29. Nicht veröffentlicht	1929 Sabur. Datscha	m.	18	Geisteskrank, mit Verlust der Sehkraft. Erscheinungen einer Hirngeschwulst	Hühnereigroß	Epidermoid der Hirnbasis an dem Pons Varoli und Klein- hirn unter dem Splen. corp. callosi (wie Fall 6)
15	<i>F. Rose</i> , Oper. 30.4. 29 Nicht veröffentlicht	1929 10. Sowjet- krankenhaus	w.	35	Erscheinungen einer Hirngeschwulst. Schwankender Gang, besonders in der Dunkelheit. Oper. Genesung	Apfelfigroß, Gewicht 180,0	Epidermoid der unteren Fläche der linken Kleinhirnhemi- sphäre mit Verdrängung der- selben nach oben; Usur des Os occipitalis
16	<i>F. Rose</i> , Oper. August 1929. Nicht veröffentlicht	1929 2. Sowjet- krankenhaus	m.	32	Erscheinungen einer Hirngeschwulst. Tod auf den 30. Tag nach der Operation	Apfelfigroß, Gewicht 217,0	Epidermoid der linken Hemis- phäre im oberen Segment- zentral gelegen
17	<i>S. Heymannovitch</i> , Nicht veröffentlicht	1929 2. Sowjet- krankenhaus	m.	8	Erscheinungen einer Hirngeschwulst. Operation. Tod	Pflaumengroß	Epidermoid des Hirngrundes im Bereich der Chiasma nerv. opticorum

Die Größe der Cholesteatomknoten schwankte — außer den Fällen 2 und 5, wo die Geschwulstmasse eine formlose, krümelige Masse vorstellte, zwischen Kirschen- (13), Walnuß- (1, 4, 7), Mandarinen- (6, 10, 12), Hühnerei- (3, 8, 14) und Apfelgröße (8, 11, 15, 16).

Alle Epidermoide saßen vereinzelt; mehrfache gab es nicht.

Die Lage der Geschwülste stellt nichts Besonderes vor, bis auf den Fall 2, wo das Dermoid mit Haaren sich in der 4. Kammer befand. Bloß 3 Epidermoide fanden sich im Hirngewebe selbst, davon 2 (18 und 16) im Ventrikel, 1 (12) auf der Konvexität der Hemisphäre; alle übrigen befanden sich gewöhnlicherweise am Gehirngrunde, von dem L. olfactorius an (7) bis zum Kleinhirn (6, 14, 17). In 4 Fällen war die Brücke in Mitleidenschaft gezogen (1, 4, 6, 14); ebenfalls in 4 Fällen befand sich die Geschwulst im Kleinhirnbrückenwinkel (3, 5, 11, 13); 3mal in den Hirnkammern (2, 3, 8); 2mal an der Chiasma nerv. opticor. (10, 14); in 2 Fällen am Balken (6, 14); in 7 am Kleinhirn (6, 14, 3, 5, 11, 13, 15); in 1 Fall war die Hypophyse befallen (10).

Unter den 17 Charkower Fällen zeichnen sich durch ihre Eigenart und Seltenheit folgende 6 Fälle aus:

1. Dermoid mit Haaren in 4 Kammern, wobei der Kranke noch unmittelbar vor seinem Tode gearbeitet hatte. Der Tod erfolgte nach einem Trauma, das er sich zufällig zugezogen hat. Bei der Leichenöffnung erschien die 4. Kammer ausgefüllt von trockenen krümeligen, perlmuttartig glänzenden Massen mit feinen krausen Härchen auf der Innenfläche einer häutigen Kapsel. Der Fall ist bemerkenswert als Beispiel, wie weit die Anpassungsmöglichkeit bei langsam wachsenden Hirngeschwülsten gehen kann.

2. Epidermoid bei einer jungen Frau, der unter dem Bilde eines Tumor acousticus verlief und mit glänzendem Erfolg operiert wurde.

3. Desgleichen der Fall, wo das Cholesteatom 180,0 wog und

4. der ebenfalls mit Erfolg operierte Fall eines noch größeren Cholesteatoms (217,0), wo der Patient am 30. Tage nach der Operation an einer Nebenursache zugrunde ging.

5. Nicht weniger bemerkenswert ist endlich der Fall, wo ein mandarinengroßes Cholesteatom als Zufallsbefund ermittelt wurde bei einem Patienten, der an den Folgen einer Hypophysektomie, zwecks Entfernung eines Hypophysenadenoms zugrunde ging. Das gleichzeitige Bestehen von 2 so verschiedenen Hirngeschwülsten weist gleichsam auf eine weitgehende embryonale Störung im Bau des Großhirns hin.

6. Besonders steht der Fall des Epidermoids des Rückenmarks da, der bei einem jungen Paraplegiker operativ gewonnen wurde. Die Geschwulstmassen durchsetzten hierbei die ganze Dicke des Marks, bis zur vollkommenen Unkenntlichkeit seine Zeichnung verwischend. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Cholesteatom gegebenenfalls aus dem Zentralkanal des Rückenmarks hervorgeht. Demnach ist dieser Fall

beinahe der einzige in dem Schrifttum beschriebene, wo ein epidermales Cholesteatom aus dem nervösen Anteil des Rückenmarks seinen Ursprung nimmt.

Die Tatsache, daß Verfasser Gelegenheit hatte, an der Untersuchung sämtlicher Fälle teilzunehmen, ermöglichte es, daß mehr als die Hälfte der bis dahin unveröffentlichten Charkower Fälle im Rahmen dieses Aufsatzes zur Veröffentlichung gelangen konnten.

Schlußsätze.

1. Auf der nosogeographischen Karte der ganzen Welt wird das Cholesteatom des Großhirns und insbesondere des Rückenmarks als eine seltene angeborene Erkrankung bezeichnet; während seines 100jährigen wissenschaftlichen Bestehens sind in dem Schrifttum mindestens 170 Fälle bekannt geworden, davon fallen auf die Ukraine und Charkow $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ sämtlicher Fälle (Ukraine 20 Fälle; Charkow 17 Fälle, R.S.F.S.R. 24 Fälle; Ausland 130 Fälle).

2. Von den Charkower 17, im Auslande noch unbekannten Fällen und 10, von denen bisher noch überhaupt in keiner Sprache veröffentlichten, zeichnen sich 6 Fälle durch folgende klinisch-anatomische Eigentümlichkeiten aus: a) unter den 8 operierten Fällen, wo die Geschwulst sich in der Fossa cranii post. befand, endeten 2 mit vollständiger Genesung; b) in einem der zwecks Hypophysenadenom operierten Fälle erschien dasselbe mit einem Cholesteatom vergesellschaftet, was zweifellos eine große klinische und wissenschaftliche Beachtung beansprucht; c) das Dermoid der 4. Kammer nimmt chronologisch den 2. Platz unter den 4 bisher in dem Weltschrifttum bekannten Fällen ein; d) das zentrale Epidermoid des Rückenmarks erscheint in dem Schrifttum fast einzig dastehend.

3. Nach der gegenwärtigen morphohistogenetischen Einteilung gehört das Cholesteatom zu den Choristoblastomen; erscheint als Gewebsmißbildung, deren teratogenetischer Ursprung in die 3.—5. Woche des intrauterinen Lebens verlegt werden muß; die Entstehungsursache scheint dieselbe zu sein, wie sie für alle anderen Mißbildungen angenommen wird und wurzelt wohl tief in den sozialökonomischen Verhältnissen und Bedingungen der Lebensweise der Arbeiter-Landbevölkerung, welche auf die verhältnismäßig große Zahl der Cholesteatome in der Ukraine ihren Einfluß ausgeübt haben. Zahlreiche Mißbildungen und speziell Cholesteatome sind in ihrer Art Anzeichen ungünstiger Betriebsverhältnisse im Lande; mit zunehmender Besserung der Lage der Bevölkerung müssen sie geringer werden.

4. Die Statistik der Cholesteatome und auch der übrigen angeborenen Mißbildungen der ukrainischen Bevölkerung bietet ein für das Studium der Rassen- und Nationalpathologie passendes Material.

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des staatlichen Instituts für experimentelle Tierheilkunde in Moskau [Vorstand: *B. G. Ivanow*.])

Die pathologische Anatomie der Katzenleber bei *Opistorchis felineus*.

Von

Dozent **B. K. Bohl** und Veterinärarzt **J. J. Jakowlew**.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 19. Mai 1930*.)

Die pathologische Anatomie der Leber bei *Opistorchis felineus* hat im Schrifttum bisher unzureichende Beleuchtung erfahren. Die einzelnen Befunde der Gewebsveränderungen in der Leber werden gar zu kurz ohne jeglichen inneren Zusammenhang verzeichnet und es ergibt sich kein vollständiges Bild der Veränderungen.

Nach *Petrow* ist die Leber nur wenig vergrößert oder fast normal, die Kapsel leicht verdickt. Auf der Schnittfläche zeigen sich die Gallengänge erweitert und treten merklich hervor; aus ihnen lässt sich eine gelblichrosa Masse auspressen, in der Parasiten nachgewiesen werden können. *Askanazy* verzeichnet Vergrößerung der menschlichen Leber in Fällen, wo sich in ihr Parasiten in großer Zahl angehäuft haben.

Kuljabko wies auf dem Vorderrande der in die Bauchhöhle hineinragenden Leber einen walnußgroßen geschlossenen Sack (Cyste), der von einer trüben gelblichen Flüssigkeit mit schwimmenden Distomen angefüllt war (angef. nach *Petrow*). In ihrer Gesamtmasse lässt die Leber nach *Petrows* Angabe wenig charakteristische Veränderungen erkennen, auf Grund deren sich die Diagnose auf Opistorchose stellen ließe.

Das *histologische* Bild kommt in der morphologischen Veränderung der Leberzellen, in der Eiweiß- und Fettmetamorphose derselben zum Ausdruck. Die Arterienwände sind verdickt, die Intima aufgelockert, Adventia und Intima sklerosiert. Das Venensystem ist unverändert. In der Gesamtmasse der Katzenleber nur unbedeutende gewebliche Veränderungen. In den Gallengängen wird Anwesenheit von Parasiten beobachtet, ebenso akute Katarrherscheinungen, die zu Wucherung des Drüsenepithels führen. Die Entwicklung von Bindegewebe geht sehr langsam von statthen und ist von unbeträchtlicher entzündlicher Infiltration begleitet (*Petrow*). *Askanazy* gibt für den Menschen außer Wucherung des Drüsenepithels noch kleinzellige Infiltration, Eosinophilie, reichliche Bindegewebsentwicklung, die cirrhotische Formen annimmt, nekrotische und degenerative Vorgänge im Lebergewebe an. Außerdem hat er gelegentlich Bildung von Krebsgeschwülsten aus dem Epithel der Gallengänge festgestellt.

Entsprechende Veränderungen in der menschlichen Leber mit Ausschluß der krebsartigen Bildungen haben auch *Korentschevsky* sowie *Romanow* gefunden.

Im Lumen der Blutgefäße beobachtete *Korentschevsky* vereinsamt liegende Leberzellen.

Sokolow beschreibt einen Fall von multiplen Adenomwucherungen in den Gallengängen, in denen er keine Parasiten fand, und bringt daher diese Wucherungen mit regenerativen Vorgängen in Zusammenhang.

Die Unvollständigkeit in der Beschreibung der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Katzenleber bei der Opistorchose veranlaßte uns zu eingehender Erforschung des Gegenstandes. Als Untersuchungsmaterial dienten uns die Lebern von 12 opistorchosekranken Tieren, die uns von der helminthologischen Abteilung des staatlichen Instituts für experimentelle Tierheilkunde liebenswürdigst zur Verfügung gestellt waren.

Das makroskopische Bild. Umfang der Leber nahezu normal, lediglich geringe Abweichungen nach Seiten der Vergrößerung, seltener der Verkleinerung wahrzunehmen. In der Färbung treten gelbliche und bräunliche Töne hervor; in einzelnen Fällen ist die Leber von dunkelroter Farbe, durch Blutstauung hyperämisch. Konsistenz fester als normal. *Glissone'sche Kapsel* chagrinartig, im großen und ganzen aber schwach ausgesprochene cirrhotische Veränderungen; zuweilen werden sie kenntlich nur in der stärkeren Gelapptheit. Gallengänge erweitert, auf der Visceralfläche, in geringerem Grade auf der Zwerchfellfläche in Gestalt eines engmaschigen Netzes aus grauweißen, graugelben dünnen oder dicken varikös geschwollenen Schnüren hervortretend. Die Erkrankung der Gallengänge ist am stärksten ausgesprochen in der Nähe des scharfen Leberrandes, wo sie nicht selten knotenförmige oder herabhängende sackige Gebilde zeigen, die den Umfang einer Haselnuß erreichen. Auf der Schnittfläche erscheinen die Knoten und varikös geschwollenen Gallengänge wabig und von Kanälen durchzogen, aus denen Exemplare von *Opistorchis felineus* zum Vorschein kommen.

Im allgemeinen sind die Gallengänge mit ihren verdickten, teilweise sklerosierten Wänden üppig entwickelt; ihre erweiterten Lichtungen enthalten Massen von schleimig-eitriger Beschaffenheit und Parasiten. Als besondere Erkrankungsform kann die cystische Erweiterung der Gallengänge unterschieden werden. In einzelnen Fällen ist diese Form im Gesamterkrankungsbilde die vorherrschende. Die Hohlräume stellen keine geschlossenen Säcke dar, in sie münden häufig mehrere Gallengänge; sie sind mit einer grauweißen gallertigen Masse angefüllt. Die Cystenwände bestehen aus einer festen bindegewebigen Kapsel und sind von einem grauweißen krümeligen Belag bedeckt.

Die Gallenblase, ihr Ausführungskanal und der Hauptgallengang sind ausgereckt, ihre Wände verdickt, katarrhalisch entzündet; in sämtlichen Fällen ist Anwesenheit von Parasiten zu erkennen. In einigen Fällen zeigte sich der Hauptgallengang vor seiner Einmündung ins Duodenum sackartig ausgedehnt.

Der Erkrankungsgrad der Gallengänge zeigt bedeutende Schwankungen, zuweilen heben sie sich von der Leberoberfläche so gut wie gar nicht ab, im großen und ganzen aber ist *Petrows* Behauptung, daß die Leber für die Diagnose auf Trematodose (Opistorchose) wenig charakteristische Eigentümlichkeiten aufweise, nicht ganz zutreffend. Die Neigung zu vorherrschender Erkrankung der linken Lappen, wie sie am Rinde bei der Fasciolose zu beobachten ist, haben wir hinsichtlich der Katzen nicht bemerken können.

Untersuchungsmethodik: Fixierung in Formalin, Einbettung in Celloidin; zur Verwendung kam die Gefriermethode. Orientierungsfärbung: Hämatoxylineosin, Hämatoxylin van Gieson; Spezialfärbungen: Bielschowsky, Sudan III.

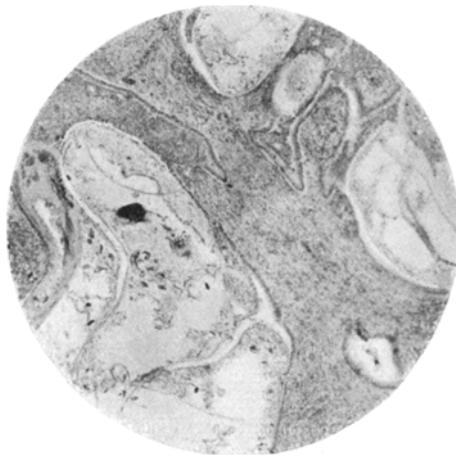


Abb. 1. Von Parasiten cystisch erweiterte Gallengänge; keine drüsigen Bildungen. Zeiß Obj. A. 8, ohne Okular.



Abb. 2. In der Bindegewebswand des Gallenganges ziehen sich mächtige Bündel glatter Muskulatur hin. Zeiß Obj. A. 8, ohne Okular.

todose überhaupt und der Opistorchose im besonderen haben im Schrifttum nur wenig Beachtung erfahren, indessen ergeben die Erkrankungen ein überaus verwickeltes Bild.

Im mikroskopischen Bilde wird die Aufmerksamkeit an den erkrankten Gallengängen zugleich mit den kleinen, mit einreihigem Epithel ausgekleideten und von einer mächtigen Bindegewebskapsel wie von einem Mantel umgebenen Kanälen gefesselt; überall liegen Übergänge zu den stark erweiterten, Cystencharakter gewinnenden Gängen, sowie endlich zu den drüsigen Inseln und Feldern vor, von denen ein Teil bei geringer mikroskopischer Vergrößerung über das Gesichtsfeld weit hinausragt.

Die Leberläppchen sind an den meistbetroffenen Stellen stark atrophiert, sie haben das Aussehen kleiner Inseln, die durch das mächtig entwickelte interlobulare Bindegewebe voneinander abgegrenzt und zum Teil vollständig von ihm ersetzt werden. Hier sind auf Schritt und Tritt Anzeichen von interlobulärer Cirrhose wahrzunehmen. Im allgemeinen aber sind die cirrhotischen Veränderungen schwach ausgesprochen, sie zeigen das Bild der annularen Cirrhose mit mächtigster Entwicklung des Bindegewebes an den Fugen der Läppchen, wo die bindegeweblichen Inseln reichlich von neu entstandenen Gallengängen und soliden Epithelwucherungsherden durchsetzt sind.

Die Veränderungen in den Gallengängen bei der Trema-

Die betroffenen Gallengänge sind in den einen Fällen von einem einreihigen zylindrischen oder kubischen Epithel ausgekleidet, in anderen durch drüsenaartige Wucherung desselben gekennzeichnet. In beiden Fällen sind die Lichtungen der Gallengänge stark erweitert, nehmen mitunter Cystencharakter an, z. B. Abb. 1, sind unter stark ausgesprochenen katarrhalischen Erscheinungen mit Parasiten vollgestopft und auswärts von einer mächtig entwickelten Bindegewebswandung umkleidet. Beide Erkrankungscharaktere weisen häufig Übergangsformen auf, z. B. Abb. 2, wo die drüsenaartigen Gebilde schwach entwickelt sind.

Das Wachstum des Drüsenepithels der Gallengänge vollzieht sich in zwei Richtungen, deren eine durch Ausbildung zottenartiger Wucherungen gekennzeichnet ist, während die andere drüsige Bildungen zeigt. In Abb. 3 ist der erstere Wachstumstyp dargestellt — hier sind kreuz und quer durchschnittene Zotten zu erkennen —, während Abb. 2 und besonders Abb. 4 den zweiten Wachstumstyp zeigen.

Übrigens muß bemerkt werden, daß beide Wachstumstypen häufig zusammen auftreten. Abb. 4 zeigt einen Zentralkanal mit Exemplaren von *Opisthorchis felineus*, von welchem eine ganze Reihe von Röhren abgehen, die die Bauart der röhrenförmigen verästelten Drüsen aufweisen. In diese Röhren dringen die Parasiten und bewirken deren Erweiterung sowie neue drüsige Epithelwucherungen, was zur Entstehung umfangreicher Wucherungen der Gallengänge mit Adenomcharakter führt. Diese Form enthält mitten unter den Drüsenvucherungen eine ganze Reihe von breiten, mit Parasiten vollgefüllten Kanälen oder Gängen; makroskopisch aber entspricht sie der oben erwähnten Form der varikös erweiterten Kanäle (Abb. 5). Anscheinend ist hier die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß einander benachbart wuchernde drüsige Gebilde sich verschmolzen haben.

Nahe dem Lumen ist das zylindrische Epithel der drüsigen Gebilde gut entwickelt, je mehr es sich aber der bindegewebigen Wand nähert, um so mehr nimmt es kubische Gestalt an und bildet solide Nester. Im zylindrischen Epithel



Abb. 3. Drüsige Wucherungen; Papillomtypus.
Zeiß Obj. A. 8, ohne Okular.

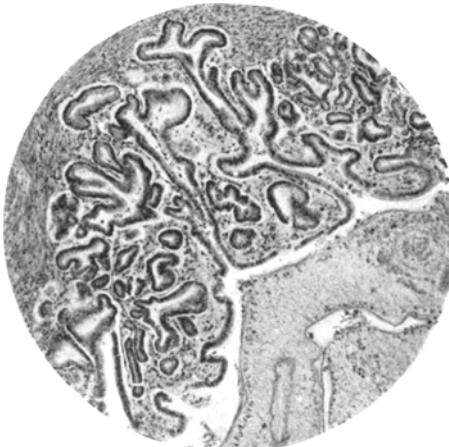


Abb. 4. Drüsige Wucherungen des Epithels der Gallengänge; Typus der verästelten röhrenartigen Drüsen. Zeiß Obj. A. 8, ohne Okular.

begegnet man einigen Becherzellen. Das Stützgewebe der Zotten und der drüsigen Gebilde besteht aus lockerem Bindegewebe und geht allmählich in das feste Bindegewebe der Wand über. Es ist reich an den verschiedenartigsten Zellen: bauchigen

Spindelzellen, Zellen von epithelialem Habitus, Plasma- und Lymphzellen, außerdem kommen vereinzelt Eosinophile vor. Der Katarrh der Gallengänge kann fast immer auf die Anwesenheit von Parasiten zurückgeführt werden, so wurde er z. B. bei den drüsigen Wucherungen lediglich in den Gängen festgestellt, die in ihrem Lumen Parasiten beherbergten. Die katarrhalischen Erscheinungen lassen einen Einschlag von Eiterung erkennen, neben abgestoßenem Epithel sammelt sich im Lumen der entzündeten Gallengänge eine große Menge von segmentkernigen und im Zerfall begriffenen Zellen an (Abb. 6). Überall weisen die erkrankten Gallengänge eine wohl ausgebildete Wandung aus festem fasrigem Bindegewebe auf, die einer Kapsel gleichkommt. Sie enthält: Herde von kleinen runden Zellen (lymphoiden Typs), die sich vorwiegend auf der Grenze der ihr anliegenden Leberläppchen angesammelt haben; Glattmuskulaturbündel, viel Gefäße, Gallengänge und solide Nester aus dem wuchernden Epithel der Gallenkanäle. Die Epithelwucherung der letzteren (ansehnliche Nester, drüsige Bildungen) nimmt an Menge allmählich ab, je mehr das Bindegewebe der Wand in ein festes fibröses Gewebe mit Anzeichen von Sklerose übergeht. Die Elemente der glatten Muskulatur sind in unseren Präparaten keine zufällige Erscheinung, Bündel derselben werden vorwiegend in der Wandung der Gallengänge mit ausgesprochenen drüsigen Wucherungen angetroffen, wo sie kreisförmig verlaufen und zu mächtiger Ausbildung gelangen. Stellenweise

Abb. 5. Umfangreiche drüsige Wucherungen; zwischen den Parasitenansammlungen laufen Schichten von Drüsengewebe. Zeiß Obj., ohne Okular.

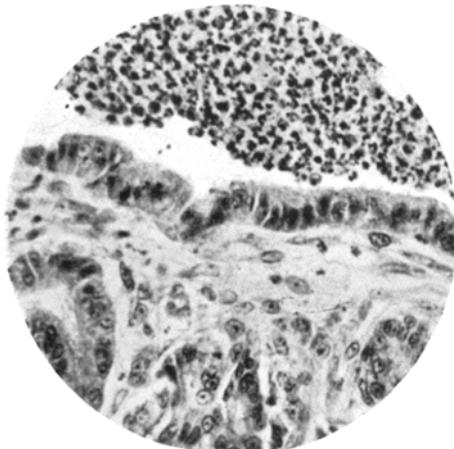


Abb. 6. Katarrh der Gallengänge. Zeiß Obj. D. 40, ohne Okular.

sind sie unmittelbar unter den Drüsengewichtungen des Epithels und sogar inmitten der Drüsen gelagert, d. h. nicht wie in Abb. 6, wo sie von den Drüsengewichtungen durch Bindegewebe abgegrenzt werden. Die drüsige Form der Erkrankung kennzeichnet sich durch die mächtige Entwicklung der bindegewebigen Wand, die eine große Anzahl Gefäße und zumal Arterien vom Muskeltypus

enthält. Die Wand der erkrankten Gallengänge bestand nicht in allen Fällen aus festem Bindegewebe. Bei einer ganzen Reihe von Kanälen waren, besonders um ihre cystenartigen Erweiterungen, umfangreiche Wucherungen von unreifem Bindegewebe anzutreffen, das dem Gewebe eines weichen Fibroms durchaus an die Seite gestellt werden konnte.

Cirrhose wie Atrophie der Läppchen haben anscheinend keinen hohen Entwicklungsgrad erreicht. Gewöhnlich ist das Zwischenbindegewebe schwach ausgebildet, lässt die Läppchen selbst frei und ist nur an den Rändern in erheblichem Maße ausgesprochen und erscheint häufig in Inselform. Aufmerksamkeit erregen im interlobularen Bindegewebe der Reichtum an Gallengängen und ihre Epithelwucherungen, die hier von soliden Nestern, aber auch in diffuser Verbreitung auftreten. Stets finden sich in ihm mehr oder weniger reife Bezirke: jene begegnen vorwiegend an den Fugen der Läppchen, wo es eine mehr oder weniger dichte Konsistenz aufweist und neben den soliden Epithelnestern differenzierte Gallengänge enthält; diese — die minder reifen Bezirke — bilden unterbrochene oder die Läppchen umfassende Stränge und zeichnen sich durch eine Fülle von diffus wucherndem Epithel der Gallengänge wie durch die geringe Anzahl der Körnungszellen und Kollagenfasern aus. Beachtung erregen die Spindelformen der Epithelzellen und die Regenerationsbilder der Leberzellen. An den Rändern der Läppchen stößt man auf Gallengänge mit Anzeichen von Katarrh wie auch auf Kanäle mit mächtig entwickelter bindegewebiger Wand und eingeengten, anscheinend verödeten Lichtungen. Eine Ausnahme bilden die Stellen hochgradiger Erkrankung der Gallengänge, z. B. in der Nähe des scharfen Leberrandes. Hier geht mit den cirrhotischen Veränderungen nicht selten ausgesprochene Atrophie der Läppchen und sogar volles Verschwinden derselben unter Ersatz durch fibröses Bindegewebe einher. Im großen und ganzen sind die cirrhotischen Veränderungen durch die schwachen Formen der obturativen Cirrhose gekennzeichnet, da sich in den meistbetroffenen Leberbezirken noch Anzeichen von intralobularer Cirrhose hinzugesellen.

Gleichzeitig mit dem Auftreten von Bindegewebsszellen im Innern der Läppchen macht sich Hypertrophie der Gitterfasern sowie Übergang seiner Fäden in Kollagenfasern bemerkbar. Die Gitterfasern sind verdickt, ein Teil lässt sich nach *van Gieson* färben. Schwacher Hypertrophiegrad der Fasern nebst Übergang einzelner Fasern in Bindegewebe ist im gesamten Leberparenchym zu beobachten.

Das Parenchym der Leber lässt in verschiedenem Grade regressive, atrophische Veränderungen erkennen. Das Gewebe der Leber färbt sich schlecht, die Zeichnung der Balken ist etwas verwischt, die Leberzellen haben ein gequollenes Aussehen. In den Kernen Bilder von Karyolyse und Pyknose. Im Protoplasma Anzeichen von Eiweiß- und Fettdegeneration. Die degenerativen Veränderungen im allgemeinen schwach ausgesprochen. An den Stellen mit ausgesprochenen regressiven Veränderungen und Nekrosen im Parenchym lassen sich kleinzellige Ansammlungen aus Lymphzellen, die solide Epithelneste aus den Gallengängen enthalten, beobachten. In den Retikula- und Leberzellen wie auch im Zwischengewebe sind dunkelbraune Pigmentklümpchen und -körper anwesend. Das Bild der erkrankten Leber vervollständigt sich stets noch durch Erscheinungen von Blutstockung.

Die Wände der Gefäße, zumal der Arterien, sind verdickt und verhärtet. In den Arterien ist die Wandverdickung bisweilen nicht nur dem Adventiz, sondern auch der Hypertrophie der Muskelhaut zu verdanken. In den Venenlumina stößt man auf Leberzellen und Gallengangeepithelien.

Ergebnisse.

1. Bei der Opistorchose der Katzenleber ist katarrhalische Entzündung der Gallengänge zu beobachten, die in den einen Fällen von drüsiger Epithelwucherung, in anderen bloß von Erweiterung der Gallengänge

begleitet ist. Beide Erkrankungstypen treten nicht immer allein für sich auf und haben Übergangsformen aufzuweisen.

2. Die drüsigen Wucherungen tragen bald Papillom-, bald Adenomcharakter, am häufigsten aber gemischte Art.

3. In den Kanälen mit drüsigen Wucherungen ist verhältnismäßig häufig eine mächtige Entwicklung glatter Muskulatur zu beobachten.

4. Die cystenartigen Erweiterungen der Gallengänge beherrschen bisweilen das Erkrankungsgesamtbild.

5. Die Erscheinungen von Lebercirrhose entwickeln sich nach dem Typus der obturativen (biliären) Cirrhose. Diese ist schwach ausgesprochen mit Ausnahme des scharfen Leberrandes, wo gewöhnlich eine stärkere Entwicklung des Prozesses zu beobachten ist.

6. Das stürmische Wachstum des Epithels der Gallengänge ist anscheinend als Äußerung von Regeneration zu werten.

7. Die drüsigen Wucherungen des Epithels der Gallengänge, die Entwicklung von Bündeln glatter Muskulatur, die umfangreichen Wucherungen des unreifen Bindegewebes sind als atypische, dem Wachstum von Geschwülsten nahestehende Gewebswucherungen aufzufassen.

Schrifttum.

Russisch.

Korentschevsky, W. G.: Ein Fall von Lebererkrankung am sibirischen Distomum. Russki Wratsch, Nr 35. 1905. — *Petrow, A. M.:* Zur pathologischen Anatomie der Distomatose des Menschen und der Haustiere. Charkower Sammlung von Arbeiten, 1912. — *Romanow, F. J.:* Resultate der an der Tomsker Universität 1890—1900 ausgeführten pathologisch-anatomischen Sektionen. Nachrichten der Tomsker Universität, 1901. — Über das sibirische Distomum Prof. K. N. Winogradows (Distornum felineum Riv.) nach den Befunden der an der Tomsker Universität 1892—1906 vorgenommenen pathologisch-anatomischen Sektionen. Russki Wratsch Bd. 6, Nr 39 u. 40. 1907. — *Skrjabin, K. J. u. R. Ed. Schulz:* Die von Trematoden hervorgebrachten Helminthoden der Leber. 1926. — Die Trematoden der menschlichen Leber. 1928. — *Sokolow:* Zur Leber von den Leberadenomen und den multiplen Adenomen der Gallengänge. Russ. Arch. Path. 1897. *Winogradow, K. N.:* Über eine neue Distomumspezies (Distomum sibiricum) in der menschlichen Leber. Arbeiten der Tomsker Naturforschergesellschaft Bd. 3, S. 138. 1892. — Zwei Fälle von sibirischem Distomum (D. sibiricum) in der menschlichen Leber, Bd. 3, S. 153. 1892. — Über Parasitenwürmer im menschlichen Körper. Nach den pathologisch-anatomischen Sektionsbefunden der Tomsker Universität, 1893.

Deutsch.

Askanazy, M.: Über Infektion des Menschen mit Distomum felineum in Ostpreußen und ihren Zusammenhang mit Leberkrebs. Zbl. Bakter. 28, 491 (1900). Verh. dtsch. path. Ges. 3, 72 (1900). — Die Ätiologie und Pathologie der Katzenleberkrankheit des Menschen. Dtsch. med. Wschr. 30, 689 (1904). Verh. Ver. wiss. Heilk. in Königsberg i. Pr. 3 (1904).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
[Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*.])

Tierische Ochronose und Porphyrie.

Von
R. Fikentscher.

(*Ein gegangen am 3. September 1930.*)

Über die Ochronose der Tiere sind in den letzten Jahrzehnten mehrere Arbeiten veröffentlicht worden. Die bei Schlachttieren beobachtete Erkrankung findet ihren Ausdruck in einer abnormen Färbung, vor allem des Skelets, bisweilen auch einzelner Organe, wie der Niere, der Leber und der Lymphknoten.

Ziemlich allgemein wird als feststehend angenommen, daß die *tierische Ochronose* mit der (von *Virchow* erstmals so bezeichneten) *menschlichen Ochronose* nichts anderes als den Namen gemeinsam hat. Namentlich in den gründlichen Arbeiten von *Poulsen*¹ und *Schmey*² wurde schon, vor etwa 20 Jahren, dargetan, daß sich die beiden Erkrankungen sowohl, anatomisch (in der Lokalisation der abnormen Pigmentierung) wie auch biologisch (in Herkunft und Beschaffenheit des Farbstoffes) ganz grundsätzlich unterscheiden. *Ingier*³ freilich, der um diese Zeit ebenfalls die beiden Erkrankungen verglich, schließt hinsichtlich der *Entstehung* des Farbstoffes und seiner *chemischen Natur* eine „*Parallele*“ zwischen Knochenochronose der Tiere und Knorpelochronose des Menschen nicht aus.

Aber auch bei jenen Forschern *, welche die Ansicht vertreten, daß es sich bei der Tiererkrankung um eine dem Chemismus des Blutfarbstoffs zugehörige Pigmentierung handle (während der bei der menschlichen Ochronose angetroffene Farbstoff wahrscheinlich den Melaninen nahestehe), herrscht über die Art dieses „*Blutpigments*“ keine Übereinstimmung. Die diffusen und körnigen Pigmente werden teilweise als Hämoglobinabkömmlinge, als Hämatin, Hämosiderin aufgefaßt und die in Frage stehenden Tiererkrankungen als Ausdruck eines chronischen Zerfalls roter Blutkörperchen gedeutet — weshalb *Schmey* den Namen „*Osteohämochromatose der Tiere*“ in Vorschlag bringt; dabei wird auch

* Es kann hier und im folgenden im Rahmen dieser Arbeit auf das einschlägige Schrifttum im einzelnen nicht eingegangen werden. Sie findet sich ausführlich in der *Borst-Königsdörfferschen Monographie*⁴ angegeben.

auf eine eventuelle Verwandtschaft mit der menschlichen Porphyrie hingewiesen. Von anderer Seite wird auch die mögliche Herkunft des Pigments aus dem Chlorophyll erörtert (aus dem ja, wie wir jetzt wissen, durch chemischen Abbau Porphyrin dargestellt werden kann). Teilweise aber wird im Schrifttum ausdrücklich das untersuchte Pigment geradezu als Porphyrin bezeichnet. Gleichwohl wird diese tierische Ochronose auch heute noch nicht eine „Tierporphyrie“ genannt. Es steht dem entgegen, daß eine Anzahl Forscher kein Porphyrin nachweisen konnten, trotzdem ihre Fälle daraufhin untersucht wurden. Vor allem aber erhoben sich Zweifel, ob das gefundene Porphyrin für die Frage der Herkunft und Natur des pathologischen Pigments zu verwerten sei. So schreibt namentlich *Ingier*: es sei „zu berücksichtigen, daß bei der Behandlung der pigmentierten Knochensubstanz mit Säuren und Alkalien nicht bloß der in dem Knochengewebe enthaltene Farbstoff in Lösung geht, sondern auch der Farbstoff aus den roten Blutkörperchen, die ja in großer Menge im Knochenmark und in den in den *Haversschen* Kanälen befindlichen Blutgefäßen enthalten sind, ausgelaugt wird, so daß die für das Hämatoporphyrin charakteristischen Absorptionsstreifen ebensogut von dem, aus den roten Blutkörperchen stammenden Farbstoff, wie aus dem aus der Knochensubstanz in Lösung gegangenen Pigment herühren können“. Und auch *Deseö*⁵ berücksichtigte wieder in seinem chemischen Beitrag zur „Osteohämochromatose der Tiere“ die Frage, ob das von ihm gefundene „Hämatoporphyrin“ nicht erst bei der Prozedur der Untersuchung künstlich aus dem Blutfarbstoff abgebaut sei (er konnte dies allerdings verneinen).

Jedenfalls weist die tierische Ochronose, wenn auch nicht auf die menschliche Ochronose, so doch auf gewisse *andere* Vorgänge in der menschlichen Pathologie hin: das häufig festgestellte Vorhandensein von eisenpositivem und eisennegativem Pigment bei Zeichen eines chronischen Zerfalls roter Blutkörperchen mit entsprechenden Regenerationsvorgängen im Knochenmark erinnert an Bilder wie die menschliche Hämosiderose und Hämochromatose; die ganz charakterische, starke Braun-Rotfärbung, hauptsächlich des Knochensystems, und ein Teil der chemischen Befunde, aber weisen immer wieder auf die menschliche Porphyrie, vor allem ihre angeborene Form, hin.

Vom ganzen Kapitel der Tierochronose verdient für die *medizinische Forschung* doch wohl die meiste Aufmerksamkeit diese mögliche Beziehung zur Porphyrie. Gerade in den letzten Jahren sind uns ja über Porphyrine durch *Hans Fischer* wertvolle Erkenntnisse gegeben worden. Und *Borst-Königsdörffer* haben mittels einer physiko-chemischen Methode, die eine Untersuchung am Gewebe selbst ermöglicht, neue Aufschlüsse auf diesem Gebiet erzielt.

Zur Untersuchung kamen in unserem Institut Organstücke eines Falles, den wir der Liebenswürdigkeit Herrn Geh.-R. *Nieberle's* (Veterinär-

Pathologisches Institut der Universität Leipzig) verdanken. Nach den Angaben handelt es sich um eine „sog. Tierochronose, d. h. wohl Porphyrie“. Die Präparate stammen von einem sonst normalen Schlachtrind, über dessen klinischen Befund nichts bekannt wurde. Mit dem Material nur einzelner Organteile eines einzelnen Falles können wir selbstverständlich nicht zu dem *ganzen* Krankheitsbild der „tierischen Ochronose“ Stellung nehmen. Aber gerade jene *fluoreszenzspektroskopische Untersuchung am Gewebsschnitt nach Borst-Königsdörffer*, die unseres Wissens bei dieser Erkrankung noch nicht ausgeführt wurde, vermochte in unserm Falle zu einem eindeutigen Ergebnis in der oben genannten wichtigen Frage, ob es sich hierbei um eine Porphyrie handle, zu führen.

Die Extraktion des hier in Frage kommenden pathologischen Farbstoffes unserer Präparate mit chemischen Methoden und die Identifizierung derselben auf spektrochemischem Wege wurde von *H. Fink* ausgeführt; das für uns Wesentliche seines Untersuchungsergebnisses wird auch in dieser Arbeit angeführt werden.

Makroskopischer Befund der Präparate.

Die uns überschickten Knochenstücke, von Wirbel und Rippe stammend, sind gleichmäßig dunkelbraunrot, mahagonifarben. Das Knochenmark bietet ein schwärzlich bräunliches Aussehen. (Ein beigelegtes Stück der Diaphyse eines langen Röhrenknochens erscheint in hellgelber, von einem normalen Tierknochen sich nicht unterscheidender Farbe, im Markkanal findet sich etwas gelbes Fettmark.) Das in Formalin bereits fixierte Nierenstück ist gleichmäßig dunkelbraun gefärbt, sowohl an der Oberfläche wie auf dem Schnitt. Nur gegen die Markpapillen zu wird das Parenchym etwas heller.

Histologische und histochemisch-physikalische Analyse dieser Organe.

Es sei gleich vorausgeschickt, daß sich der wesentlichste Befund aus der Untersuchung der Knochen ergab. Das Ergebnis der Nieren- und Knochenmarksanalyse sei nur in Kürze hier wiedergegeben.

Niere.

Histologische Untersuchung: Bei H.E.-Färbung erkennt man sowohl im Rinden- wie im Markbezirk in den Kanälchen ziemlich reichlich braunes, meist scholliges Pigment, wobei der Rindenbezirk, also die gewundenen Kanälchen, weit mehr Pigment aufweisen als die gestreckten. Bei stärkerer Vergrößerung erweist sich dieses als größtenteils intraepithelial gelegen, die Kerne der Epithelien, sowohl der gewundenen wie der geraden Kanälchen, sind dabei manchmal von Pigment überdeckt. Das Pigment selbst zeigt sich stellenweise in groben Klumpen, stellenweise auch feinkörnig oder staubartig, hat vorwiegend bräunlichgelbe Farbe, manchmal ist es tiefbraun bis schwärzlichbraun. Im Zwischengewebe und den *Bowman*-schen Kapseln läßt sich kein Pigment nachweisen. An den Gefäßen ist kein auffallender Befund zu erheben, sowohl die kleineren wie die größeren Gefäße sind reichlich blutgefüllt. Sonstige auffallende pathologische Veränderungen degenerativer oder entzündlicher Natur sind in der Niere nicht nachzuweisen.

Die *Eisenreaktion*, sowohl die Berliner Blau-Reaktion, wie die *Turnbull*-Färbung fällt in sämtlichen Schnitten der Niere negativ aus.

Untersuchung der Schnitte im ultravioletten Licht.

Untersuchung auf *primäre Fluorescenz* fiel negativ aus. (Die Niere war in Formalin fixiert uns zugeschickt worden, es konnten also nur formalinfixierte Schnitte untersucht werden.)

Histochemisch-physikalische Untersuchung im gewöhnlichen und ultravioletten Licht (= Untersuchung auf *Sekundärfluorescenz*): Mit den verschiedensten chemischen Lösungsmitteln, mit Äther, Chloroform, Pyridin, alkalischen Pufferlösungen, mit konzentrierter Salzsäure, verschiedenprozentigen wässerigen Salzsäurelösungen, mit sauren Pufferlösungen konnte eine deutliche Löslichkeit der Pigmente im Schnitt nicht gesehen werden. Ebenso ergab sich in keinem Fall irgendwelche Porphyrinfluorescenz oder ein fluorescenzspektroskopischer Befund.

Knochenmark.

Histologische Untersuchung: Das in dem langen Röhrenknochen befindliche Mark erweist sich auch mikroskopisch als Fettmark ohne jegliche Besonderheit.

Anders verhält es sich mit dem Mark von Wirbel und Rippe, welche beide mikroskopisch ein gleiches Bild bieten: Es findet sich im H.E.-Präparat vorwiegend blutbildendes Mark, auch etwas Fettmark. Man erkennt im blutbildenden Gewebe überall, teils gelbe, teils mehr gelb-braun-gründliche Schollen. Bei stärkerer Vergrößerung, insbesondere bei Ölimmersion, sieht man, wie dieses grobschollige Pigment von Phagocyten aufgenommen ist. Die Kerne der Phagocyten sind stellenweise an den Rand gedrückt, des öfters von Pigmentschollen überdeckt. Des Weiteren findet sich fein- und feinstkörniges Pigment in Retikuloendothelien, ganz ähnlich wie es *Borst* im Falle *Petry* beschrieben hat. Was *Borst-Königsdörffer* als ganz besonders wesentlich im Knochenmark ihres Falles gefunden hatten, nämlich, daß sich in den großen Freßzellen Erythroblasten aufgenommen finden, konnten wir in unserem Fall nicht sehen, allerdings war bei uns das Mark nicht mehr frisch und etwas verklumpt, so daß wir keine idealen histologischen Bilder erhalten konnten. Kernhaltige rote Blutkörperchen fanden sich sehr reichlich in unserem Bild.

Die *Berliner Blau*-Reaktion fällt stellenweise positiv aus. Doch bleiben zahlreiche Pigmentschollen ungefärbt. Wesentlich mehr Pigment färbt sich bei der *Turnbull*-Reaktion, insbesondere geben fast alle größeren Schollen positive Eisenreaktion. Das feinere verteilte Pigment aber ist zu größeren Teilen eisennegativ.

Untersuchung der Schnitte im ultravioletten Licht.

Untersuchung auf *primäre Fluorescenz* fiel auch hier, wie bei der Niere, negativ aus. Die *histochemisch-physikalische Untersuchung*, insbesondere die Untersuchung auf *Sekundärfluorescenz*, verlief in gleichem Maße wie bei der Niere negativ.

Knochenstücke (von Wirbel und Rippe).

Bei der Anfertigung von Präparaten der Ochronoseknochen (die uns in unfixiertem Zustand überschickt wurden) wurde selbstverständlich, wie auch bei der Schnittherstellung der andern Organe, darauf geachtet, eine Auflösung der färbenden Substanz zu vermeiden. Der großen Liebenswürdigkeit Herrn Geh. R. *Molliers* verdanken wir trocken

gefertigte, besonders schöne Knochenschliffe; auf diese Präparate hat also weder Wasser noch sonst ein chemisches Agens gewirkt.

Wirbel und Rippe zeigten dasselbe Untersuchungsergebnis.

Mikroskopisches Bild der Knochenschliffe:

Im gewöhnlichen Licht zeigt sich schon bei Hellfeldanordnung eine verschiedene Färbung der Lamellen. Blasse gelbliche Lamellenzüge, wie sie auch bei normalen menschlichen und tierischen ungefärbten Knochenschliffen erscheinen, wechseln hier in unserm Fall mit stärker und sogar stark braun gefärbten Teilen ab. Sowohl *Haverssche*- wie Schalt-Lamellen erscheinen gefärbt, bzw. ungefärbt. Einzelne Stellen sind besonders tief gefärbt. Manchmal scheint eine gewisse *Schichtung* zwischen ungefärbten und gefärbten Knochenabschnitten zu bestehen (wir wollen noch einmal später kurz darauf zurückkommen).

Noch eindrucksvoller ist der Befund im *Dunkelfeld*. Gerade hier wird man lebhaft an die Beschreibung und die Bilder von *Borst-Königsdörffer* erinnert, welche diese bei Petry-Knochenschliffen fanden, wenn freilich diese ungeheure Farbstärke in unserm Falle auch nicht erreicht wird. Auch in unserem Falle heben sich in „mahagonibraunem Glanz“ die stärker gefärbten Schichten im Dunkelfeld von den mehr blaßgelben ab. Periost und Endost erscheinen ebenfalls tief dunkelbraun, desgleichen auch die große Zahl von Knochenkörperchen im Bereich der tiefer gefärbten Teile. Ein körniges Pigment im Knochen selbst ist nirgends festzustellen. Auch im Periost, Endost und in den Knochenzellen lässt sich am Schliff nicht, wenigstens nicht mit Sicherheit, ein solches körniges Pigment finden.

Untersuchung im ultravioletten Licht.

Die Fluorescenzerscheinungen sind sehr schön. Die Farbtöne schwanken zwischen einem zarten Gelblich-Rosa und deutlichem karmoisinartigen Rot, entsprechend schwächerer bzw. stärkerer pathologischer Pigmentierung.

Beim Periost und Endost lässt sich eine Fluorescenzerscheinung mit Sicherheit nur stellenweise nachweisen. Auch die Wandung der Knochenkörperchen erscheint sehr schön und deutlich rot fluoreszierend (allerdings ist die Abgrenzung gegenüber den benachbarten fluoreszierenden Schichten oft schwer zu treffen).

Fluorescenzspektroskopisch ergibt sich nun deutlich am chemisch völlig unbeeinflußten Schliff auf den ersten Blick ein *Porphyrinspektrum*.

(= *Primärfluorescenzspektroskopischer Befund*):

Das Spektrum ist vierbandig. Wir bekamen folgende Werte in Wellenlängen:

bei etwa 692	670—647	632—614 622	596—575
schwaches Vorlicht	stärkere Auf- hellung im Rot	+++ = Höchstmaß der Helligkeit)	Gelbstreifen

Die Werte wurden selbstverständlich öfters gemessen und dabei verschiedene geeignete Filterkombinationen benutzt. (Wir konnten, während des Umbaues unseres Fluorescenzspektroskops, durch die

Liebenswürdigkeit Herrn Geh.-Rat *H. Fischers* auch den Apparat in der *Fischers* Technischen Hochschule München benützen).

Die mikroskopische und spektroskopische Untersuchung von *Vergleichsknochen* eines normalen Rindes (die Knochen entsprachen in Größe derjenigen unseres Ochronose-Knochens, so daß wir ungefähr gleichaltrige Tiere untersuchten) zeigte histologisch eben die gewöhnliche, weißgelbliche Färbung normaler Knochensubstanz im Schliff. Im ultravioletten Licht war keinerlei Fluoreszenz zu sehen. Auch ergab sich kein Fluoreszenzspektrogramm.

Bei der Untersuchung unserer Ochronoseknochen auf *Sekundärfluoreszenz* (d. h. Erzeugung einer Fluoreszenz durch chemische Herauslösung evtl. im Knochen vorhandener Porphyrine) hatten wir nur negative Ergebnisse, obwohl wir die verschiedensten Arten von hierfür in Betracht kommenden Stoffen versuchten. Das bei der Primärfluoreszenz einwandfrei gefundene Porphyrin scheint eben im Knochen sehr fest verankert zu sein.

Dies bestätigt auch die von *H. Fink* ausgeführte

chemische Untersuchung

des Knochens auf Porphyrine, die zugleich unsfern oben so einfach erhobenen Befund, daß es sich bei dem Farbstoff im Knochen um ein Porphyrin handelt, sichert und das Porphyrin auch wirklich als ein Uroporphyrin kennzeichnet. *H. Fink* konnte in den Knochen unseres Falles, sowohl in der Rippe wie im Wirbel, *Uroporphyrin* nach den Methoden von *Hans Fischer* nachweisen. Es erwies sich durch dreifachen spektrographischen Vergleich als übereinstimmend mit den aus Petry gewonnenen Uroporphyrinreinpräparaten. Und zwar wurden verglichen (durch Übereinanderprojizieren der Spektren) die Spektren:

1. von den Uroporphyrinestern in Chloroform,
2. in Chloroform nach dem Schütteln mit 25 %iger Salzsäure (nach *Schumm*),
3. endlich als Kupfersalze.

In der Niere und dem Knochenmark konnte *Fink* mit der *Fischerschen Eisessig-Äthermethode* weder im Säureextrakt noch in der eingedampften Restätherlösung einen Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines (ätherlöslichen) Porphyrins finden. Auch die Untersuchung auf ätherunlösliche Porphyrine verlief in beiden Organen negativ. Die Extrahierungsmethoden sind in der *Finkschen* Arbeit genau beschrieben.

Wir haben also in den von uns untersuchten Organen in *Knochenmark* und *Niere* körnige Pigmente gefunden. Die Eisenreaktion dieser Farbstoffe fiel in der Niere negativ, im Knochenmark teilweise positiv aus; die fluoreszenzspektroskopische Untersuchung zeigte negative Ergebnisse. In *Knochenschliffen* von Rippe und Wirbel fanden wir eine diffuse, zum Teil schichtweise ausgeprägte Braunrotfärbung der Lamellensysteme.

In der histologisch-spektroskopischen Untersuchung auf Primärfluoreszenz erwies sich der diffus gelöste Farbstoff sicher als ein *Porphyrin*. Die von *H. Fink* angestellte spektroskopische Untersuchung des extrahierten Farbstoffes ergab die Übereinstimmung mit dem *Uroporphyrin* *Petry*.

Auch im Schrifttum finden wir in den meisten Fällen, daß der bei Ochronose auftretende Farbstoff in verschiedenerlei Formen vorkommt, als diffuses und körniges Pigment, und letzteres wieder mit eisenpositiver und eisennegativer Reaktion. Fast immer wird berichtet, daß in der *Knochengrundsubstanz* die Verfärbung in *diffuser* Verteilung, morphologisch nicht faßbar, erscheint. Verschiedentlich wird der Knochenfarbstoff chemisch-spektroskopisch (teils in Absorptions-, teils in Fluorescenzspektren des extrahierten Farbstoffes — nicht am Schnitt!) als *Porphyrin* erkannt und fast immer dabei als „*Hämatoporphyrin*“ bezeichnet, so auch wieder in der neueren Arbeit von *Deseö*.

Gerade die ersten Arbeiten über Tierochronose beschäftigten sich mit dem auffallenden Befund, daß am Skeletsystem immer nur ganz ausschließlich die Knochen, niemals andere Teile erkrankten. Entgegen der Auffassung von *Ingier*, es gäbe keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Knochensystem von Menschen und Tieren eine besondere Affinität zu einem „*Blutpigment*“ besitze, stellt schon *Schmey* fest, daß die Knochengrundsubstanz unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eine auffallende Neigung hat, Komplexe, die chemisch dem Blutfarbstoff verwandt sind, an sich zu ziehen und er weist in diesem Zusammenhang auch auf die *Porphyrine* hin. Durch luminiscenzspektroskopische Untersuchungen *Derriens* und *Turchinis*⁶ wissen wir nun, daß *Porphyrin* im Skelet *wachsender* Säugetiere als physiologische Erscheinung (wie es *Schmey* schon behauptet hat) angetroffen wird. (Der eventuelle Einwand, es handle sich in unserm Fall vielleicht um eine solche „*physiologische*“ *Porphyrie*, konnte durch den Vergleich mit gleichgroßen, von einem ausgewachsenen Rind stammenden Knochen, in welchem wir kein *Porphyrin* nachweisen konnten, ausgeschlossen werden. Siehe S. 736.) *E. Fränkel*⁷ konnte experimentell durch *Porphyrineinspritzungen* bei wachsenden Tieren Rotfärbung der Knochen erzielen. Nach den Ergebnissen dieser Forscher ist nicht von der Hand zu weisen, daß das *Porphyrin* vielleicht eine (aktive oder passive) Rolle bei der Knochenneubildung zeigt; daraufhin deutet auch *Schmorl*⁸ in seiner Arbeit, in der er die Frage der *Porphyrineinlagerung* in verkalkten alten und kalklos apponierten jungen Knochenabschnitten untersucht.

Was die Art des in den Knochen auftretenden *Porphyrins* betrifft, so konnte *E. Fränkel* die Knochenfärbung mit einem Einspritzungsgemisch von *Uro-* und *Koproporphyrin* aus *Petry*-Harn erzielen. *Königsdörffer* stellte in Fortsetzung der Versuche *Hans Fischers* Einspritzungen mit Lösungen isolierter *Porphyrine*, natürlicher und künstlicher, an;

die Knochenfärbung gelang aber nur mit Uroporphyrin. *Hammer*⁹ konnte nun neuerdings doch eine solche auch mit Hämatoporphyrin an verschiedenerlei (jungen) Tieren erzielen. Der zeitliche Zusammenhang, in welcher die Einspritzungen erfolgten und deren Häufigkeit scheinen dabei eine Rolle zu spielen.

Diese Einspritzungsversuche können vielleicht auch in einer anderen Frage eine Erklärung bringen, ob nämlich die, u. a. von *Deseö* erwähnte und auch bei uns angedeutete, *Schichtung* von gefärbten und ungefärbten Knochenabschnitten durch schubweise erfolgende, nicht ununterbrochene Porphyrineinlagerung zu erklären ist. *Hammer* hat diese Frage zuletzt (wie früher schon *E. Fränkel* und *Borst-Königsdörffer*) experimentell untersucht und bejahen können. Er kam auch zu dem Ergebnis, daß das in Knochen und Zähnen abgelagerte Porphyrin durch Wiederabbau aus den Geweben schwinden kann und nicht nur durch Überlagerung von neugebildeten porphyrinfreien Knochenschichten dem Auge verdeckt wird.

In den von uns untersuchten anderen Präparaten weisen die Knochenmarksbilder auf Zerfallsorgänge roter Blutkörperchen hin. Wie schon eingangs angeführt, können diese Befunde von Organstücken eines einzigen Falles nicht zu weiteren Schlüssen für das Gesamtbild der Tiereochronose herangezogen werden.

Wir möchten *zusammenfassend* aus den Untersuchungen hervorheben:

1. Durch die unseres Wissens erstmals bei der sog. Ochronose der Schlachttiere angewandte fluoreszenzspektroskopische Untersuchung am histologischen Präparat konnten wir den *Porphyrinnachweis in den Geweben selbst*, hier in Knochen eines Rindes, erbringen. (Die entsprechende Untersuchung an Vergleichsknochen eines normalen Rindes verlief negativ.)

2. Gerade durch diese Methode werden die eingangs angeführten Einwände, daß erst bei der chemischen Untersuchung durch Abbau aus dem Blutfarbstoff evtl. das Porphyrin entstehen könne, hinfällig. Die spektroskopisch als Porphyrin analysierte Fluoreszenz (eine Primärfluoreszenz) des diffus verteilten, morphologisch nicht faßbaren, braunroten Farbstoffes ergab sich am chemisch völlig unbeeinflußten Knochenschliff.

3. Die chemische Verarbeitung des Knochens auf Porphyrin und die spektrochemische Untersuchung des extrahierten Farbstoffes durch *H. Fink* (die an anderer Stelle ausführlicher veröffentlicht wird¹⁰) bestätigte den Porphyrinbefund und konnte das Porphyrin als Uroporphyrin genau bestimmen.

4. Die Untersuchung zeigt, daß die bei Ochronose, resp. Osteohämochromatose der Schlachttiere gefundenen Veränderungen, zumindest in einem Teil der Fälle, auf Porphyrin beruhen.

Wir sind Priv.-Doz. *H. Fink* zu Dank verpflichtet für seine Ratschläge bei der technischen Ausführung der Arbeit.

Schrifttum.

¹ *Poulsen, V.*: Über Ochronose bei Menschen und Tieren. Zieglers Beitr. **48** (1910). — ² *Schmey, M.*: Über Ochronose bei Mensch und Tier. Frankf. Z. Path. **12** (1913). — ³ *Ingier, A.*: Über Ochronose bei Tieren. Zieglers Beitr. **51** (1911). — ⁴ *Borst, M.* u. *Königsdörffer, H.*: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig: S. Hirzel 1929. — ⁵ *Deseö, D. v.*: Beitr. z. Chemie der Osteohämochromatose der Tiere. Biochem. Z. **149** (1924). — ⁶ *Derrien, E.* u. *Derrien, E.* u. *J. Turchini*: Mehrfache Arbeiten, Literaturangaben in *Borst-Königsdörffer* (s. o.). — ⁷ *Fränkel, E.*: Experimentelles über Hämatoporphyrin. Virchows Arch. **248** (1924). — ⁸ *Schmorl, G.*: Über abnorme Färbungen der Knochensubstanz. Virchows Arch. **275** (1929). — ⁹ *Hammer, H.*: Zur exper. Hämatoporphyrrose der Knochen. Virchows Arch. **277** (1930). — ¹⁰ *Fink, H.*: Erscheint demnächst in *Hoppe-Seyler: Z. physik. Chem.*

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Staatsuniversität in Saratow.
U. d. S. S. R. [Vorstand: Prof. S. Monogenow].)

Zur Frage der Entstehungs- und Bildungsweise angeborener Verengungen und Verschlüsse im Magendarmschlauch.

Von

Dr. Alexis Antonow.

Assistent am Institut.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 20. Mai 1930.*)

Eine der verwickelsten und anziehendsten Fragen sowohl in der Pathologie, als auch in der Embryologie ist diejenige von den Ursachen und dem Entwicklungsmechanismus der Verengungen und Verschlüsse des Magendarmschlauches. Die Schwierigkeit bei der Lösung der vorliegenden Frage ist leicht verständlich. Jedesmal wird diesem oder jenem Forscher überlassen, die verwickelte Frage zu beantworten: auf Grund des vorhandenen makro- oder mikroskopischen Bildes über Entstehung, Bildungszeit und Entwicklungsgang der Verengung oder Verschlusses in dem einen oder anderen Abschnitt des Darmschlauches zu urteilen.

Die Schwierigkeit wird noch dadurch vergrößert, daß man hier mit von Neugeborenen stammendem Material zu tun hat, d. h. der pathologische Vorgang selbst, der eine Verengung oder einen Verschluß nach sich zieht, in die frühesten Entwicklungszeiten der Menschenfrucht (des Embryos), mit deren Entwicklungsgang unter diesen pathologischen Verhältnissen man zu rechnen hat, verlegt wird, mit anderen Worten: bei der Beurteilung der Ursachen der Magendarmschlauchverengungen und Verschlüsse ist es notwendig, stets im Auge zu behalten, daß die vorhandenen krankhaften Vorgänge rückschlagend zu betrachten seien, d. h. man soll sich in Gedanken in verschiedene Entwicklungsstufen des Darmschlauchs versetzen und sich die Frage stellen: „Was war aber an Stelle des Verschlusses oder der Verengung vor 2, 4, 6 usw. Monaten?“ Es sei nun hinzugefügt, daß die Entzündungs-, Regenerations-, Organisationserscheinungen usw. in dem embryonalen Gewebe vielleicht anders als in den Geweben eines erwachsenen Körpers verlaufen und daß dank diesem Umstande sich irgendwelche andere morphologische Zeichen

finden, die sich von den unterscheiden, welche wir in dem erwachsenen Körper beobachten und welche deshalb einige Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Ursachen und des Entwicklungsganges der in Frage kommenden Verengungen und Verschlüsse mitbringen.

Es ist möglich, daß die Deutung dieses oder jenes Falles infolgedessen erschwert wird, da wir uns den Verlauf des einen oder anderen pathologischen Vorganges in der Art und Erscheinung, wie wir ihn bei einem erwachsenen Menschen beobachten, vorstellen.

Es handelt sich um einen Fall, der in dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Saratow beobachtet wurde. Es kam eine Leiche eines neugeborenen Knaben P. zur Sektion, geboren am 18. 3. 29 um 11 Uhr nachmittags und gestorben in der Entbindungsanstalt am 29. 3. 29 um 3 Uhr 15 Minuten nachts. Hier sei aus dem Leichenbefundbericht das wichtigste kurz angeführt: Nr. 84/2178 vom 21. 3. 29. Obduzent Dr. A. Antonow.

Leiche eines neugeborenen Knaben von normalem Körperbau und mittlerer Ernährung. Gewicht: 3120,0 g, Länge: 52 cm; Umfang der Brust: 34 cm; Umfang des Kopfes: 37 cm.

In der Bauchhöhle enge, stark gewundene Darmschlingen in der Blinddarmgegend. Aufsteigender, querer und absteigender Teil des Dickdarmes nicht auffindbar. Gekröse dieser engen Därme verkürzt, Blutgefäße hier stark gefüllt. Dicke dieser Därme in ganzer Ausdehnung von Blind- bis zum Mastdarm verringert, nur bleistift-dick. Sie fühlen sich etwas derb an. Oberfläche überall gleichmäßig glatt, es fehlen die dem Dickdarm eigenen Wölbungen (Haustra), sowie auch die Längsmuskelstreifen (Taeniae longitudinales). Blinddarm etwas ausgedehnt, schlaff, Wurmfortsatz an der Hinterfläche des Blinddarmes gelegen. Krummdarm 7 cm vom Blinddarm entfernt, verengt, der oberhalb gelegene Dünndarmabschnitt o. B. Länge des Dünndarmes mit dem Zwölffingerdarm 2,11 m. Umfang an verschiedenen Stellen 4,5–5,5 cm, Länge des Blinddarmes 5,5 cm; Umfang 8,5 cm. Länge des Dickdarms etwa 47 cm, Umfang 1,5 cm. Gekröselymphknoten und die hinter dem Bauchfell befindlichen o. B. Beim Sondieren des ganzen Darmrohres vom Mastdarm aus geht die Sonde ungehindert bis zum Blinddarm, vom Zwölffingerdarm an geht sie mit Widerstand, im ileocöalen Teile an der Verengungsstelle nur sehr mühsam durch; in der Blinddarmhöhle geht sie nicht weiter. Beim Sondieren des Darmrohres vom Mastdarm aus geht die Sonde ungehindert bis zum Blinddarm, wo sie sich auch an das Blindende der Darmröhre stemmt.

Dieses von außen scharf umschriebene Blindende, mit bloßem Auge gut sichtbar, liegt fest und unbeweglich der vorderen Oberfläche des gedehnten Blinddarmes an, an der hinteren Fläche bildet es eine tiefe, von erweiterten Blutgefäßen

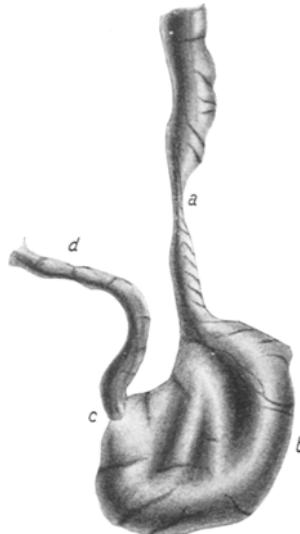


Abb. 1. a Verengung des Grimm-darmes, b Erweiterung des Blind-darmes, c Verschlußstelle bei Abgang des aufsteigenden Dick-darmes, d Aufsteigender Dickdarm.

eingenommene Furche. Schleimhaut des Zwölffingerdarmes gallig gefärbt, die des Leer- und Grimmdarmes dunkelgrün. Blinddarmhöhle mit einer flüssigen grünlichbraunen Masse gefüllt. Schleimhaut von schmutziggrünlicher Farbe. Vom Blinddarm aus gelangt man nicht in den Anfangsteil des Dickdarmes. Die in die Höhle des aufsteigenden Dickdarms führende Öffnung ist nicht zu entdecken. Darmschläuchlichtung anfangs leer; je mehr man sich dem Blinddarm nähert, um so mehr treten dichte Massen auf, welche die Farbe der Schleimhaut besitzen und fast durchweg die Darmlichtung ausfüllen. Einige Zentimeter vor dem Blinddarm verschwinden diese Ausfüllungen. Schleimhaut des blinden Endes, wo die Schere nicht weiter kommt, ist von blaßrosiger Farbe.

Anatomische Diagnose.

Foramen ovale apertum. Stenosis congenita intestini ilei circumscripta. Atresia congenita partis ascendens colonis in regione coeci.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde die Verschlußstelle mit den zu- und abführenden Darmabschnitten genommen und in sagittaler Richtung in Reihenschnitte zerlegt. Dann wurde eine Verengungsstelle, Bezirke von dem Dünndarmblindende und dem Dickdarm, Gekrösesymphknoten und Stückchen von der Bauchspeicheldrüse untersucht. Gefärbt wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-eosin, mit Thionin und nach der Methode v. Gieson. Die Eisenreaktion wurde nach Perls ausgeführt.

An der Verschlußstelle ergibt sich folgendes Bild. Im peripheren Verschlußabschnitt ist das Darmrohr unterbrochen, wodurch zwei zueinander nahe gelegene Blindenden gebildet werden. Die Unterbrechungsstelle ist vom lockeren, zellreichen Bindegewebe eingenommen, in dem zahlreiche größere und feinere meist querdurchschnittene Blutgefäße und kleine Gruppen von Fettzellen liegen. Blutgefäße mit dünner Muskelhaut, weit, stark mit roten Blutzellen gefüllt. Das Endothel größerer Blutgefäße abgestoßen, einzeln oder in Bündeln zwischen den roten Blutkörperchen liegend. Das lockere Bindegewebe geht allmählich in die die beiden Darmabschnitte, Blinddarm und aufsteigenden Dickdarm von außen überziehende Serosa über. Diese ist reich an Zellen und Blutgefäßen. In der stark erweiterten Blinddarmserosa sind außerdem große Blutungsherde vorhanden, die an manchen Stellen seine ganze Dicke einnehmen; an einigen Stellen auch kleine scharf umschriebene Anhäufungen feiner Rundzellen.

Die äußere Blinddarmmuskelhaut besteht anfangs aus beiden Schichten, je mehr man sich der Verschlußstelle nähert, um so mehr verschwindet zuerst die Ringschicht, die sich nach und nach in den Bindegewebsfasern verliert, dann auch die Längsschicht, die fast bis zum Grunde des Blindendes des Blinddarmes verläuft, wo sie auch allmählich durch Bindegewebe ersetzt wird.

Auf einer beträchtlichen Strecke sind die Umrisse der Längsmuskelschicht, die Kerne nicht sichtbar, der Abschnitt also nekrotisch. Die entfernt liegende Unterschleimhaut des Blinddarms besteht aus nekrotischem Bindegewebe zwischen dessen Fasern einzeln oder in Haufen viele Blutzellen liegen; in ihr liegen auch längs- und quergeschnittene, stark erweiterte und mit roten Blutzellen ausgefüllte Blutgefäße. Die weiter gelegene *Muscularis mucosae*, ebenfalls nekrotisch, bildet einen ziemlich breiten, aus dünnen, wellig angeordneten, mehr an Bindegewebe als an Muskelfasern erinnernden Fasern bestehenden kernlosen Streifen. Unter diesen Fasern und mehr nach außen davon polymorphekerne Leukocyten sichtbar. Auch die Schleimhautzotten nekrotisch und mit Eosin blaßrot gefärbt. Bei Beobachtung mit Immersion, sieht man hier teils in, teils zwischen den Zotten zahlreiche rote Blutzellen und grobe Zellen, deren Protoplasma aus großen runden Körnern besteht, inmitten deren sich ein runder, körnerfreier Bezirk befindet und einem nekrotisierten Kerne entspricht. Sie erinnern an die Mastzellen des Bindegewebes. Im Zottengewebe, dazwischen und in der Tiefe des Schleimhaut-

gerüstes liegen Gruppen von sich gut färbenden, dicken, groben Stäbchen. Die oberflächlich gelegenen sind schwarz gefärbt, wahrscheinlich durch die Gallenimprägnierung. Diejenigen, welche in den Zotten oder zwischen ihnen tiefer liegen, werden blaßblau in blaßrosa übergehend gefärbt. Letztere befinden sich im nekrotischen Zustande. Epithel der Zotten und der *Lieberkühnschen* Drüsen fehlt.

Die äußere Schicht des Blindendes des aufsteigenden Dickdarms geht parallel der serösen Haut bis zur Verschlußstelle, wo sie in das oben beschriebene lockere Bindegewebe versinkt, welches die Blindenden trennt, verläuft darin ununterbrochen und kommt an der gegenüberliegenden Seite desselben Darmabschnittes zum Vorschein. Die Unterschleimhaut besteht aus dichtem faserigem Bindegewebe, dessen Zellen runde oder rundliche Kerne haben. Die in dieser Schicht gelegenen Blutgefäße sind teils mit Blut gefüllt, teils leer, weniger gedehnt als die im Blinddarm. Die *Muscularis mucosae* bildet einen ununterbrochenen schmalen

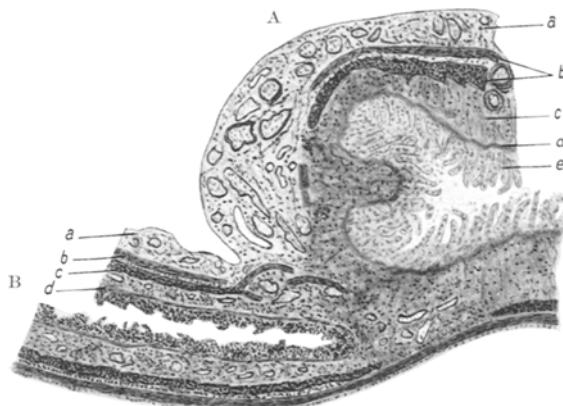


Abb. 2. Längsschnitt des Dickdarmes durch die Verschlußstelle (halbschematisch).
A *Blinddarm*. a Serosaschicht, b äußere Muskelschicht, c Unterschleimhaut, d *Muscularis mucosae*, e Zotten. B *Aufsteigender Dickdarm*. a Serosaschicht, b äußere Muskelschicht, c Ringmuskelschicht, d *Muscularis mucosae*.

Streifen. Schleimhautgerüst besteht aus zellreichem Bindegewebe; zottenähnliche unregelmäßig gebildete Ausläufer nur an einigen Stellen sichtbar. *Lieberkühnsche* Drüsen fehlen. An weiteren Schnitten, die sich der mittleren Verschlußlängslinie nähern und genau darüber verlaufen, wird das Nichtzusammenfallen der Längsachsen an den Verschlußstellen und ihre Annäherung aneinander beobachtet.

Das Blindende des aufsteigenden Dickdarms liegt nach vorne von der Längsachse des Blinddarmes, so daß an der hinteren Fläche zwischen ihnen sich ein spitzer Winkel bildet, der hier durch die lockere Serosa mit den stark erweiterten, oben beschriebenen großen Blutgefäßen ausgefüllt ist. An diesen Schnitten sind die Lichtungen der beiden Blindenden voneinander nur durch die Schleimhäute und durch eine feine zartumschriebene Schicht lockeren blutgefäße reichen Bindegewebes getrennt, die ihrer Dicke nach zweien zusammengelegten submucösen Häuten der beiden Darmblindenden gleich ist. In dieser Zwischenschicht liegen an einigen Stellen, meistens um die Gefäße herum, manchmal aber an den Gewebspalten Anhäufungen von Rundzellen. In dieser Schnittfläche verläuft ununterbrochen von seiten der vorderen Oberfläche eine äußere Längsmuskelschicht. Die Ringmuskelschicht verjüngt sich zuerst, zerrißt aber an der Verschlußstelle und fehlt auf einer großen Strecke in der Blinddarmwand. Diese Lücke ist mit

Bindegewebe und Gefäßen ausgefüllt. An der entgegengesetzten Seite wird die Längsmuskelschicht an der Verschlußstelle unterbrochen. Dieser liegt von außen an und tritt durch die Tiefe des verschlossenen Bezirkes lockeres Bindegewebe mit groben erweiterten Gefäßen, das an den ersten Schnitten die Blinddarmenden voneinander trennt, an den nachfolgenden Schnitten aber sich von der Hinterfläche aus verteilt, in dem es ein sehr lockeres und verbreitetes Darmgekröse darstellt. Die Ringschicht der beiden Abschnitte fehlt an der Verschlußstelle auf einer beträchtlichen Ausdehnung, besonders an der Blinddarmwand. Schleimhaut und Unterschleimhaut des Blinddarms sind hier nekrotisch und mit einer Masse von roten Blutkörperchen durchsetzt.

An den nach *v. Gieson* gefärbten Schnitten, in der Unterschicht sieht man überall eine Bindegewebswucherung, die die nekrotisierte Blinddarmschleimhaut organisiert, in die Zotten hineinwächst und an einigen Stellen fast ihre Spitzen erreicht. Unterschleimhaut des aufsteigenden Dickdarms besteht auch hier aus dichtem faserigen Gewebe. Im Schleimhautgerüst kommen an verschiedenen Stellen Anhäufungen von Rundzellen vor. Epithel fehlt teilweise.

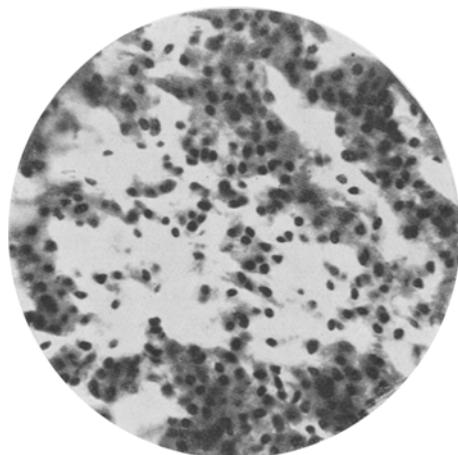


Abb. 3. Zelliger Verschluß der Lichtung des Dickdarmes. Homog.-Immers. Apochrom. 2 mm.
Projekt. Okular Nr. 4.

der Blinddarmwand aus unterem Abschnitt unterscheidet sich wenig von demjenigen der Verschlußstelle. Serosa verdickt, reich an erweiterten Gefäßen, die beiden Schichten des äußeren Muskels sind hier erhalten, ferner folgt die Unterschleimhaut, innere Muskelschicht und Schleimhaut, die mit den Bindegewebssträngen durchsetzt ist, zwischen deren Fasern sich die mit Blut angefüllten Gefäße befinden; die oberen Abschnitte der dicht aneinander gelegenen Zotten nekrotisiert; darin und dazwischen Blutzellen sichtbar, Epithel fehlt.

An der Verschlußstelle sieht man zuerst eine etwas verdickte Haut mit erweiterten Gefäßen, ferner folgt eine normale äußere Muskellage, hinterher die Unterschleimhaut mit sehr erweiterten Blutadern und schließlich die aus längsverlaufenden Muskelfasern bestehende innere Muskelschicht. An der Verengungsstelle selbst gibt die *Muscularis mucosae* beiderseits — eine Reihe von unregelmäßigen, in die Darmlichtung hineinragenden und mit der Schleimhaut mit Zotten überdeckten Vorwölbungen. Oberhalb der Verengung zeigt Dünndarm Blutstauungerscheinungen in allen Schichten, besonders aber in der Serosa und zwar an der Stelle, wo das Gekröße sich dem Darm ansetzte.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Querschnitte aus dem unterhalb des Verschlusses gelegenen Dickdarms aus jenen Bezirken, wo die Darmhöhle

mit einer rosiggrauen fetzenartigen, ziemlich derben Masse ausgefüllt war, erscheint Serosa überall gleichmäßig dünn, außer der Abgangsstelle des aus lockerem Bindegewebe bestehenden Gekröses, worin Fettzellen liegen und sich vorwiegend dünnwandige, erweiterte und blutgefüllte Blutadern hinziehen. Einzige Arterie aber mit gut ausgesprochener Muskelschicht befindet sich in zusammengefallenem Zustande bis zum völligen Verschlusse durch die sich berührenden Flächen der Gefäßlichtung. Äußere Muskelschicht, Unterschleimhaut und Schleimhaut normal, nur daß in der Unterschleimhaut mäßig erweiterte Blutgefäße verlaufen. Schleimhautgerüst reich an Zellen, unter denen an der Grenze innerer Muskelschicht die flachen *Lieberkühnschen* Drüsen liegen, die einen zusammengefallen, die anderen weit. Die freie Schleimhautfläche am Dickdarm fehlt, da ihr Epithel allmählich in die das Darmlumen dicht ausfüllende Epithelzellenmasse übergeht.

Inmitten dieser die Lichtung verschließenden Masse gibt es solche Stellen, wo Zerfall dieses Epithels stattfindet. Hier beobachtet man Bilder von Karyorrhexis, Karyolysis und Pyknose und Auflösung des Zelleibs. In diesem Fall liegen zwischen den Epithelzellen verschieden große zellfreie Höhlen und Gänge. Wie es scheint, geschieht auf diese Weise die allmähliche Zerstörung der epithelialen Verschlüsse im Lumen des Darmschlauches. Im unteren Dickdarmabschnitte hat diese Aufsaugung schon stattgefunden, da das Lumen durchgängig ist. Epithelmassen aber nur an einigen Stellen vorhanden, indem sie der Schleimhaut dicht anliegen. *Lieberkühnsche* Drüsen (in diesem Bezirke) besser entwickelt. Blutgefäße der Unterschleimhaut und des Gekröses stark ausgedehnt und mit Blut gefüllt. Gekröselymphknoten: starke Erweiterung und Blutüberfüllung in Rinde und Mark. Knötchen nur an den Rändern deutlich. Kein Eisenpigment, Bauchspeicheldrüse o. B.

Wir haben es also mit einem Verschluß des aufsteigenden Dickdarms an Stelle seines Abgangs vom Blinddarm und mit einer Verengung des Ileums 7 cm vor seiner Einmündung in den Dickdarm zu tun.

Das Charakteristische in dem mikroskopischen Bilde des Verschlusses ist die ziemlich nahe Berührung der beiden Blindenden, die mit der hinteren Darmfläche einen scharfen Winkel bilden, der durch das Gekrösegewebe mit stark erweiterten Blutgefäßen, die fast den zentralen Verschlußbezirk erreichen, ausgefüllt ist. In diesem Winkel fehlt die äußere Muskelschicht, Unterschleimhaut, *Muscularis mucosae*, Schleimhaut, an der entgegengesetzten Seite fehlen aber auch alle Darmwandschichten, außer der äußeren Muskelschicht die ununterbrochen durch die Verschlußstelle zieht. Blinddarmwand im Verlaufe des Epithels nekrotisiert und mit Blut vollgestopft. In allen Teilen des Dünnd- und Dickdarms Spuren starker venöser Blutstauung. An der Stelle der Verengung jedoch eine unregelmäßige Anordnung der inneren Muskelschicht. Das sind die Hauptbefunde, auf deren Grund die Frage der Entstehungsursache des Verschlusses, der Dynamik ihrer Entwicklung und der Bildungszeit, d. h. der Feststellung der teratogenetischen Terminationsperiode, inwieweit es möglich ist, zu entscheiden ist.

Bekanntlich sind viele verschiedene Theorien zur Erklärung der Verschluß- und Verengungsentstehung ausgesprochen, die in mechanische, entzündliche, entwicklungsgeschichtliche und vasculäre (unregelmäßige Anordnung der Blutgefäße) eingeteilt werden.

Als mechanische, zur Verschlußbildung führende Ursachen können gelten: die fetale Darmdrehung um die Mesenterialachse, wie es *Rokitansky, Kättner* (nach *Tobbeck*) vorgeschlagen haben, die im Falle der sehr frühzeitig einsetzenden Peristaltik stattfindet und zur Darmwand-einklemmung mit allen ihren Folgen führt, und die Darminvagination, die von *Braun, Karpa* und *Chiari* (nach *Tobbeck*) beschrieben ist, wo ein Bild der Einstülpung eines Darmabschnittes in den anderen mit Nekrosenbildung der Darmwand und dem nachfolgenden Abheilungsvorgang vorhanden ist. Für diese Theorie läßt man auch starke Darmperistaltik, die noch während des intrauterinen Lebens des Embryos begonnen hat, zu. Den Druck auf die Darmschlingen der vergrößerten Leber auf das Pankreasköpfchen hält man für eine Ursache der Verschluß- und Verengungsbildung des Magenschlauches (*Serr, Heß* u. a.).

Die Theorien, die die Entstehung der Darmschlauchverschlüsse auf entzündliche Vorgänge zurückführen, beruhen hauptsächlich auf der Annahme einer fetalen Enteritis (*Marckwald, Thorel, Fanconi*) (angef. nach *Tobbeck*) und der fetalen Bauchfellentzündung (*Fiedler, Theremin, Anders*). Die Anhänger der fetalen Bauchfellentzündung nehmen an, daß der Entzündungsvorgang des Bauchfelles auf das Gedärm übergeht, das an der Stelle seiner Entzündung hierauf einen Verschluß oder Verengung erleidet. Die Anhänger der fetalen Enteritis, wie *Fanconi*, schließen aus dem Vorhandensein der Rundzelleneinlagerungen und aus der Kalkablagerung, daß die Ursache des Verschlusses in Schleimhautentzündung mit nachfolgender Vernarbung bestehe. Man vermutet auch, daß Verschlüsse infolge einer Verwachsung der abnorm hohen Kerkingsfalten, an deren Oberfläche die Entzündung stattfindet (*Wyß* und *Hammer*), entstehen können.

Schließlich sehen die meisten Untersucher die Verschlußursache in irgendwelcher Störung des Ganges der embryonalen Entwicklung im allgemeinen und im Darmschlauch im einzelnen. *Tandler* (angef. nach *Tobbeck*) am Zwölffingerdarm, *Kreuter* an der Speiseröhre und am Enddarm haben Epithelvermehrung bis zum völligen Verschluß der Darmlichtung festgestellt und zugelassen, daß unter dem Einfluß irgendwelcher Ursachen eine physiologische Auflösung dieses Epithelverschlusses nicht erfolge und auf Grund dieser abweichenden Darmentwicklung sich ein Verschluß bilde. Durch den abweichenden Verlauf der embryonalen Entwicklung erklärt man sich die Verschluß- und Verengungsentstehung des Darmschlauches an bevorzugten Stellen, von denen ich erstens auf den Zwölffingerdarm hinweise, infolge der Ausführungsgänge der Leber und der Bauchspeicheldrüse, die dahin abnorm einwachsen können, zweitens auf den Grimmdarm, in dessen Bezirke Verschluß mit Ductus omphalomesentericus embryonal verbunden ist und endlich auf die Ileocöcalklappe und auf den Mastdarm, der einen verwickelten Abspaltungsvorgang von der Kloake durchmacht.

O. Wyß hat noch eine abnorme Gefäßabzweigung von der Art. duodenalis superior in seinem Fall angeschuldigt, infolgedessen erhält der entsprechende Darmabschnitt keine genügende Blutmenge, bleibt halbentwickelt und geht schließlich in einem Verschluß über.

Anders hat auch einen Fall beschrieben, wo Verschluß des Grimmdarms durch die persistierende Art. omphalomesenterica hervorgerufen wurde, die noch eine Unterbrechung an der entsprechenden Stelle des Grimmdarmes und eine strangartige 1 cm lange Verschlußbildung bedingt hatte.

Wir beabsichtigen nicht auf die aufgezählten Theorien kritisch einzugehen, wie es öfters die vorangehenden Untersucher *Kuliga, Kreuter, Ciekanowski* und *Glinski, Forssner, Fanconi*, in der letzten Zeit auch *Tobbeck* getan haben. Wir möchten nur diejenigen Theorien beurteilen, die, wie es uns scheint, auf unseren Fall angewandt werden können und unter deren Gesichtspunkt man unseren Fall verstehen und erklären kann, und endlich bei denjenigen unter ihnen verweilen, die sich am meisten der Wahrheit anzunähern scheinen. Hierher gehört: Darmschlauchdrehung um die Gekröseachse, fetale Enteritis, epitheliale Verschlüsse sowie abweichende Anordnung und Verlauf der den Darm versorgenden Gefäße.

Im Hinblick darauf, daß in unserem Falle eine außerordentlich starke Blutkreislaufsstörung vorhanden ist, sowohl an der Verschlußstelle selbst, als auch im ganzen Darmschlauch, drängt sich von selbst die Frage auf, ob nicht während der embryonalen Darmentwicklung eine abnorme Bildung und Verteilung der Blutgefäße an der Darmwand und dem anliegenden Gekröse an der Stelle des künftigen Verschlusses stattgefunden habe. Gefäßknäuel darstellende Blutadern ziehen sich an einzelnen Stellen durch die ganze Darmwanddicke und bei der gleichzeitigen Bildung der durch den erschwerten Blutabfluß ins Gekrösevenensystem hervorgerufenen Venenstauung, könnten diese ihrerseits in den frühen Zeiten des Darmschlauchwachstums einen Schwund seiner Wände verursachen, die einen Verschluß der entsprechenden Stelle nach sich zieht. Für diese Annahme spricht die tiefe Lage der erweiterten Blutgefäße an der Verschlußstelle, die die Blindenden trennen.

Außerdem widerspricht unser Fall dem einzigen wichtigen Einwand, den *Forssner* ausgesprochen hat, indem er darauf hinwies, daß es dann unverständlich ist, weshalb der Verschluß in unseren Fällen nur das Epithel allein betrifft, ohne die übrigen Darmwandschichten zu befallen.

Unser Fall hat aber eine Unterbrechung aller Darmwandschichten, außer der Längsmuskelschicht, die an der vorderen Darmoberfläche ununterbrochen bleibt. Man ist zur Annahme gezwungen, daß sie sich deshalb erhalten hat, weil sie sich an der Anordnungsstelle der erweiterten Blutgefäße entgegengesetzter Seite befand, d. h. unbeeinflußt vom Druck. Für den Verschlußbildungursprung könnte man den Zeitpunkt annehmen, als sich eine Hemmung des normalen Blutabflusses an Gekrösevenen gebildet hatte. Wäre diese Hemmung nicht dagewesen, so hätten

die an der Darmwand und im Gekröse, an seiner Ansatzstelle gelegenen Venen keinen Druck ausgeübt und dadurch keinen Schwund und Verschluß nach sich gezogen. Wir halten aber diese Erklärung für ungeeignet im Hinblick darauf, daß im Lichte dieser Theorie viele unklare Punkte zurückbleiben.

Berücksichtigt man die Rundzellenanhäufung, welche an manchen Stellen des verschlossenen Bezirkes vorkommt und der *Fanconi* eine Bedeutung zuschreibt, als einem Zeichen der früheren fetalnen Enteritis, so halten wir dieses sozusagen einzige Merkmal der gewesenen Entzündung für ungenügend, um die Veränderungen in allen Darmschichten zu erklären, welche Veränderungen nur durch eine sehr starke und weitgehende Schleimhautentzündung, die auch auf andere Darmwandschichten übergegangen ist, bedingt sein können, dagegen aber nur schwache Spuren zurückgelassen hat. Man muß außerdem einen sehr verwickelten Weg des Eindringens eines Entzündungserregers in dem Embryo durch den Mutterkuchen zulassen, das elektive Eindringen in den Darmschlauch und zwar an einer Stelle, wo dieser Erreger die nach sich ziehende Entzündung, einem Verschluß, hervorgerufen haben soll.

Die sich massenhaft in der Blinddarmschleimhaut befindenden Bakterien (Stäbchen) werden von uns mit der Reaktionslosigkeit von seiten des umgebenden Gewebes gegen die Darmschlauchsaprophyten, die in die Darmschlauchhöhle nach der Geburt geraten sind, erklärt, oder zu den Folgen des postmortalen Eindringens gerechnet. Wir lehnen also die entzündliche Theorie für unseren Fall ab.

Da sich im Dickdarm unweit vom Verschluß starke, die Darmlichtung dicht verschließende Epithelwucherungen befinden, verfällt man auf den Gedanken, unseren Fall vom Gesichtspunkte der Theorie „der Epithelverschlüsse“ zu erklären. Diese von *Tandler* ausgesprochene von *Kreuter* und schließlich auch von *Forssner* bestätigte Theorie, ist in unserem Falle auch nicht überzeugend, weil man eine recht gezwungene Behauptung zulassen soll, um den Epithelverschluß in unserem Falle als die Verschlußursache hervorzuheben. Der sich im Dickdarm befindende und nur einige Zentimeter nach unten von der Verschlußstelle entfernte Epithelverschluß hat an dieser Stelle zur Verschlußbildung nicht geführt. Weshalb soll man doch aus diesem Grunde die Möglichkeit der Verschlußbildung im Ursprungsgebiete des aufsteigenden Dickdarms zulassen? Es unterliegt keinem Zweifel, daß zur Bestätigung dieser Theorie noch eine andere Theorie herangezogen werden muß. Wir möchten aber doch die Tatsache der Bildung des Epithelverschlusses in der Dickdarmhöhle betonen, der sich auch nach der Geburt des Kindes erhalten hat, freilich vielleicht dank dem oben gelegten Verschlusse und der angeborenen Unterentwicklung des ganzen Dickdarmabschnittes. Bemerkenswert sind die Angaben *Tandlers*, welcher sagt, daß die Epithelverschlüsse bis zum 55. Tage des Fetallebens erhalten bleiben. *Kreuter*

läßt die Bildung des Epithelverschlusses in allen Darmschlauchabschnitten zu.

Endlich weist *Forssner* auf Abweichungen im Sinne der Stärke und Zeitdauer der Epithelverschlüsse bei Menschen hin, die er an Embryonen von 10—30 mm beschrieben hat. Andere Hinweise aber auf die Möglichkeit des Erhaltens dieser Okklusionen in pathologischen Fällen und nach der Geburt habe ich in dem mir zugänglichen Schrifttum nicht angetroffen.

Es bleibt uns noch übrig zu untersuchen, inwieweit die Theorie der fetalen Darmschlauchdrehung um die Gekröseachse auf unseren Fall anwendbar ist. Diese Theorie ist in dem Sinne nicht annehmbar, daß der Dickdarm, besonders der Blinddarm, bevor er sich im embryonalen Leben an seine Stelle stellt, mit seinem Gekröse zusammen einen sehr verwickelten Weg durchmacht und zwar von der Lage im aufsteigenden Teile des ursprünglichen Darmrohres bis zu seiner endlichen Ansetzung an die Wand des rechten Grimmgebietes.

Es ist sehr leicht eine solche Lage, bei der die unrichtige Drehung der Darmachse an der Abgangsstelle des aufsteigenden Dickdarms und die Verschlußbildung stattgefunden hat, zuzugeben, zumal das mikroskopische Bild dies bestätigen könnte. Es handelt sich aber darum, daß wir das Vorhandensein dieser Drehung mit Sicherheit nicht bestätigen können, da wir die Zeichen davon bestimmt nicht festzustellen vermochten, wie es *Strembel*, *Valenta*, *Kleinwächter* und *Eppinger* u. a. gellungen war.

Wir haben keine Narben an der Drehungsstelle gesehen, von denen *Frida Leischner* spricht. Wir glauben außerdem, daß die Achsendrehung von selbst keinen Verschluß hervorrufen kann, diese vielmehr eher nach dem Eintritt des Verschlusses oder der Verengung stattfindet.

Da keine von den angeführten Theorien die Entstehung und Bildung des Verschlusses in unserem Falle vollkommen erklären kann, sind wir geneigt, eine andere Deutung unseres Falles zu suchen.

Bekanntlich wird der Blinddarm mit dem Wurmfortsatz bei dem Embryo nach *Meckel* in der zweiten Hälfte des zweiten Monats bemerkbar, nach *Köllicker* in der sechsten Woche des fetalen Lebens (angef. nach *Tarenetzky*).

Auch sehr früh (nach *Pernkopf* bei einem 66 mm langen Embryo, nach *Toldt* entspricht diese Länge dem 3. Monat des fetalen Lebens) wird in dem Darmschlauche die Grenze zwischen Blinddarm und Anfangsteil des aufsteigenden Dickdarms in Form einer Furche angedeutet, die schon bei älteren Embryonen sich an der hinteren Darmfläche quer verteilt in Form von *Flexura coli*.

Dieser Furche entspricht seitens der Schleimhaut das Bändchen (Frenulum posterior nach *Pernkopf*, freie postero-externe nach *Testut*), das eine Fortsetzung der ileocöcalen Klappen ist und das, wie auch

die Furche von außen, die Blinddarmhöhle von dem Anfangsteil des aufsteigenden Dickdarms von innen trennt, in dem es in die Darmeschlauchlichtung hineinragt. Da in unserem Falle eine starke Verkürzung des Dickdarmgekröses vorliegt (in allen Teilen, außer Dick- und Mastdarm), so hinderte das verkürzte Gekröse bei den Bewegungen, welche der Blinddarm in der Bauchhöhle ausführt, und konnte zu einer Verbiegung oder Einklemmung des Darmrohres an der Stelle der Furche, *Flexura coecocolica*, führen, die eine Darmmeinklemmung mit allen nachfolgenden, in etwaigen Verschluß übergehenden Erscheinungen hervorrief. Zu dieser Einklemmung konnte auch das Eindringen des hinteren Bändchens (*Frenulum posterior*) an der Verbiegungsstelle in die entgegengesetzte Darmwand beitragen, die nach sich dieses ganze Nekrosenbild mit der nachfolgenden Blutung, welches wir an unseren Präparaten sehen, zieht. Dieser Gedanke wird noch durch die Tatsache unterstützt, daß sich die Veränderung im Darme am stärksten an seiner Hinterfläche, d. h. am Sitze der Grenzfurche abspielt. Die entgegengesetzte Darmfläche, die vordere, ist weniger geschädigt, da sie ihre äußere Muskelschicht ununterbrochen erhalten hat. Dieser letzte Umstand spricht auch gegen Drehung des Darmes um seine Achse, weil dabei die Nekrosierung aller Darmeschlauchschichten stattfinden müßte, dagegen hat sich die Längsmuskelschicht mit der Vorderfläche vollkommen erhalten.

Unabhängig davon, was die Ursache des Verschlusses in unserem Falle war, müssen wir die Erscheinungen einer starken venösen Stauung im Verlaufe des ganzen Darmeschlauches oberhalb und unterhalb des Verschlusses anerkennen. Natürlich ist der Grund dieser Stauung außer den Grenzen des Darmeschlauches selbst zu suchen, irgendwo im Gekröse, an seiner Wurzel, wo sich, wie es denkbar wäre, dank seiner Drehung, derartige Verhältnisse gestaltet haben, die den normalen Blutabfluß aus Darmeschlauch verhindern. Wahrscheinlich ist auch der Dickdarmschnitt infolge der verminderten Bluternährung unterentwickelt, da im ganzen Verlaufe die *Taeniae longitudinales* und *Haustra* fehlen.

Was aber die Bildungszeit des Verschlusses anbelangt (der sog. teratogenetischen Terminationsperiode), so kann man daraus, daß die unterhalb des Verschlusses gelegenen Darmeschlingen keine Galle enthalten, womit der ausgedehnte Blinddarm und der obenliegende Dünn darm darin überfüllt sind, schließen, daß der Verschluß vor dem Galleneintritt in den Darmeschlauch entstanden sei. *Hertwig* verlegt den Beginn der Ausscheidung großer Gallenmengen in die zweite Hälfte der Schwangerschaft. *Tobbeck* gibt an, daß die Galle sich in der Mitte der Schwangerschaft, d. h. etwa am fünften Monate auszuscheiden beginnt. Das bedeutet, daß der Verschluß sich nicht später als um diese Zeit bilden konnte.

Um die mehr oder weniger genaue Zeit der Verschlußbildung festzustellen, müssen wir auf den Bau der Blinddarmwand achten, die im

Zeitpunkt der Nekrose vom Zustand ihrer Bildung sich erhalten hat, bei welcher der Einklemmungsverschluß stattfand.

Wir haben also vor Augen gleichsam ein photographisches Bild, das man nur mit Verständnis zu betrachten braucht. Die Blinddarmwand hat alle normal entwickelten Bestandteile, außer innerer Muskelschicht, von der nur eine Anlage vorhanden ist, und ein Schleimhautgerüst, das noch Zotten erhalten hat. Wir wissen, daß Ringmuskelschicht schon bei einem 42 mm langen Embryo entwickelt ist, was nach *Toldt* dem 3. Monat des fetalen Lebens entspricht, Längsmuskelschicht bei einem 75—99 mm langen Fetus (4. Monat nach *Toldt*), innere Muskelschicht im Mastdarm bei einem 187 mm langen Embryo (5. Monat nach *Toldt*). Indem wir aber berücksichtigen, daß die innere Muskelschicht im Blinddarm unvollständig entwickelt ist, soll der Verschluß etwas früher entstanden sein, d. h. im 4. Monat. Gegen diese Zeit sind nach *Keibel* im Blinddarm schon auch alle übrigen Wandschichten ausgebildet. Hinsichtlich der Dickdarmzotten wissen wir, daß sie nach *Minot* (angef. nach *Forssner*) im 2., nach *Meckel* im 3. Monat des Fetalalbens auftreten. Sie verschwinden aber nach *Meckel* im 8., nach *Köllicker* im 7., nach *Brand* im 6. Monate des fetalen Lebens (angef. nach *F. T. Lewis*), d. h. zur Zeit der Verschlußbildung im 4. Monat bestanden sie noch.

Die Zeit der Verschlußentstehung wird also nach diesen Unterlagen in den 4. Monat des Fetalalbens zu verlegen sein. Auf diese Behauptung dürfen wir mit der Verweisung auf unsere Präparate, an denen dies nicht zu sehen ist, antworten, daß Blinddarm in einem späteren Stadium nekrotisch wurde, als es sich die erwähnten Forscher vorstellen.

Das oben beschriebene zusammenfassend, können wir mit mehr oder weniger Sicherheit sagen, daß bei dem sehr verkürzten Dickdarmgekröse der Verschluß am Anfang des aufsteigenden Dickdarms, infolge der durch eine Verbiegung an der Stelle der Querfurche (*Flexura caecocolica*) auf der Blinddarmhinterfläche hervorgerufenen Darmwand-einklemmung, stattgefunden hat, wozu auch das auf der Blinddarmschleimhaut, an der Abgangsstelle des aufsteigenden Dickdarms gelegene hintere Bändchen beigetragen hat. Verschluß des Grimmdarms ist durch Hypertrophie und abweichende Richtung der gewucherten inneren Muskelschicht bedingt. Erscheinungen der venösen Stauung im Darm-schlauch sind infolge eines erschwertem Blatabflusses in Gekrösevenen hervorgerufen, auf Grund einer möglichen mit dem Gekröse gemeinsamen Drehung.

Wir kommen somit zu folgenden Ergebnissen: 1. Zur Erklärung der Entstehung angeborener Verschlüsse am Anfang des aufsteigenden Dickdarms ist der Einfluß des hinteren Bändchens der Blinddarmschleimhaut, das eine Fortsetzung der *Bauhinischen Klappe* ist, sowie der Querfurche an der Blinddarmhinterfläche mit in Betracht zu ziehen. 2. Unter

den zur Erklärung herangezogenen Hilfseinflüssen sind Abweichungen in Lage und Verlauf der Blutgefäße des Darmschlauchs und des anliegenden Gekröses zu berücksichtigen.

Schrifttum.

Anders, H.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Begründet von *E. Schwalbe*. Teil III, Lief. 13. — *Dolgo-Saburoff, B.:* Z. Anat. 82 (1927). — *Fanconi, G.:* Virchows Arch. 229, H. 1/2 (1920). — *Forssner, H.:* Anat. H. 34, H. 1 (1907). — *Gaertner, F.:* Jb. Kinderheilk. 20 (1883). — *Hertwig, O.:* Die Elemente der Entwicklung der Menschen und der Wirbeltiere. 3. Aufl. — *Klaatsch, H.:* Morphologisches Jahresbuch, Bd. 18. 1892. — *Koch, W.:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Herausgegeben von *F. Henke u. Lubarsch*. — *Kreuter, E.:* Arch. klin. Chir. 73, H. 4 (1904). — *Kuliga, P.:* Beitr. path. Anat. 33 (1903). — *Leischner, F.:* Beitr. path. Anat. 67, H. 1 (1920). — *Lewis, F.:* Handbuch der Entwicklung des Menschen. Herausgegeben von *F. Keibel u. Mall*. 1911. — *Nikolajew, N.:* Über das Studium der kongenitalen Mißbildungen. N. K. Z. Moskau. 1928 (russ.). — *Oschkaderow, W.:* Die Form, Lage und das Ansetzen des Dickdarmes bei den Erwachsenen. Sonderabdruck aus der Arbeitsstaatsuniversität in Wronesch. Bd. 4. 1927 (russ.). — *Pernkopf, E.:* Z. Anat. 83, H. 1/2 (1928). — *Tarenetzky, A.:* Memoires de L'Acad. imperiale des sciences. T. 28, No 9. 1881. — *Testut, L.:* Traité d'Anat. Humaine. T. 3. 1895. — *Tobbeck, A.:* Virchows Arch. 265, H. 2 (1927). — *Vierordt, H.:* Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. Jena 1906. — *Wyß, M.:* Beitr. klin. Chir. 26 (1900).

(Aus dem pathologischen Institut der medizinischen Hochschule. Batavia, Java.)

Erworrene Dünndarmsyphilis.

Von

Prof. C. Bonne,
Direktor des Instituts.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Mai 1930.)

Mit Recht nennt *Siegmund*⁵ in *Henke-Lubarsch* Handbuch die Darmsyphilis eines der ungeklärtesten Kapitel der speziellen Pathologie. Dünndarmsyphilis ist jedenfalls eine sehr seltene Erkrankung, je seltener, je höhere Anforderungen man an die Diagnose stellt. Man kann den Standpunkt einnehmen, daß man keine Syphilisdiagnose macht ohne Spirochätenbefund. Die Mehrzahl der pathologischen Veränderungen vieler Organe, deren syphilitische Natur aus anderen Gründen feststeht, würden dann wegfallen. In den Gummata findet man bekanntlich fast niemals Spirochäten. Es ist mir nicht bekannt, ob jemals bei erworbener Dünndarmsyphilis Spirochäten gefunden sind. Das Vorkommen der erworbenen Dünndarmsyphilis darum leugnen zu wollen, geht zu weit. Es mahnt aber zu großer Vorsicht.

Man begegnet im Dünndarm gewissen pathologisch-anatomischen Veränderungen, die infolge ihres Baues und Lokalisation nicht den Veränderungen bei bekannten Krankheiten zugeordnet werden können und die immer wieder zurückkehrende Eigentümlichkeiten zeigen, wodurch man gezwungen wird, sie als Auszehrungen einer besonderen Erkrankung aufzufassen. Wo keine andere Ursache dafür bekannt ist und die histologischen Bilder übereinstimmen, mit denen man sie an anderen Stellen der Syphilis zuordnet, ist man vollkommen berechtigt, sie als wirklich syphilitisch zu betrachten.

*Rieder*⁴ und *Fränkel*^{2, 3} verdanken wir die genauere Feststellung der hierbei vorkommenden histologischen Veränderungen. *Rieders* Veröffentlichung ist mir nicht zugänglich. Seine Schlußfolgerungen werden aber von *Fränkel* übernommen und ich will einen von mir in Batavia untersuchten Fall nicht nur den Merkmalen *Fränkels* unterwerfen, sondern auch durch die Beschreibung gewisser, sehr charakteristischer Gefäßveränderungen, einen Beitrag liefern zur genaueren Kenntnis der Dünndarmsyphilis.

Bei der Dünndarmsyphilis entstehen Geschwüre mit den folgenden makroskopischen Eigenschaften:

1. Sie sind überwiegend lokalisiert im Jejunum, während das Ileum, jedenfalls der untere Teil gewöhnlich freibleibt, im Gegensatz zu tuberkulösen und typhösen Geschwüren.

2. Sie sind multipel und kommen gruppenweise vor, oft durch nur sehr dünne Schleimhautstreifen von einander geschieden. Die Zahl der Geschwüre ist wechselnd, und bisweilen sehr groß. *Fränkel* z. B. fand einmal 31.

3. Sie haben eine ausgesprochene Neigung zu Kreis-Ausbreitung und zeigen sich dann als ringförmige Strikturen.

4. Sie sind einander außerordentlich ähnlich.

Nicht immer führt die syphilitische Entzündung im Dünndarm zur Geschwürsbildung. Anfänglich entsteht ein dichtes Rundzelleninfiltrat, das die Bestandteile der Darmwand auseinanderdrängt und endlich vollständig vernichtet. Dieses Granulationsgewebe wird an der dem Darmlumen zugekehrten Oberfläche nekrotisch, wodurch die Geschwüre entstehen, die zu Strikturen werden durch Schrumpfung des Bindegewebes. Für das Entstehen der Strikturen ist vorhergehende Geschwürsbildung nicht immer notwendig.

Schon in seiner ersten Arbeit über die Magen-Darmsyphilis, im 155. Band des Virchowschen Archiv 1899, gibt *Fränkel* eine eingehende Beschreibung der dabei stattfindenden Gefäßveränderungen und unterscheidet in den Venen:

1. Wucherungsvorgänge an den endothelialen Elementen, welche in mehrfacher Schichtung übereinander gelagert zu einer Verengung des Lumens beitragen.

2. Eine Durchwachsung der Venenwand mit demselben zelligen Infiltrat, das in den Maschen der Unterschleimhaut vorhanden ist.

Die elastischen Fasern können dabei entweder als geschlossener Ring erhalten sein oder auseinander gedrängt werden. Ist die Durchwachsung der Gefäßwand vollendet, dann ist nur durch die speziellen Elastinfärbungen möglich, auf die einstmalige Anwesenheit von Venen an solchen Stellen zu schließen, ja selbst die Elastinreste können verschwinden.

Bei den Arterien beschreibt er dieselben Verhältnisse, gewöhnlich sind die Erscheinungen aber weniger stark ausgeprägt und es findet eine vollständige Durchwachsung mit dem entzündlichen Granulationsgewebe nicht statt. Diese Gefäßerkrankung tritt herdförmig auf; nebeneinander findet man gesunde und kranke Gefäße und dasselbe Gefäß zeigt nebeneinander gesunde und kranke Stellen. Speziell den venösen Gefäßveränderungen schreibt er zwar keine unbedingte, jedoch wohl eine große diagnostische Bedeutung zu, während die daneben vor kommenden Arteriitis productiva obliterans und Infiltrate von runden

oder vieleckigen Zellen mit schmalem Plasmasaum die Diagnose stützen. Die Gefäßveränderungen können an infiltrierten und nicht infiltrierten Stellen der Magen-Darmwand aufgefunden werden. Sie begünstigen die nekrotischen Vorgänge in der Schleimhaut, sind aber nicht als ein für die Entstehung der letzten notwendiges Ereignis zu betrachten.

In seiner zweiten Arbeit im 199. Band des Virchowschen Archiv 1910 hält *Fränkel* fest an dem diagnostischen Wert der Gefäßveränderungen. Die Endarteriitis obliterans möge keine spezifische Bedeutung haben, die Venenveränderungen, obliterierende Endophlebitis und Durchsetzung der Venenwandungen mit granulationsartigem Entzündungsgewebe, vor allem, wenn sie streckenweise auftreten (wie auch in den Arterien) sind fast pathognomonisch.

Die Befunde *Fränkels* sind von anderen Untersuchern bestätigt worden z. B. von *Sparmann*⁶ und *Siegmund*⁵.

Am 24. 7. 29 bekam ich ein Präparat zur Untersuchung, das mit dieser kurzen Beschreibung der Dünndarmsyphilis vollkommen übereinstimmt und solche unzweideutige Gefäßveränderungen zeigte, daß die Luesdiagnose redlicherweise nicht angezweifelt werden kann. Der Kranke wurde behandelt auf der Abteilung von Prof. *Lesk* im Zentralen Zivilen Krankenhaus zu Weltevreden, Batavia. Prof. *Lesk* verdanke ich die folgenden Angaben aus der Krankengeschichte:

K., Indoeuropäer, 36 Jahre, seit 4—5 Jahren Anfälle von Bauchschmerzen bisweilen mit Fieber. Geringe Verstopfung. Ein schweres Gefühl in der Magen-gegend mit Erbrechen nach zu reichlichen Mahlzeiten. Wiederholt Darmblutungen, die anscheinend ohne Vorboten einsetzten.

Hat wahrscheinlich vor kurzem eine heftige Darmblutung gehabt.

Frühere Krankheiten: Zwei Leistenbruchoperationen, Beri-beri, 4 oder 5 mal Gonorrhöe und vor 7 Jahren Ulcus penis. Dafür behandelt mit 6 Einspritzungen im Gesäß und 12 im Arm. Art des Heilmittels unbekannt. Schwerer Raucher, 30 Zigaretten täglich.

Status praesens: Mäßiger Ernährungszustand. Schleimhäute anämisch. Kein Ikterus. Keine allgemeine Drüsenvergrößerung. Leib trommelartig in den oberen Teilen, nimmt Teil an der Atmung. Bisweilen Darmsteifung, ziemlich circumschrift in den oberen Partien. Keine Defense musculaire. Leichte Druckschmerzen an einigen Stellen. Milz und Leber nicht vergrößert. Penis und Leistengegenden mit Narben. Rectaluntersuchung negativ.

Blut: Keine Malariaplasmodien. Wassermann, S. G. und M. negativ. Leukozyten 5900. Hämogramm ohne wesentliche Abweichungen. Hämoglobin 30% (!).

Röntgenuntersuchung: Multiple Stenosen im Dünndarm (Jejunum).

Bakteriologische-parasitologische Faecesdiagnostik: Kolicysten.

Bei Aufnahme Temperatur subfebril, nach einer Woche fieberfrei.

Prof. *Lesk* stellt die Diagnose auf Lymphogranulom des Dünndarmes und operiert 23. 7. 29. Lymphogranulom deshalb: Es kamen in Betracht mit Rücksicht auf die Darmblutung, die anscheinend aus dem Dünndarm stammte (keine Magen- und Dickdarmsymptome): Tuberkulose, Lues, Arteriosklerose, Lymphogranulom. Tuberkulose war ebenso wie Arteriosklerose auszuschließen. Lues unwahrscheinlich wegen der negativen serologischen Untersuchung.

Laparotomie. Abtastung des ganzen Magen-Darmschlauchs. 4 Stenosen im Jejunum, sonst nichts, Resektion des Darmstückes mit den 4 Strukturen. Temperatursteigerung während 5 Tage, danach subfebril. 5 Aug. serofibrinöse Peritonitis. Bauch geöffnet. Douglas Drainage. Keine weitere Stenosen. Dünndarm noch einmal vom Anfang bis zum Ende nachgesehen. Keine weitere Verwicklungen. 18. 9. 29 geht K. symptomfrei nach Hause. Ein halbes Jahr später in guter Gesundheit.

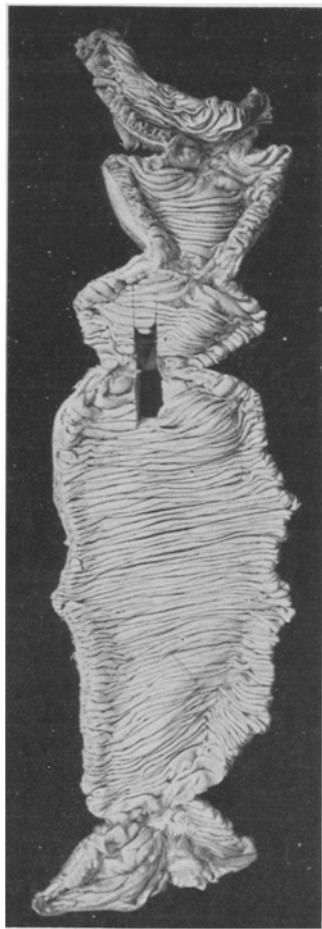


Abb. 1. Syphilis des Jejunums.
Vier ringförmige narbige Geschwüre.
Ödem des Jejunums.

Am Tage nach der Operation empfand ich das Präparat zur Untersuchung. Es ist ein Stück Jejunum von ungefähr 40 cm Länge mit 4 ringförmigen Strukturen, jede Struktur mit einem etwa 1 cm breiten Defekt, ohne aufgeworfenen oder verhärteten Rändern. Das ganze Darmstück ist stark ödematös, die Dicke der Darmwand beträgt fast 1 cm (Abb. 1). Auch der schmale Rest des Gekröseansatzes ist an den Stellen der Geschwüre ödematös.

Mikroskopie: Anfänglich wird nur der Probeausschnitt untersucht, der schon auf Abb. 1 sichtbar ist, später wurden auch andere Stellen mikroskopisiert. Bei der ersten Untersuchung fällt schon das Ödem der Darmwand und ein sehr dichtes Plasmazelleninfiltrat auf. Abb. 2. Dieses liegt unter dem Ulcus und breitet sich nach jeder Seite in einiger Entfernung aus. Weiter vom Geschwür entfernt konzentriert es sich um die Gefäße. Die Plasmazellen sind vollkommen typisch mit schöner Randkernstruktur. Man sieht in der Mitte des Präparates in der Unterschleimhaut nur die Plasmazellkerne und vereinzelte Kerne des ursprünglichen Gewebes, keine andere Zellkerne. Sehr seltene Russelsche Körperchen. Nur in der oberflächlichen nekrotischen Schicht sind daneben Leukocyten sichtbar und herrscht im allgemeinen der Bau eines nekrotisierenden Granulationsgewebes vor. Das Plasmazelleninfiltrat füllt die durch das Ödem verbreitete Unterschleimhaut ganz aus, Gefäße und Nervengebilde sind eng durch das Infiltrat umschlossen. Die Gefäßwandungen zeigen Ver-

änderungen, deren Beschreibung unten gegeben wird. Unter dem ringförmigen Geschwür ist die Muscularis mucosae zugrunde gegangen, an den Rändern wird sie wieder erkennbar und lauft unbeschädigt aber eingeschnürt zwischen dem Infiltrat der Schleimhaut und Unterschleimhaut. In der Darmmuskulatur füllt das Infiltrat alle Lücken zwischen den Muskelbündeln aus. Das Gefäßnetz der Muskelschichten ist überall von Infiltrat umhüllt und dadurch sehr auffallend. Unter der Serosa liegt das Infiltrat vorwiegend um die Gefäße herum. Der Plasmazellencharakter ist in den äußeren Muskelschichten weniger deutlich

geworden und in der Subserosa kann man besser von gewöhnlichem Rundzelleninfiltrat sprechen mit lymphocytähnlichen Zellen. Auch sieht man dort einige eosinophile Leukocyten.

In einiger Entfernung der Strikturen, wo das allgemeine Infiltrat verschwindet, macht die ödematöse Unterschleimhaut einen sehr leeren Eindruck. Durch die leere Submucosa laufen die Gefäße mit ihren Plasmazellenmänteln; noch weiter von den Strikturen entfernt verschwinden auch diese. Die Schleimhaut selbst ist überall zwischen den Geschwüren einigermaßen mit Plasmazellen durchsetzt und dazwischen liegen einige eosinophile Leukocyten. Das Epithel aber ist in sehr gutem Zustand, ist auch gut fixiert und zeigt schöne eosinophile Körner in den Epithelzellen auf dem Boden der Krypten bis ganz in die Nähe der Geschwüre.

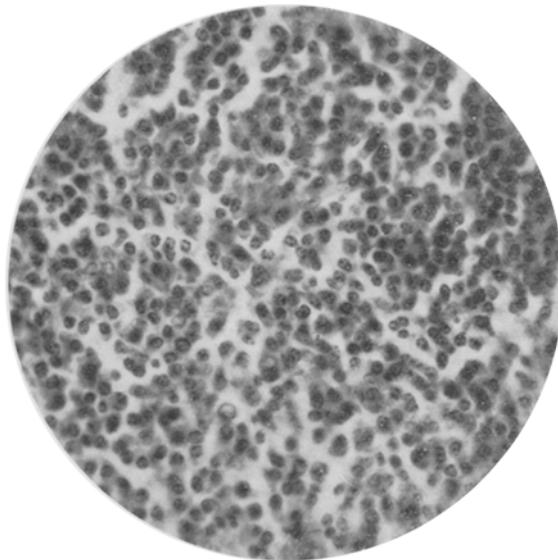


Abb. 2. Übersicht des Plasmazelleninfiltrats der Unterschleimhaut.

Wo das Infiltrat weniger zusammenhängend erscheint, kann man bei schärferem Zusehen deutlich erkennen, daß viele Infiltratherdchen ihre eigene Form besitzen. Man sieht z. B. runde Herdchen neben Gefäßwänden. Außerdem findet man vereinzelte Riesenzellen in solchen Herdchen, bisweilen von ansehnlicher Größe, mit sehr vielen eiförmigen oder runden bleichen Kernen und mit viel Plasma, einigermaßen vom Typus Langhans aber sehr uncharakteristisch. Diese Riesenzellen sind recht selten. Herdchen mit Riesenzellen liegen immer neben Gefäßen der Submucosa oder Subserosa. Es sind frische miliäre Gummata. Beispiele findet man in Abb. 3, 4 und 9.

Gefäßveränderungen: Bei Elastinfärbung sieht man nebeneinander normale und stark veränderte Gefäße. Am meisten geschädigt sind die Gefäße unter der nekrotischen Oberfläche der Geschwüre, aber auch in der Unterschleimhaut weit von der oberflächlichen Nekrose entfernt oder selbst in der Subserosa und im Gekröseansatz begegnet man diesen erkrankten Gefäße. Endovasculitis productiva mit starker Intimaverdickung und bisweilen zur Verödung führend ist ein gewöhnliches Bild. Abb. 5 und 6 zeigen solche durch Endovasculitis geschlossene Gefäße.

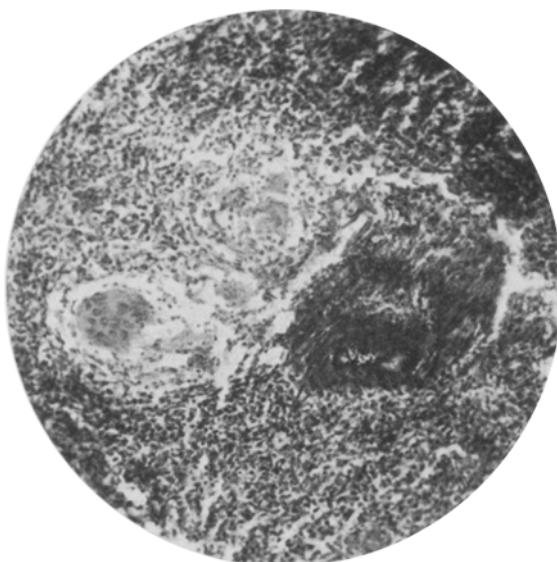


Abb. 3. Miliäres Gumma in der Unterschleimhaut neben einem Arteriennest.

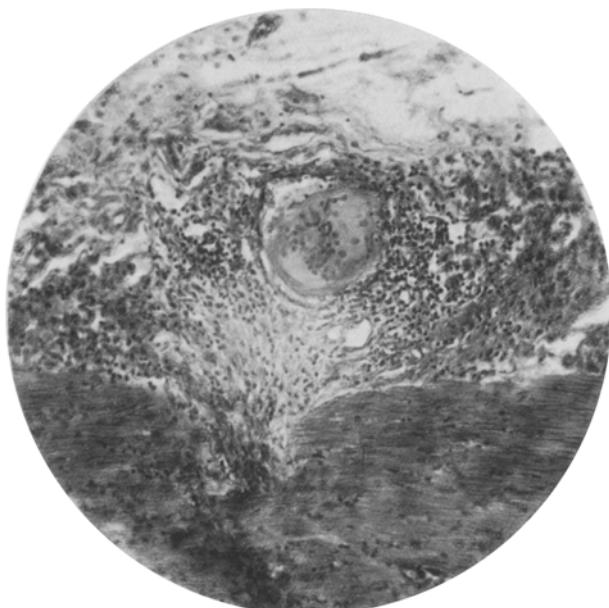


Abb. 4. Riesenzelle mit Rundzelleninfiltrat im Subserosa neben einem in die Muscularis eindringenden Gefäß.

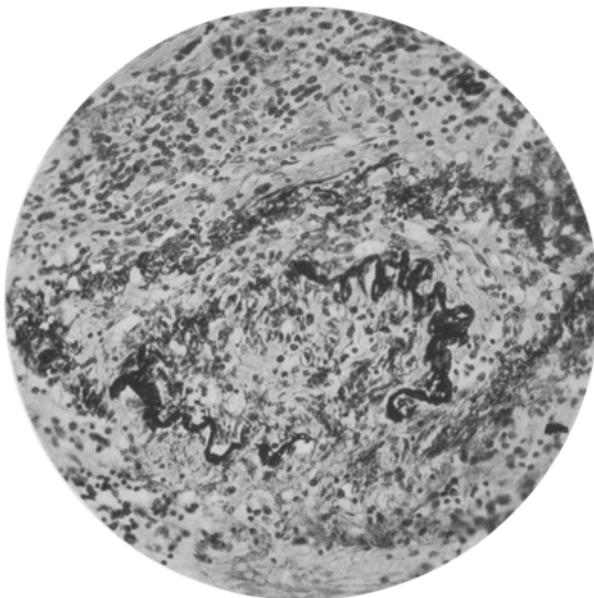


Abb. 5. Durch Endarteriitis geschlossene Arterie mit Unterbrechungen im Elastinskelet und Wanddurchwachung.

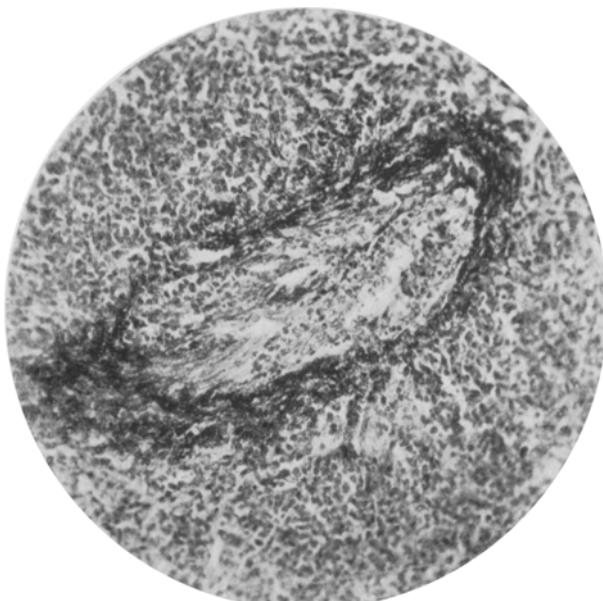


Abb. 6. Vena mit unregelmäßigem Elastinskelet und Einwuchs des granulomatösen Gewebes.

Man sieht hier aber noch weitergehende Veränderungen. In Abb. 5 zeigt die Elastica interna Unterbrechungen, während die Lamellen der Elastica externa auseinander gefasert sind und außerdem auch Spalten zeigen. Einwachsen des umgebenden Granulationsgewebes ist die Ursache davon. In folgenden Reihenschnitten dieses Gefäßes ist die Schädigung noch weiter gegangen; nur Fetzen des Elastinskelets sind dort übriggeblieben und ein Gefäß ist nicht mehr erkennbar. In Abb. 6 sieht man eine Vene mit hypertrophischem Elastinskelet und Endophlebitis obliterans, während das Infiltrat der Umgebung in die Gefäßwand durchzudringen anfängt. Diese Vene begleitete eine Arterie mit starker Endarteritis productiva aber noch mit erhaltenem feinem Lumen und mit starker Infiltration der Adventitia und Media. Die Vene liegt ganz nahe zu der nekrotischen Geschwürsfläche und

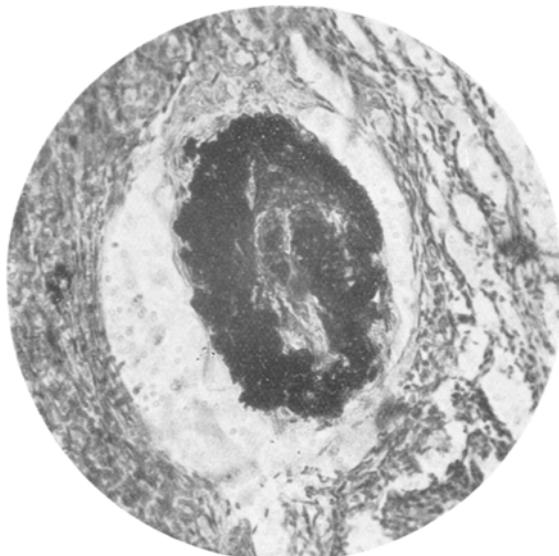


Abb. 7. Atrophische zusammengeschrumpfte Arterie mit zusammengeballtem Elastinskelet.

wenn man sie weiter in Reihenschnitten verfolgt, sieht man sie sich immer mehr der Oberfläche nähern und zerfallen.

Ein anderes Bild des Untergangs eines Gefäßes großen Kalibers zeigt Abb. 7. Hier ist es ein zusammengeschrumpftes atrophisches Gefäß ohne Endarteritis oder andere hyperplastische Reaktionen. In Reihenschnitten kann man es bis zur Subserosa verfolgen, vermutlich haben wir den Endteil einer schon im Mesenterium obliterierten Arterie vor uns. Der periarterielle helle Raum in Abb. 7 ist wenigstens zum Teil ein durch Schrumpfung entstandenes Kunstprodukt.

Die kleineren Gefäße, Arterien und Venen zeigen in ihrem Verlauf durch das dichte Plasmazelleninfiltrat auch wieder Endarteritis und Endophlebitis obliterans. Das Infiltrat dringt ein in die verdickte Intima bis unter das Endothel und, wenn am Ende das Gefäß geschlossen ist, zieht das umgebende Infiltrat ohne Unterbrechung darüber hinweg. Nur das Elastinskelet verrät die Stelle der früheren Gefäßwand. Viele kleinere Gefäße im Infiltrat aber, besonders die Arterien, sind ganz frei von Intimaveränderungen und zeigen nur diffuse Infiltrierung der Adventitia bisweilen auch der Media.

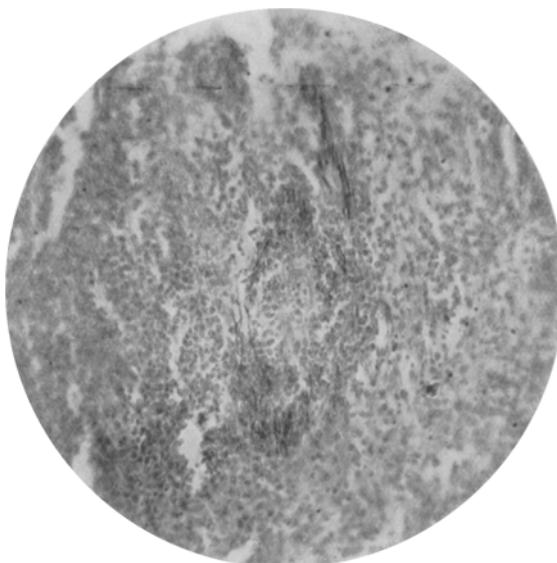


Abb. 8. Kleine, vom Infiltrat durchwachsene Arterie mit Elastinresten.

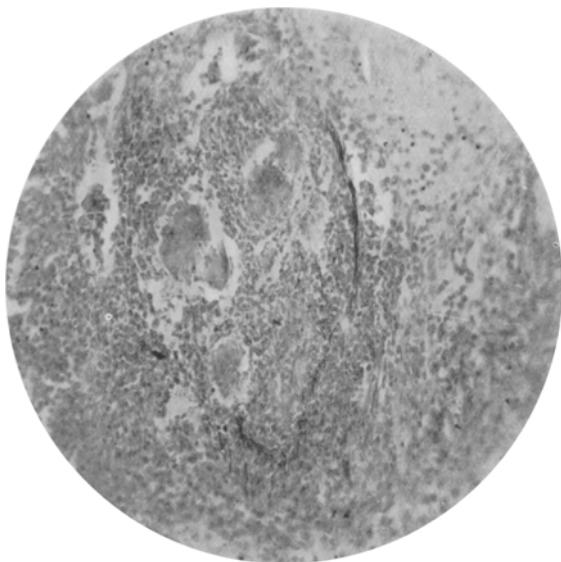


Abb. 9. Dasselbe Gefäß von Abb. 8 mit miliarem Gumma in der Wand. Reste des Elastinskelets.

In den Elastinschnitten läßt sich die Lokalisation der schon früher erwähnten miliaren Gummata in den Gefäßwänden genauer feststellen. Abb. 8 zeigt eine kleine Arterie mit Resten ihrer Elastica intima und aufgefaserter und zum Teil verschwundenen Elastica externa. Die Arterie ist verödet und durchsetzt mit dem gewöhnlichen Typus von Infiltratzellen. Abb. 9 zeigt dasselbe Gefäß an einer anderen Stelle; vom Elastinskelet ist noch weniger übriggeblieben, doch in ihrer Wand liegen eine Anzahl von Riesenzellen mit blassen Kernen. Diese liegen im Infiltrat der Adventitia und Media, eine von ihnen sogar zum Teil an der Innenseite der Elastica interna. Das miliare Gumma hat sich also in der Gefäßwand selbst entwickelt.

Die Endarteriitis und Endophlebitis obliterans und die miliaren Gummata der oft vom Infiltrat durchwachsenen Darmwandgefäß sind schon für die Syphilisdiagnose durchaus genügend, eine weitere Bestätigung finden wir in den pathologischen Veränderungen der Gekrösegefäß.

Mit dem Darmstück war eine ungefähr 1 cm breite Zone von Gekröseansatz entfernt. Darin fand ich eine 2 mm dicke abgebundene Arterie, welche in Reihenschnitten zerlegt wurde. Die Abweichungen der Arteriewand sind sehr verwickelt (Abb. 10, 11) und bestehen aus:

1. Endarteriitis productiva obliterans, oft stellenweise und einseitig im Gefäß.
2. Polypartige Wucherung der Media und Intima in das Lumen hinein. Sekundäre gestielte polypartige Auswächse, anfänglich stets mit Endothel bekleidet, gehen davon aus, oft mit eingekerbter Oberfläche und bisweilen in der Längsrichtung des Gefäßes sich weit entfernend von der Stelle, wo sie entsprangen. In isolierten Querschnitten trifft man sie dann frei in der Gefäßlichtung an.
3. Intramurales Hämatom oder Aneurysma dissecans zwischen Media und Elastica externa. Diese können ganz kreisförmig werden und in gewissen Stellen viel mehr Blut enthalten wie das ursprüngliche Gefäßlumen. Die inneren Schichten der Arterienwand, Media, Elastica interna, Intima mit dem ursprünglichen Lumen liegen dann entweder ganz wandständig, solange das intramurale Hämatom noch nicht ganz ringförmig geworden ist oder ganz frei, umspült vom Hämatomblut, an Stellen vom zirkulären Hämatom. Keine Thrombose im Hämatom, und auch keine überzeugende Bilder einer Endothelbekleidung.

4. Völliger Verschluß der ursprünglichen Lichtung. Diese befindet sich an einer Stelle, wo das intramurale Hämatom ganz oder fast oder fast ganz ringförmig geworden ist. Die Elastica interna ist zugrunde gegangen und aus Media, Elastica interna und Intima ist nur ein strukturloser Strang mit unregelmäßig verlaufenden Elastinfasern übriggeblieben. Dieser Strang liegt entweder frei im Zentrum des Gefäßes umspült vom Blute des Hämatoms oder er ist noch an einer Stelle seiner Peripherie mit der Elastica externa verbunden. Der Strang ist an einer Stelle durchgerissen und nach beiden Seiten zurückgezogen infolgedessen ein gewisser Teil der Gefäßröhre ihre Intima und Media verloren hat, und nur aus Elastica externa und Adventitia besteht.

5. Infiltrate um die Vasa vasorum und ziemlich umschriebene Rundzellen-einlagerungen in der Adventitia mit Schädigung der Lamellen der Elastica externa.

Abb. 10 gibt eine Übersicht dieser Abweichungen. Die Stellen mit Endarteriitis obliterans kommen überein mit Lücken in der Elastica externa, die ich unter 5. beschrieben habe als Folge der adventitiellen Entzündungen. Man muß diese Endarteriitis obliterans meines Erachtens als eine Anpassung der Gefäßwand betrachten in denjenigen Gefäß-

sektoren, wo die Widerstandsfähigkeit der Wand gelitten hat durch die Schädigung der Elastica externa. Diese Vorstellung ist viel einfacher, als die Annahme, daß die Intimaverdickung eine produktive Gewebsreaktion

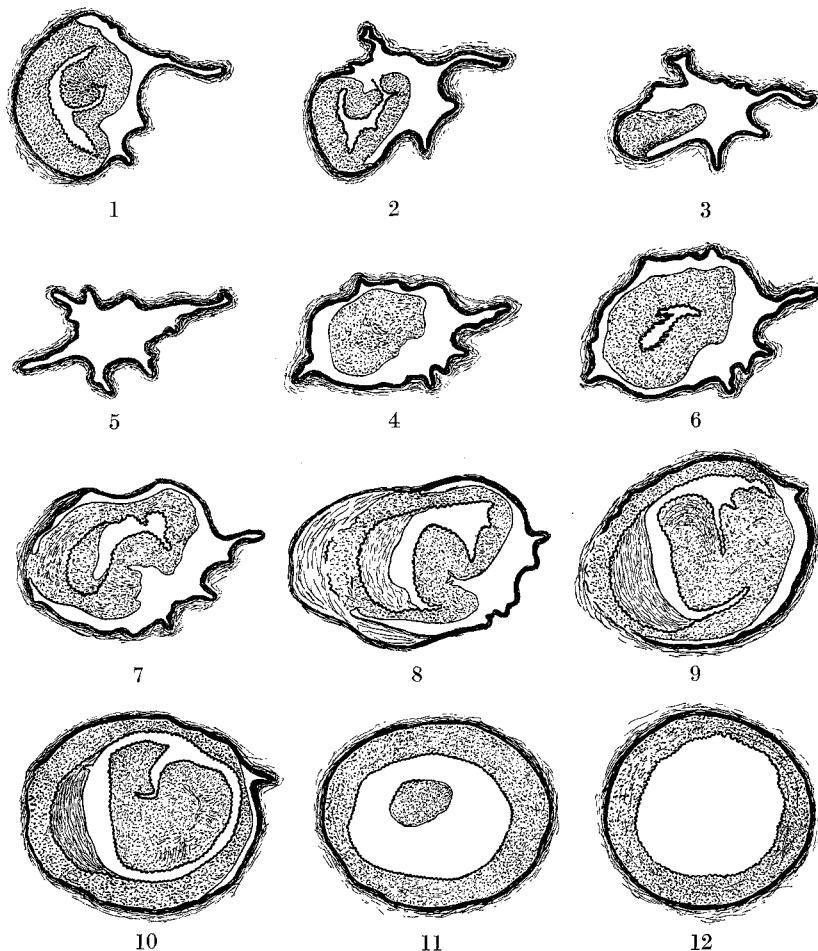


Abb. 10. Veränderungen einer Gehirnarterie. Elastinfärbung. Nur Elastica externa, Media, Elastica interna und Intima sind angegeben. Gewöhnlich liegt der Elastica interna unmittelbar unter das Endothel. Die sehr dünne Intima ist dann nicht eingezeichnet, z. B. Abb. 12. Wenn die Intima durch Endarteritis productiva verdickt ist, erscheint sie auch in die Abbildungen, z. B. Abb. 9.

Nr. 1. Intramurales Hämatom. Intravasculäre Polypenbildung. Nr. 2. Verbindung zwischen intramuralem Hämatom und ursprünglichem Lumen. Nr. 3. Ursprüngliches Lumen verschwunden. Nr. 4. Gefäßteil ohne Media und Intima. Nr. 5. Das solide Endteil des Innenrohres (I + M) erscheint wieder. Nr. 6. Das ursprüngliche Lumen wieder sichtbar. Ringförmiges intramurales Hämatom. Nr. 7. Verwachung von Innenrohr mit Außenrohr. Endarteritis productiva. Nr. 8. Endarteritis productiva. Polypenbildung. Abschwächung der Elastica externa gegenüber dem Endarteritis. Nr. 9 wie Nr. 8. Nr. 10. Stiel des Polypes nicht mehr im Schnitt. Nr. 11. Endteil des Polypes. Intramurales Hämatom verschwunden. Nr. 12. Gefäß wieder normal.

wäre auf den örtlich wirkenden Entzündungsreiz. Die Media und die Intima, beide sind nämlich an solchen Stellen ganz frei von Infiltrat, das nur in der Adventitia lokalisiert ist.

Ich kann nicht mit völliger Sicherheit ausschließen, daß ein Teil der Abweichungen in dieser Gekrösearterie traumatischer Natur ist und entstanden ist bei der Abklemmung oder Zerrung der Gekrösegefäß, während der Operation. Besonders für das intramurale Hämatom und das durchrissene Innenrohr des Gefäßes habe ich einen Augenblick an

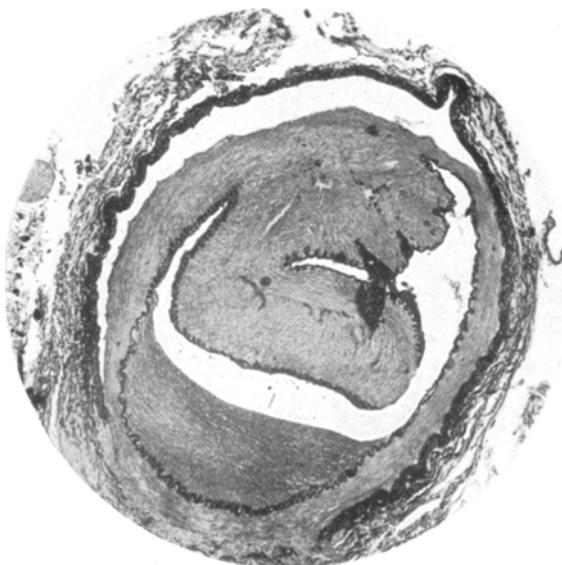


Abb. 11. Veränderungen einer Mesenterialarterie. Von dieser Stelle ist die gezeichnete Nr. 9 der Abb. 10 das Spiegelbild.

diese Möglichkeit gedacht. Es ist aber gewiß keine Folge einer Unterbindung, denn die Abweichungen sind gefunden an Stellen, wo keine Unterbindung lag. Das Merkwürdige ist dabei, daß dieselbe Arterie, die in Nr. 12 der Abb. 10 ganz normal geworden ist, eine Strecke weiter wieder dieselbe Abweichungen zeigt, nämlich Endarteriitis productiva, Polypenbildung, intramurales Hämatom und natürlich auch adventitielles Infiltrat. Aus den Querschnitten der Abb. 10 ist in Abb. 12 unter Berücksichtigung der Schnittabstände und Durchmessergröße ein Längsschnitt der erkrankten Arterie schematisch wiederhergestellt. Dadurch bekommt man einen besseren Eindruck der wirklichen Größenverhältnisse. Die 12 vertikalen schwarzen Linien sind die Stellen der 12 Querschnitte aus Abb. 10. Der strukturlose Strang aus Nr. 5 der Abb. 10, der übrigbleibt, wenn das Innenrohr der Nr. 6 und 7 sein Lumen verliert, erscheint

hier nicht mehr als Strang, sondern als ein Septum, zwischen der ursprünglichen Lichtung an der rechten Seite und dem Hämatom. Diese Veränderungen treten also herdförmig auf, auch das intramurale Hämatom. Dies macht es schon schwerer, das Hämatom als Folge einer vorübergehenden Abklemmungsstauung oder Zerrung zu erklären. Auffallend ist auch, daß eine zweite ganz gesunde kleinere Arterie, die der veränderten Arterie parallel verläuft, gar keine Abweichungen zeigt. Wenn also überhaupt eine mechanische Schädigung durch die Operation vorliegt, dann hat das Trauma nur in den schon vorher kranken Arterien (mit Endarteriitis productiva und Schädigung der Elastica externa durch adventitielles Infiltrat, eventuell auch mit Polypenbildung) das oben beschriebene Hämatom und die Durchreißung des Innenrohres (Intima und Media) zur Folge gehabt.

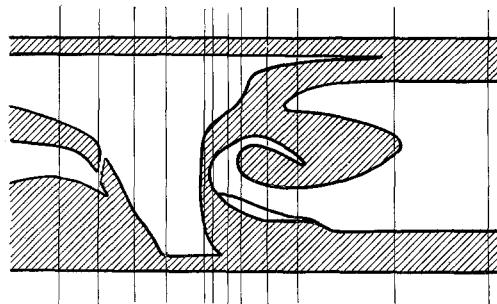


Abb. 12. Längsschnitt einer Mesenterialarterie. Schematisch aus den Abb. 1–12 der Abb. 10, mit Behilf des zwischenliegenden Schnittes rekonstruiert.

Es ist aber gar nicht unwahrscheinlich, daß schon vor der Operation alle Gefäßabweichungen da waren. Ich bringe in Erinnerung das z. B. *Babes* und *Mironescu*¹ eine spontane dissezierende Arteriitis beschrieben haben.

Neben einigen Fällen von Aneurysma dissecans der Aorta beschreiben diese beiden Verfasser auch multiple dissezierende Aneurysmata der Milzarterie und der Gekrösearterien bei einem 21jährigen Manne. Der Tod trat ein durch Verblutung aus der Milzarterie. In der Media der Milzarterie bestand eine Spaltung in zwei Schichten, von welchen die eine die stellenweise verdickte und verfettete, zum Teil von kleinen parietalen Thromben bedeckte Intima und einem Teil der Media, die andere den größeren Teil der Media und die hämorragisch entzündete Adventitia betrifft. Da eine Streptokokkensepsis vorlag, nehmen *Babes* und *Mironescu* an, daß ein Streptokokkeneinbruch von außen durch die entzündete Adventitia in die entartete Media gedrungen ist, während durch Risse der Intima Blut eingedrungen ist, welches die Media gespalten, die äußere Schicht vorgestülpt und endlich durchbrochen hat. Bei ihren

Aortafällen beschreiben sie eine dissezierende Erkrankung der Aortawand, welche die Aortaschichten lockert und voneinander abpräpariert wenn noch kein Blut eingedrungen ist. Sie erkennen also eine selbstständige Aortitis disseccans, wobei das intramurale Hämatom nur als Komplikation auftritt und zum Aneurysma disseccans führt. Bei den Aneurysmata der Milz und der mesenterialen Arterien sprechen sie sich über die Unabhängigkeit der Arteriitis disseccans von der Hämatombildung nicht aus.

Es ist möglich, daß im hiesigen Fall eine entsprechende Gefäßveränderung vorliegt, es ist aber gar nicht zu beweisen, ebensowenig wie andere Annahmen der Entstehungsweise. Ich begnüge mich darum, darauf hinzuweisen, daß es Wert hat, auch in anderen Fällen von Darmlues die Gekrösegefäße in die Untersuchungen einzubeziehen, damit geprüft werden könne, ob auch in anderen Fällen diese eigentümliche Gefäßveränderungen sich vorfinden.

Am Präparat waren einige bis bohnengroße Lymphknoten vorhanden. Diese zeigten einen ziemlich starken Sinuskatarrh und stellenweise dichte Durchsetzungen mit Plasmazellen, wie in der Dünndarmsubmucosa. In dem Sinus vereinzelt eosinophilgekörnte Leukocyten zwischen den abgestoßenen Sinusendothelien.

Der Fall K. ist also ein typischer Fall von Dünndarmsyphilis, wobei die syphilitische Ätiologie gesichert werden kann durch Bau und Lokalisation der Geschwüre, durch die *Rieder-Fräckelsche* Gefäßveränderungen und speziell durch Gummabildung in den Gefäßwänden. Spirochäten wurden vergebens gesucht. Obwohl keine näheren Anhaltspunkte für Tuberkulose vorlagen, wurde auch eifrigst nach Tuberkelbacillen gesucht, ohne Ergebnis. Die als miliare Gummata gedeuteten Knötchen konnten durch ihre Lokalisation in Gefäßwänden, durch ihren Bau, wobei epithelioide Zellen ganz vermißt oder nur angedeutet waren, nicht für Tuberkel angesehen werden. Die Lage der Geschwüre im Jejunum, während der Rest des Dünndarmes, welcher zweimal vom Chirurgen besichtigt und abgetastet werden konnte, frei von Geschwüren war, spricht auch gegen Tuberkulose wie auch der gute Allgemeinzustand. An anderen Stellen des Körpers wurde keine Tuberkulose gefunden. Die Gekröselymphknoten waren nicht erheblich vergrößert und mikroskopisch frei von Tuberkulose.

Die negativen Ausschläge der serologischen Luesreaktionen sollten bei einmaliger Untersuchung nicht zu hoch angeschlagen werden. Nach der Vorgesichte stand Syphilis fest und eine Penisnarbe wurde auch gefunden.

Für die Differentialdiagnose kommt meines Erachtens weiter nur das isolierte Lymphogranulom c. q. Mycosis fungoides des Darmes in Betracht. Die spezifische Natur der Gefäßveränderungen und die Art des eintönigen Plasmazelleninfiltrats hütet aber vor Verwechslung. Die Entstehungsweisen der Nekrosen bei der tertiären Syphilis ist noch

immer nicht ganz deutlich. Im hiesigen Fall können die ringförmigen Geschwüre ohne Schwierigkeiten als Folgen der Verödung der größeren Arterien des Darmwandes und des Gekröses an den Stellen der Strukturen erklärt werden.

Zusammenfassung.

Beschrieben wird ein Fall von Syphilis des Dünndarmes bei einem 36jährigen indoeuropäischen Mann, der zur Bildung von vier isolierten ringförmigen geschwürigen Strukturen im Jejunum geführt hatte. Die Diagnose konnte sicher gestellt werden durch typische *Riedel-Fränel*-sche Gefäßveränderungen und Bildung von ganz vereinzelten riesenzellenhaltigen miliaren Gummata in den Gefäßwänden. Daneben befand sich ein dichtes Plasmazelleninfiltrat und starkes Ödem des getroffenen Darmstückes. Eine mesenteriale Arterie zeigte außerhalb Endarteriitis productiva noch starke polypartige, intravasculäre Wucherung von Intima und Media und stellenweise Aneurysma dissecans oder intramurales Hämatom der Arterienwand.

Schrifttum.

¹ Babes u. Mironescu: Beitr. path. Anat. 48, 221 (1910). — ² Fränkel: Virchows Arch. 155, 507 (1899). — ³ Fränkel: Virchows Arch. 199, 131 (1910). — ⁴ Rieder: Jb. d. Hamb. Staatskrankenh. I, 348 (1890). (Zit. nach Fränkel.) — ⁵ Siegmund: Henke-Lubarsch Bd. 4/3, S. 392. 1929. — ⁶ Sparmann: D. Z. Chir. 164, 136 (1921).

(Aus der morphologisch-physiologischen Abteilung des physiologischen Universitäts-institutes in Wien.)

Ein gynandromorphes Huhn.

Von

Privatdoz. **L. Moszkowicz** und Prof. **W. Kolmer.**

Mit 10 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 16. Juli 1930.*)

Ein typischer Fall von Gynandromorphismus beim Huhn verdient wohl genauer beschrieben zu werden, da diese Mißbildung zwar bei Vögeln wiederholt beobachtet wurde, aber doch eine große Seltenheit darstellt. Unsere Anschauungen über das Wesen der Geschlechtsbestimmung haben sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Man hat erkannt, daß die Relation (Epistase) der in den Chromosomen wirksamen männlichen und weiblichen Geschlechtsbestimmer von entscheidender Bedeutung ist und daß auch die Keimdrüsen ihre geschlechtsspezifische Differenzierung unter dem Einfluß der stärkeren geschlechtsbestimmenden Erbfaktoren erhalten. Die gereifte Keimdrüse bewirkt durch ihre Hormonleistung eine volle Entfaltung der bereits geschlechtlich bestimmten Organe, ihre Wirkung ist aber offenbar nur hinzufügend, das Wesentliche sind die genotypischen in den Chromosomen wirkenden Kräfte. Um so wichtiger ist jede Beobachtung einer Mißbildung bei Hormontieren, die ein Nebeneinander geschlechtlich verschieden differenzierter Zellen und Organe und vor allem auch ein Nebeneinander männlicher und weiblicher Keimdrüsen in einem Organismus aufweist.

Das Tier wurde dem einen von uns (M.) durch einen Hühnerfarmer lebend zugeschickt, wobei über die Herkunft des Tieres folgendes mitgeteilt werden konnte: Es stammte aus einer Hühnerzuchstanstalt, welche seit jeher nur Hühner der Rhode-Islander-Rasse züchtet, und wurde am 4. 5. 29 mit einer Sendung von 1200 Küken an den oben erwähnten Farmer verkauft. Die Küken litten eine Zeit lang an der weißen Ruhr, erholten sich dann wieder. Das Tier wurde zuerst für eine Henne gehalten. Daher blieb es, als bei den gleichaltrigen Tieren die Geschlechtsmerkmale hervortraten und die männlichen Tiere abgestoßen wurden, am Leben. Erst später entwickelten sich die männlichen Merkmale stärker, so daß es nun auffiel, daß unter den Hennen ein Hahn auftauchte. Bei genauer

Besichtigung wurde aber erkannt, daß das Tier nur halbseitig einem Hahn glich. Es wurde als Kuriosum noch eine Zeit lang gefüttert und dann

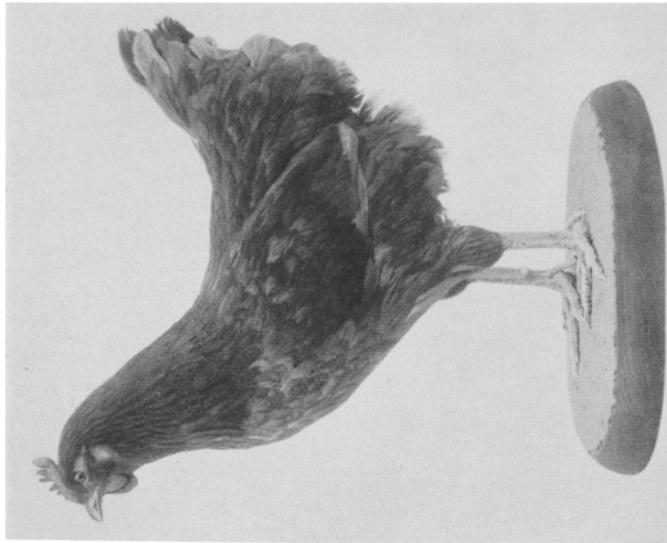


Abb. 2.

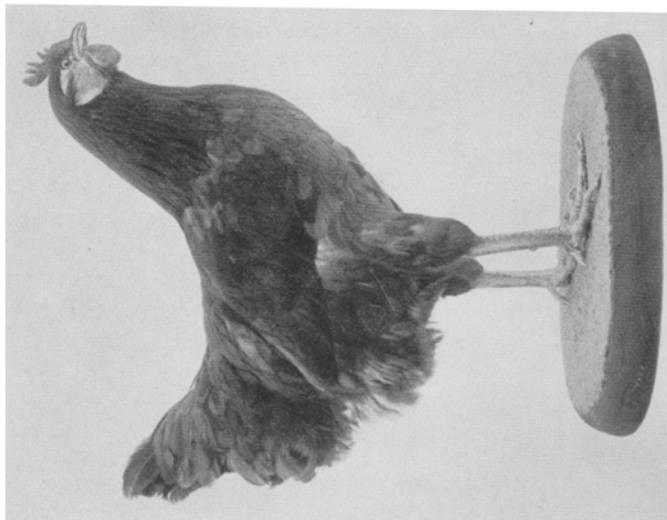


Abb. 1.

an uns weitergegeben. Es hat nie gemausert, nie gekräht und keinerlei geschlechtliche Leistungen gezeigt.

Wir erhielten das Tier am 19. 1. 30 und konnten an ihm folgendes feststellen (Abb. 1 und 2): Huhn der Rhode-Islander-Rasse, an dem vor allem auffällt, daß das rechte Bein länger ist, größere Zehen hat und einen Sporn trägt, während das kleinere linke Bein ungespornt ist. Die ganze linke Körperhälfte deutlich kleiner, wodurch das ganze Tier ein asymmetrisches Aussehen und einen hinkenden Gang erhält. Rechter Kehllappen größer als der linke, der Kamm hält die Mitte zwischen Hahnen- und Hennekamm. Auch die fleischige Umrahmung der Augen ist links und rechts verschieden, auf der weiblichen Seite an den Augen ein größeres Feld von kleinen Federn besetzt als auf der männlichen rechten Seite. Die Farbenunterschiede des Gefieders sind bei den beiden Geschlechtern der Rhode-Islander-Rasse nicht sehr auffallend. Dennoch bemerkt man an den mehr matten Federn der linken weiblichen Seite, den mehr metallisch glänzenden der rechten männlichen Seite, ferner am Halsbehang deutliche Geschlechtsunterschiede. Besonders beim Anblick von vorne und von oben war es deutlich erkennbar, daß genau in der Mittellinie des Körpers die verschiedenen Färbungen der beiden Körperhälften sich absetzen.

Wir haben nun das Tier längere Zeit beobachtet und konnten also feststellen, daß es, trotzdem es dem Alter nach schon geschlechtsreif sein sollte, keine Eier legte, nicht krähte. Es hatte nicht die stolze Haltung des Hahnes, sondern die geduckte der Henne.

Anfangs März wurde das Tier getötet. Bei der Obduktion fand sich, wie eine von Professor Kolmer sofort angefertigte Skizze (Abb. 3) zeigt, links ein Eierstock, rechts ein Hoden, die Organe waren durch die Gekrösewurzel von einander getrennt. Über die Vorderfläche der linken Niere verlief ein Eileiter, der nach links abweichend endete.

Abb. 3. Skizze des Situs sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle und Entfernung des Darmschlauchs. Rechts der Hoden, links der Eierstock, an seinem unteren Ende in einen Ovotestisteil übergehend. Links oben der rudimentäre Eileiter.

Der Durchmesser des Hodens beträgt 5 mm. Das Organ liegt der einen Seite der Hohlvene unmittelbar an (siehe den Querschnitt durch beide Keimdrüsen Abb. 4). Dorsal grenzt daran die normal ausgebildete Nebenniere, die ebenfalls der Cava anliegt. Zwischen ihr und der Nebenniere der Gegenseite finden wir den Querschnitt der Aorta, davor den Grenzstrang des Sympathicus. Links schließt der als höckeriger Körper erscheinende Eierstock an.

Die mikroskopische Untersuchung (Prof. Kolmer) ergibt folgende Einzelheiten:



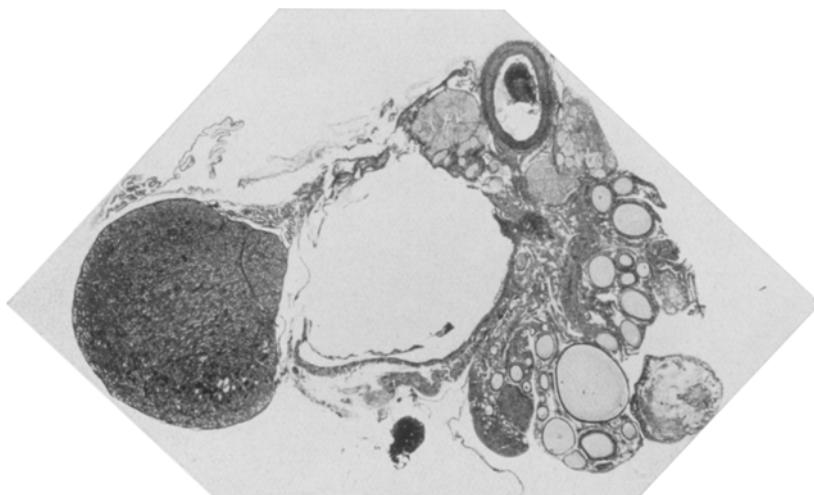


Abb. 4. Querschnitt der Gonadengegend. Rechts Hodenquerschnitt, links Querschnitt des Eierstocks, diesem anliegend die Nebenniere, in der Mitte Vena cava und Aorta.

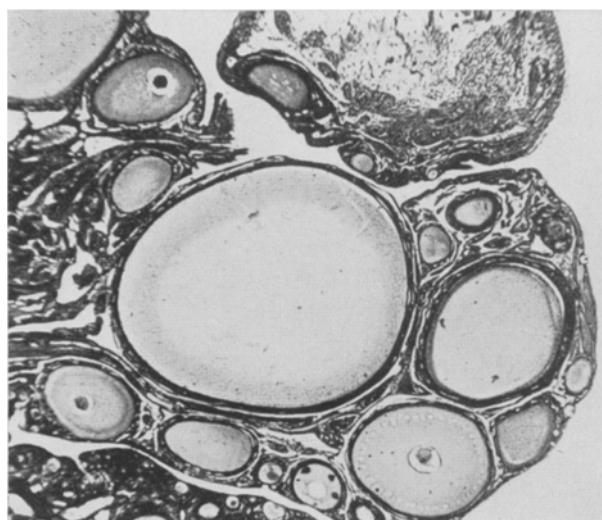


Abb. 5. Ein Abschnitt des Eierstocks bei mittlerer Vergrößerung mit gut ausgebildeten Follikeln.

Der *Eierstock* enthält zahlreiche Primärfollikel (Abb. 5). Es finden sich von den kleinsten, in Nestern gelegenen Eizellen, welche die Größe von 8μ nicht überschreiten, hinauf alle Übergänge zu Follikel bis zu 2 mm Durchmesser. Die Follikel erscheinen normal gebaut und die Ausbildung der Eier ist, was ihren Dotter betrifft, und in bezug auf die Ausbildung des Kernes, der Chromosomenbürsten in den größeren Kernen, ohne Besonderheiten. Die Follikel sind von Zwischenzellnestern umgeben. Manche Anteile des Eierstocks sind von Gerüstzellen gebildet, dazwischen finden sich Stränge von Fibroblasten. An einzelnen Stellen finden



Abb. 6. Querschnitt des Hodenparenchyms bei gleicher Vergrößerung. Hodenkanälchen vor Beginn der Spermatogenese.

sich Abschnitte dieses Gewebes in allen Stadien der Umwandlung in Fettgewebe mit bis zu 10μ großen Fetttropfen in den Zellen. Auch lymphzellige Gebilde finden sich reichlich eingesprengt, an einzelnen Stellen sieht man Andeutung von Blutbildung in den oberflächlichen Schichten.

Der *Hoden* zeigt eine Ausbildung wie bei unreifen jungen Hähnen. Die dicht gedrängten Samenkanälchen haben einen Durchmesser von durchschnittlich 64μ , ihre Wandung besteht aus einer zarten Membrana propria, einer Schicht von zylinderförmigen Sertolischen Zellen und zwischen diesen Spermatogonien mit wenig Zelleib und 6μ großen kugeligen Kernen. Stellenweise erscheinen die epithelialen Gebilde auch 2—5 reihig angeordnet, nirgends aber finden wir mitotische Vorgänge oder Entwicklungsstadien, die sich als Samenzellen ansprechen lassen. An vielen Stellen sieht man Spermatogonien mit undeutlichen Zeichen

der Regeneration, an das Lumen gerückt, vereinzelte auch in das Lumen ausgestoßen, vielfach finden sich dort ausgesprochen acidophile Ballen von amorpher Struktur und ungefähr Zellgröße. In einzelnen Kanälchenabschnitten wird die Wand fast nur von den Sertolischen Zellen gebildet. Ein Lumen ist aber überall erhalten. Das Zwischengewebe ist deutlich nachweisbar, aber nicht besonders reichlich. Es enthält neben Bindegewebszellen kleine, als Zwischenzellen ansprechbare Gebilde, nirgends aber davon größere Mengen. Die Wand der Hodenkanälchen ist nicht verdickt, auch das ganze Bindegewebe des Hodens nicht vermehrt, die Albuginea ist zart entwickelt. Die Kanälchen des Nebenhodens zeigen die Verhältnisse des infantilen Vogels, zeigen aber ein ziemlich weites Lumen, die Coni

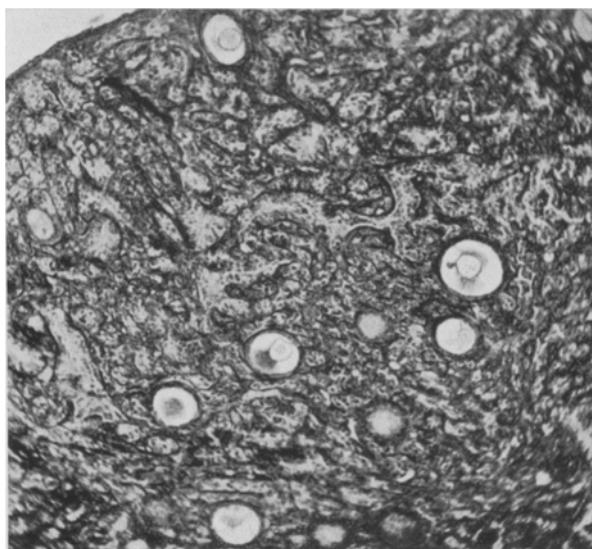


Abb. 7. Ovotestis. Kleine Eifollikel inmitten von unvollkommen ausgebildeten Hodenkanälchen.

vasculosi tragen Flimmerepithel. Irgendein Inhalt der Kanälchen fehlt. Die Blutgefäße sind normal entwickelt.

Wir sehen somit, daß beide vorhandenen Gonaden in annähernd normaler Lage und normaler struktureller Ausbildung vorhanden sind. Ganz vereinzelt kann man atretische Follikel nachweisen, in denen die Eier einer langsamen fettigen Degeneration entgegengehen. Einzelheiten, die darauf deuten würden, daß von der einen Gonade ausgesprochen schädigende Einflüsse auf die andere ausgeübt würden, ließen sich nicht feststellen, höchstens in dem Sinne, daß beide Gonaden im Jugendzustande zu verharren scheinen.

Das erhaltene Stück des Eileiters zeigt Verhältnisse, die annähernd der Norm bei einer jungen Henne entsprechen, bevor die Legezeit eingesetzt hat. Die gut ausgebildeten verwickelten Falten der Eileiterlichtung sind mit mehrreihigem Flimmerepithel ausgekleidet, sekretorische Vorgänge nirgends im Epithel nach-

weisbar. Auch der Eileitertrichter weist annähernd normale Verhältnisse auf. Neben dem Harnleiter verlief ein sehr zarter, mit niedrigem kubischen Epithel ausgekleideter Kanal, der sich fast bis an die Kloake verfolgen ließ, es handelt sich offenbar um das Vas deferens dieser Seite.

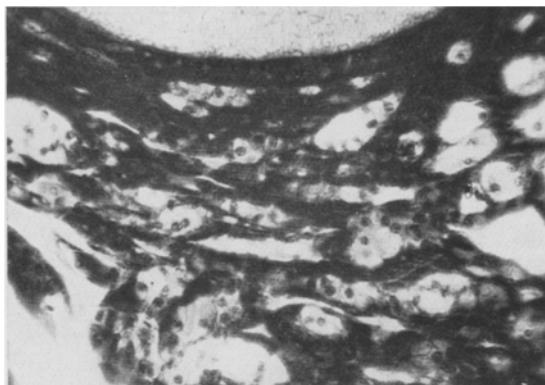


Abb. 8. Zwischenzellgruppe im Eierstock zwischen vier Follikeln.

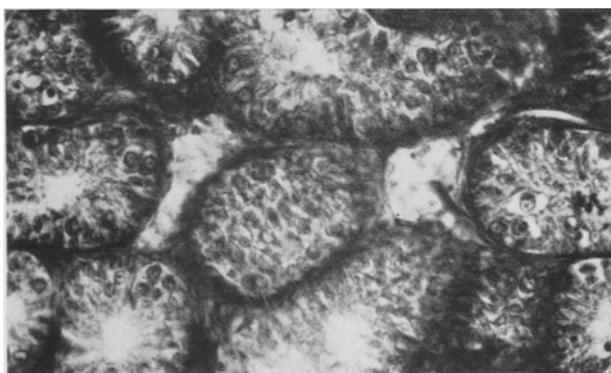


Abb. 9. Zwischenzellnester aus der Peripherie des Hodengewebes.

Bei der Durchsicht einer Stufenserie durch den *Eierstock* ergab sich, daß an einzelnen Stellen ein Gewebe vorhanden war, das Zellstränge in großen Mengen enthielt, die durch Bindegewebe und Zwischenzellen getrennt waren. Dieses Gewebe leitete hinüber zu Abschnitten, in denen diese Zellstränge auch eine Verästelung, stellenweise auch die Andeutung eines Lumens zeigten wie bei einem jugendlichen *Hoden*. Es kann kein Zweifel bestehen, daß wir in diesem Eierstock lokal wenigstens Rudimente von Hodengewebe vorfinden, und wir müssen somit diese Gonade als partielles Testovar bezeichnen. Wir werden uns dabei

erinnern, daß schon von verschiedenen Seiten Fälle beschrieben worden sind, in denen bei Tieren in fortgeschrittenem Alter eine Umwandlung von Eierstockgewebe in Hodengewebe, verbunden mit Veränderungen der sekundären Geschlechtscharaktere zu beobachten waren. Dabei muß darauf hingewiesen werden, daß gerade in jenem Bereich, wo sich vereinzelte mittelgroße Eizellen von etwas atypischen Hodenkanälchen umgeben finden, die Zwischenzellen vollkommen fehlen, während sie in der Umgebung solcher und größerer Eier in den anderen Teilen des Ovariums stets zu finden sind.

In der Höhe des als Ovotestis bezeichneten Abschnittes des Eierstocks fand sich ein ganz kleines Rudiment einer *Nebenhodenanlage*, auf dem Querschnitt aus etwa 7 Kanälchen bestehend, die kaum ein Drittel des Durchmessers der Nebenhodenkanälchen der Gegenseite zeigten. Im weiteren Verlauf der Stufenseite abwärts fand sich *beiderseits* ein *Vas deferens*, was wie *Boring* und *Pearl* gezeigt haben, als normaler Befund bei jedem weiblichen Huhn zu werten ist.

Halbseitenzwitter (Gynandromorphe) wurden bei Insekten (Bienen, Schmetterlingen, Fliegen) und Vögeln (Finken, Gimpeln, Fasanen, Hühnern) beobachtet. Ihr Vorkommen ist ein klarer Beweis dafür, daß der geschlechtliche Dimorphismus der Tiere nicht allein durch die Hormonwirkung der Keimdrüse bedingt sein kann. Denn hier haben wir beide Keimdrüsen in einem Organismus nebeneinander und dennoch zeigen beide Körperhälften genau bis zur Mittellinie verschiedene Geschlechtsmerkmale. Das kann nur so erklärt werden, daß die einzelnen Zellen der beiden Körperhälften einen geschlechtlichen Unterschied aufweisen.

Der *Gynandromorphismus* ist wohl zu unterscheiden vom *Hermafroditismus*⁵. Die Erklärung der Entstehung beider Anomalien durch *Richard Goldschmidt*² ist jetzt wohl durch alle Biologen angenommen. Die Zellen vielzelliger Tiere (und Pflanzen) enthalten nach dieser Auffassung stets männliche und weibliche Geschlechtsbestimmer sind also als *doppelgeschlechtlich* anzusehen. Die geschlechtliche Differenzierung wird dadurch erreicht, daß die Zellen des einen Geschlechts (z. B. beim Menschen die männlichen, bei den Vögeln die weiblichen) um ein Geschlechtschromosom weniger in ihrem Chromosomensatz haben. Daraus ergibt sich ein Überwiegen (Epistase) der einen Geschlechtlichkeit. Wenn normale Geschlechtswesen entstehen sollen, muß aber dieses Überwiegen eine gewisse Größe (epistatisches Mindestmaß) erreichen. Ist der Wertunterschied der Geschlechtsgene zu gering, so kann es in verschiedenen Stadien des Lebens zu einem *Geschlechtsumschlag* kommen. Fällt dieser in die embryonale Entwicklungszeit, so wird ein Teil der Organe im Sinne des genetischen Geschlechtes differenziert. Von einem gewissen Zeitpunkt (Drehpunkt) an verläuft die weitere

Differenzierung der Organe im Sinne des anderen Geschlechtes. So entsteht eine je nach der zeitlichen Lage des Drehpunktes der Geschlechtlichkeit verschiedene Vereinigung von Merkmalen beider Geschlechter und auch die Keimdrüse kann davon betroffen werden, so daß sie einen mehr oder weniger vollkommenen Umbau erfährt oder aber männliches und weibliches Keimdrüsengewebe nebeneinander zur Entwicklung kommen. Dieses durch Geschlechtsumschlag entstandene Nebeneinander von Merkmalen beider Geschlechter nennt *Goldschmidt Intersexualität*. Es ist klar, daß bei intersexuellen Individuen alle Zellen denselben Chromosomensatz haben müssen. Was die Anomalie auslöst, ist lediglich das zu geringe Vorwiegen des einen Geschlechtsbestimmers, so daß infolge einer physiologischen Schwankung der zunächst unterliegende Geschlechtsbestimmer zum überlegenen wird. Intersexualität kommt bei Insekten, Amphibien, Fischen, Vögeln, Säugetieren und Menschen zur Beobachtung. Sie wird zurückgeführt auf Kreuzung entfernter Rassen, deren Geschlechtsgene nicht richtig auf einander abgestimmt sind.

Das Wesen des Hermaphroditismus (Intersexualität) ist also die *zeitliche* Aufeinanderfolge verschiedener geschlechtlicher Entwicklungsphasen bei gleichbleibendem Chromosomensatz. Im Gegensatz dazu stellt der Gynandromorphismus ein *räumliches* Nebeneinander männlicher und weiblicher Zellen dar, die sich eben durch ihren verschiedenen Chromosomensatz geschlechtlich von einander unterscheiden. Im äußersten Fall ist genau die eine Körperhälfte männlich, die andere weiblich bestimmt. Man spricht dann von einem Halbseitenzwitter. Bei Bienen kennt man auch Fälle, wo ein Viertel dem einen Geschlecht angehört, drei Viertel dem anderen. Es gibt auch andere geschlechtliche Mosaikbildungen.

Die Entstehung dieser Mißbildung, die bei Bienen, Schmetterlingen, Fliegen, Finken, Gimpeln, Fasanen, Hühnern zur Beobachtung kam, kann nur erklärt werden, wenn man darlegt, wie es möglich wird, daß die Zellen eines Organismus verschiedene Chromosomensätze haben. Diese Anomalie kann nur zur Zeit der Befruchtung zustandekommen, da ja bei den späteren Zellteilungen immer wieder der Chromosomensatz der befruchteten Eizelle und der aus ihr hervorgehenden Blastomeren in ganz gleicher Weise von der Mutterzelle auf die beiden Tochterzellen verteilt wird.

Es gibt eine Reihe von Erklärungen (*Boveri, Morgan, Donecaster*) für den Entstehungsmechanismus dieser Mißbildung. Sie dürften, jede für eine andere Tierart, alle richtig sein. Es sei auf die genaue Darlegung in einer Arbeit *Richard Goldschmidts*² verwiesen. Hier sei nur hervorgehoben, daß diese Erklärungen durchaus nicht bloße Annahme sind, da sie einer Nachprüfung im Kreuzungsversuch zugänglich sind. Kreuzt man z. B. gelbe italienische Bienen mit unseren einheimischen braunen,

so haben die männlichen und weiblichen Körperteile, wenn Gynandromorphismus auftritt, auch noch die Marke ihrer Herkunft vom Vater oder der Mutter in ihrer Färbung. Das gibt eine Überprüfung über die Richtigkeit der theoretischen Deutung.

Für die Vögel (also auch für unseren Fall) dürfte die Erklärung von *Doncaster* am ehesten zutreffen. Dieser nimmt an, daß nach der letzten Reifeteilung der Oocyten, der Reduktionsteilung, die beiden Tochterzellen nicht, wie es normal wäre, sich von einander trennen, sondern beisammen liegen bleiben und verschmelzen. *Es entsteht ein zweikerniges Ei*. Da nun bei den Vögeln das weibliche Geschlecht das heterogamete ist, d. h. da die weiblichen Zellen nur ein Geschlechtschromosom besitzen, so muß das zweikernige Ei zwei chromosomal verschiedene Kerne haben. Denn bei der Reduktionsteilung einer weiblichen Zelle muß ein Kern mit und ein Kern ohne Geschlechtschromosom entstehen. Wenn nun jeder der beiden Kerne von einem Spermatozoon befruchtet wird, so wird jedem Eikern ein männlicher Chromosomensatz zugeführt, der bei den Vögeln stets ein Geschlechtschromosom enthält. Die befruchtete zweikernige Eizelle hat dann in dem einen Kern den weiblichen Chromosomensatz mit nur einem Geschlechtschromosom, in dem anderen Kern den männlichen Chromosomensatz mit zwei Geschlechtschromosomen (Abb. 10). Daß nun aus diesen geschlechtlich verschiedenen ersten zwei Blastomeren ein Halbseitenzwitter entstehen kann, beweist auch, daß die ersten zwei Blastomeren den beiden Körperhälften entsprechen. Im Schrifttum findet sich ein Fall von Gynandromorphismus beim Huhn (*M. Th. Macklin*³), der viel Ähnlichkeit mit dem unseren aufweist. Er unterscheidet sich von diesem insofern, als jenes Tier offenbar zwei *reife* Keimdrüsen nebeneinander trug. Denn es soll Eier gelegt haben (wenn auch etwas kleinere) und *gleichzeitig* imstande gewesen sein, Hennen zu treten. Es war aber weniger aggressiv wie andere Hähne, kämpfte auch nie mit anderen Hähnen und krähte nie. Im Eierstock fanden sich Eier verschiedener Größe, im Hoden reife Spermatozoen. Auch hier fand sich in den Eierstock eingesprengt Hodengewebe. Die Asymmetrie des Skelettes ist in jenem Fall so genau beschrieben, daß wir glaubten, die ähnlichen Befunde unseres Falles in der Beschreibung vernachlässigen zu können. In dieser Mitteilung von *Macklin* wird auch (leider ungenau) eine halbseitig geschlechtlich asymmetrische Frau beschrieben. Skelet, Muskulatur und Brustdrüsen sollen links und rechts verschieden gewesen sein.

Ob es Gynandromorphismus beim Menschen gibt, kann man nicht sagen. Es gibt keinen einwandfrei beglaubigten Fall. Einseitige Gynae-

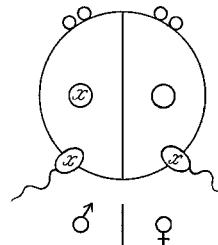


Abb. 10.

komastie beim Manne, ungleiche Entwicklung der Brustdrüse bei der Frau werden nicht selten beobachtet. Solche Asymmetrien kommen auch bei hermaphroditischen Individuen vor. Ich möchte bis auf weiteres die Frage offen lassen, ob echter Gynandromorphismus beim Menschen überhaupt möglich ist. Ich halte es für wahrscheinlich, daß die Entstehung des Gynandromorphismus mit der weiblichen Heterogametie der Vögel zusammenhängt. Die Ungleichheit der beiden Kerne des zweikernigen Eies ist dann leicht verständlich. Dagegen müßte beim Menschen, dessen weibliche Zellen zwei Geschlechtschromosomen enthalten, die Ungleichheit der beiden Kerne dadurch zustandekommen, daß das zweikernige Ei zufällig von zwei verschiedenen Spermatozoen (einem mit und einem ohne Geschlechtschromosom) befruchtet wird, ein Zusammentreffen, das höchst unwahrscheinlich ist.

Das Nichttauseinandertreten der reifen Eizellen nach vollendeter Reduktionsteilung könnte durch äußere Einflüsse bedingt sein. *Rösch*⁶ hat im Versuch nachgewiesen, daß durch mehrstündige Unterkühlung befruchteter Bieneneier ein geringer Prozentsatz gynandromorpher Tiere entsteht.

Der Befund von Hodengewebe im Eierstock unseres Halbseiten-zwitters erfordert noch eine besondere Besprechung. Wird doch dadurch die Halbseitigkeit der Mißbildung gestört, so daß man die Frage aufwerfen könnte, ob da überhaupt von Gynandromorphismus gesprochen werden kann. Dieser Befund ist um so auffallender, als er auch an dem anderen im Schrifttum beschriebenen Falle erhoben wurde. Eine Erklärung finden wir durch Vergleichung mit den Fällen von Hermaphroditismus bei Hühnern. Es handelt sich in den meisten Fällen, siehe z. B. *Boring* und *Pearl*¹, um weibliche Tiere, die in einem gewissen Alter männliche äußere Geschlechtsmerkmale (Sporen, Kamm, Bartlappen) annehmen, aber auch in ihrem Gehabén den Geschlechtsumschwung erkennen lassen. Sie hören auf, Eier zu legen, krähen, treten die Hennen. Bei solchen Tieren findet man nicht selten Hodengewebe in den Eierstöcken. Die Autoren nehmen an, daß es sich um einen allmählichen Umbau des Eierstockes zum Hoden handle und schließen dies namentlich daraus, daß nicht selten gewisse interstitielle Zellformen (lutear cells), die sonst nur im Eierstock zu sehen sind, in den Ovotestes zwischen den Hodenkanälchen auftreten. Es handelt sich also wahrscheinlich bei diesen Hühnern um einen Geschlechtsumschwung im erwachsenen Zustand (Adulthermaphroditismus). Dieser Geschlechtsumschlag ist bis zu einem gewissen Grade physiologisch begründet. *Bonnier* (angeführt nach *Kiyoshi Masui*⁴) hat dies durch folgenden Versuch erwiesen. Kastriert man ganz junge weibliche Küken so regeneriert eine weibliche Gonade, kastriert man einige Tage später, dann regeneriert ein Hoden. Das kann im Sinne der Intersexualitätslehre *Goldschmidts* nur so verstanden werden, daß beim Huhn wenige Tage nach dem Schlüpfen

ein Valenzumschwung der Geschlechtsgene erfolgt. Davon ist jedoch nichts zu bemerken, solange ein normaler Eierstock durch seine Inkretwirkung die genetische Geschlechtlichkeit verstärkt. Wird diese Hormonwirkung durch Krankheit oder Kastration geschädigt, so zeigt sich der Geschlechtsumschwung in der Regeneration einer männlichen Gonade. Wenn nun bei manchen Hennen auch ohne vorherige Zerstörung des Eierstocks ein Umbau zum Hoden erfolgt, so kann das so erklärt werden, daß bei diesen Tieren die schon physiologischerweise zunehmende Valenz der männlichen Geschlechtsgene zuletzt so mächtig wird, daß sie durch die Hormonwirkung der Keimdrüse nicht aufgehoben werden kann.

Die gleiche Wirkung erfolgt im Körper des halbseitenzwittrigen Huhnes um so leichter, als hier ja auch ein Hoden seine Hormone absondert. Wir hätten es also dann mit einer Verbindung von Gynandromorphismus und Intersexualität zu tun.

Schrifttum.

¹ *Boring u. Pearl*: Hermaphrodite birds. *J. of exper. Zool.* **25**, 1 (1918). —
² *Goldschmid, R.*: Beitrag zur Kenntnis des Gynandromorphismus. *Biol. Zbl.* **43**, 518 (1923) u. *Erg. Biol.* **2**. — ³ *Macklin, M. Th.*: Description of material from a gynandromorph fowl. *J. of exper. Zool.* **38**, 355 (1923). Hier die Literatur. —
⁴ *Kiyoshi Masui*: Zur Kenntnis der Geschlechtsdifferenzierung bei Hühnern. *Arch. Entw.mechan.* **121**, 72 (1930). — ⁵ *Moszkowicz*: Intersexualitätslehre und Hermaphroditismus. *Klin. Wschr.* **1929**, H. 7/8. — ⁶ *Rösch, G. A.*: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung von Gynandromorphen bei der Honigbiene. *Verh. dtsch. zool. Ges.* **1928**, 219.

Über die Rolle des Blutumlaufes bei der Entstehung der Pankreasfettgewebsnekrose.

Von

Dr. med. R. Schweizer, Zürich.

(Eingegangen am 16. August 1930.)

Die Verheerung, zu der es bei der akuten Pankreasfettgewebsnekrose besonders im Bauchraum kommt, beruhen nach allgemeiner Ansicht zum größten Teil auf der Wirkung des Pankreassaftes, der irgendwie innerhalb der Drüse aktiviert wurde und der dann Zutritt zu den Geweben fand. Dazu gesellen sich häufig infektiöse Vorgänge. Auf manche Schwächen dieser Auffassung habe ich mehrfach¹ hingewiesen und auch einen Weg angedeutet, der eine andere Erklärung ermöglicht. Die Fermenttheorie beherrscht die Gemüter aber so völlig, daß derartige Betrachtungen kaum Beachtung finden. Nur wenige Forscher erwähnen meine Ansicht und lehnen sie ab. Da aber kein Zweifel darüber besteht, daß Hyperämien, Blutungen, Nekrosen, Infiltrate und Exsudate auch als bloße Folgen von Kreislaufstörungen auftreten können, so möchte ich nochmals versuchen, die Rolle des Blutumlaufes bei der Entstehung der Pankreasfettgewebsnekrose zu umschreiben. Um mich nicht erneut dem Vorwurf von *Brocq*², meine Hypothese sei höchst unklar, auszusetzen, bin ich genötigt, etwas weiter auszuholen und die Betrachtung systematischer zu gestalten. Im allgemeinen Teil soll die Einwirkung der cerebralen und peripheren Gefäßzentren auf das Splanchnicusgebiet und, so weit erforderlich, auch auf den übrigen Kreislauf besprochen werden. Der spezielle Teil hat sich dann mit den Vorgängen bei der Pankreasfettgewebsnekrose zu befassen.

Allgemeiner Teil.

Einleitung: Allgemeines über die Durchblutung der Organe.

Da sich der Blutbedarf der Organe nach dem Grad ihrer Beschäftigung richtet, werden dem Kreislaufapparat unablässig besondere Aufgaben gestellt, die gelöst werden müssen, ohne daß der allgemeine Blutumlauf dabei in schädlicher Weise beeinflußt wird. Es geschieht dies auf zwei Wegen. Einmal durch Veränderung der Blutmenge. Flüssige Blutbestandteile werden ins Gewebe und nach außen abgeschieden. Oder umgekehrt, es tritt Gewebsflüssigkeit ins Blut ein. Diese

¹ Schweiz. med. Wschr. 1922, Nr 15; 1923, Nr 16; 1924, Nr 11; 1927, Nr 22.

² J. de Chir. 25, 22.

Vorgänge können die Blutmenge in kurzer Zeit ganz erheblich verändern. Noch rascher dürften Verschiebungen von Blutmengen innerhalb der geschlossenen Bahn möglich sein. Dieser Vorgang geht in der Weise vonstatten, daß die Gefäße in einem Bezirk enger und diejenigen in einem anderen Bezirk weiter werden. Das soll aber nicht heißen, daß sich in den betreffenden Abschnitten stets das ganze Röhrennetz, etwa dem Kaliber entsprechend, an diesen Vorgängen beteilige. Die Dinge liegen weit verwickelter. Arterien, Capillaren und Venen wahren sich eine gewisse Selbständigkeit in bezug auf die Gestaltung ihrer Lichtung. Sogar Arterien und Capillaren können unter Umständen ungleichsinnig oder nur abschnittsweise reagieren. Erst die Mikroskopie am Lebenden hat uns über das wechselseitige Spiel im Capillargebiet aufgeklärt. Normalerweise fließt das Blut aus einer Arteriole geradenwegs durch die jener zugeordneten Capillaren zur resultierenden postcapillären Vene. *Ricker*¹ bezeichnet diese Strecke als Terminal- oder Endgebiet. Capilläre Anastomosen benachbarter Endgebiete werden nur unter bestimmten Umständen benutzt. So wird möglich, daß im gleichen Organ oft ganz verschieden eingestellte Einheiten nebeneinander liegen. Die Verengerung der Capillarlichtung kann bis zum völligen Verschluß oder jedenfalls bis zur Undurchgängigkeit für die körperlichen Bestandteile gehen. Erstrecken sich solche Ein- und Ausschaltungen von Capillaren auf größere Gebiete, so verändern sie den Blutgehalt eines Organes in hohem Maße.

Zu diesen Vorgängen, die wir ganz allgemein im Körper antreffen, gesellen sich noch besondere Maßnahmen, welche die Eigenart der Gefäßversorgung der Organe ermöglicht. *Havlicek*² vertritt die Auffassung, daß in manchen Organen der lange Weg, den das Blut normalerweise geht, durch Benutzung gewisser Anastomosen abgekürzt werden könne. Solche Kurzschlüsse sind ein sehr wirksames Mittel, Blut zu sparen. Dabei leidet die Ernährung der Organe nicht, es wird nur die für den übrigen Körper nützliche Leistung ausgeschaltet, das Organ läuft leer. Bei den Nieren z. B. soll so die Durchgängigkeit durch die Glomeruli gesperrt werden. Diese sehr einleuchtende Ansicht wird durch neue Versuche³ in gewissem Grade erhärtet. Diese Forscher fanden, daß nach Einspritzung von Tusche in den linken Vorhof die Farbteilchen in allen Nierengefäßen reichlich vorhanden waren. Wurden die Tiere aber vorher mit allerlei Giften, z. B. Cantharidin, Sublimat, Chrom behandelt, so blieben die Capillaren der Glomeruli und der intertubulären Räume fast frei von Tusche. Diese Gefäße müssen also praktisch für körperliche Gebilde abgeriegelt gewesen sein.

Wieder anders liegen die Verhältnisse bei der Milz und zum Teil auch bei den Corpora cavernosa. Da finden sich eigene Räume, die der Aufstapelung und Abgabe von größeren Blutmengen dienen. Solches Depotblut ist bald mehr, bald weniger fest von dem freien Blutumlauf abgeschlossen. Auch hier kann das Blut durch Abkürzung den Umweg durch die Hohlräume vermeiden. Dabei wirken innere und äußere Einflüsse bald im einen, bald im anderen Sinn⁴. Diese kurzen Ausführungen sollten genügend erläutern, über wie reiche Mittel der Körper verfügt, um die Durchblutung eines Organes oder einer bestimmten Körpergegend zu regeln.

Da nun der Blutumlauf der Ernährung, der Organleistung sowie der Wärme-regelung des Körpers dient, so bedeutet eine Blutverschiebung einen recht

¹ Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: Julius Springer 1924.

² Hippokrates: Bd. 2, 105. 1929.

³ Eppinger, Laszlo, Rein, Schürmeyer: Klin. Wschr. 1930, Nr 14, 633.

⁴ Z. B. Hueck u. Oberniedermayer: Krkh.forschg 3 (1926); Eppinger: Z. ärztl.

Fortbildg 20 (1929); Rein u. Rössler: Z. Biol. 89, 237 (1929); Henschlen: Schweiz. med. Wschr. 1928, Nr 6 u. 7.

bedeutungsvollen und verwickelten Vorgang, der notwendig unter die Oberaufsicht des Zentralorgans gehört.

Da sich unsere Betrachtung vorzugsweise mit den Vorgängen im Splanchnicusgebiet zu befassen hat, so sei zur Ergänzung auf „Die Regulierung des Blutkreislaufes“ von *W. R. Hess* (bei Thieme 1930) verwiesen.

Die Untersuchung soll nach folgendem Schema erfolgen:

Die Vorgänge im Gewebe hängen ab:

A. vom Blutumlauf. Dieser wird beeinflußt durch Antriebe, welche ausgehen von den

I. Gehirnzentren,

1. bei psychischen Vorgängen,
2. bei anaphylaktischem oder anaphylaktoidem Shock,
3. bei Gewalteinwirkungen und Erkrankung des Schädelinhaltens.

II. peripheren Gefäßnerven,

1. bei extravasalen Reizen,
2. bei intravasalen Reizen.

B. von den mit den Zellen in Berührung tretenden Stoffen.

A.

I. Reglung des Kreislaufes durch die Gehirnzentren.

1. Bei psychischen Vorgängen.

Der Einfluß der Psyche ist auch für den Laien unverkennbar. So läßt eine Beleidigung des Schamgefühls bei vielen, aber durchaus nicht bei allen Personen die Hautgefäße des Gesichtes, manchmal auch des Halses und der Brust erweitern. Umgekehrt bewirkt Schreck Gefäßzusammenziehung, die sich, allerdings neben anderen Reaktionen, fast auf der ganzen Körperoberfläche geltend macht. Gedanken erotischer Natur bringen die Corpora cavernosa zum Schwellen. Von diesen wenigen Beispielen abgesehen, bilden die genialen Versuche *Webers*¹ immer noch die Grundlage unserer Kenntnisse.

Die folgende Tabelle² gibt eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse seiner Forschung.

Es sind also weite Stromgebiete, die bei verschiedenartiger Hirntätigkeit in Erregung geraten. Bemerkenswert ist auch der Gegensatz im vasomotorischen Verhalten der äußeren Kopfteile zu den übrigen äußeren Körperteilen, und zwar kann dieser Gegensatz bei Bewegungsvorstellungen und bei Willkürbewegungen, bei elektrischer Reizung der den Blutdruck beeinflussenden Hirnrindenzone und bei Reizung peripherer sensibler Nerven in Erscheinung treten. Im Einklang damit

¹ Arch. f. Physiol. 1906, 495, Suppl. 309; 1907, 293; 1908, 189, 259, 457; 1909, 348, 359, 367; 1910, 451, Suppl. 377; 1912, 383; 1914, 63, 290, 305, 330, 385, 533. — Mschr. Psychiatr. 20, 528 (1906).

² Arch. f. Physiol. 1910, 471.

steht die Beobachtung von *Scheinessen*¹, daß die Ohrgefäß des Kaninchens in der Chloroformnarkose vom Gehirn aus erweitert werden. Reizung des peripheren durchschnittenen *Halssympaticus* machte Gefäßverengerung.

	Gehirn	Äußere Kopfteile	Bauchorgane	Glieder und äußere Teile des Rumpfes
Bei Bewegungsvorstellung mit oder ohne Ausführung der Bewegung	+	—	—	+
Bei geistiger Arbeit	+	—	+	—
Bei Schreck	+	—	+	—
Bei Lustgefühl	+	+	—	+
Bei Unlustgefühl	—	—	+	—
Im Schlaf	+	—	—	+
Bei peripherer sensibler Reizung	±	—	—	—

+ bedeutet Zunahme, — Abnahme der Blutfülle des betreffenden Körperteils.

Die in der Tabelle verzeichneten Reaktionen erfolgen nur, wenn die Versuche unter gleichen Bedingungen unternommen werden. Schon kleine Abweichungen verursachen Störungen. Wenn *Weber* (l. c. 291, 1914) bemerkt, daß zahlreiche Versuche bei sonst geeigneten Personen in den Nachmittagsstunden das gewohnte Bild der Blutverschiebung vermissen lassen, so möchte ich das nicht, wie *Weber* es tut, auf Ermüdung des Gehirns zurückführen, sondern auf den Umstand, daß die Verdauungsorgane nach einer reichlichen Mahlzeit hyperämisch geworden sind und während der Verdauungstätigkeit das Blut nicht so leicht an andere Organe abgeben. Für meine Auffassung spricht einmal die Tatsache, daß das Gehirn bei karger Ernährung auch nachmittags zu voller Leistung befähigt sein kann und ferner der Umstand, daß die Gefäße der *tätigen* Leber ebenfalls nicht auf andere Reize wie sonst antworten. So fanden *Löffler* und *Nordmann*², daß die während der Verdauung erweiterte Strombahn der Leber nur vorübergehend und in geringem Maße auf Adrenalin reagiere. Diese Beobachtungen stehen nicht im Widerspruch zu den Angaben von *Hess* (l. c. 114), daß die Verdauungsorgane in erster Linie zur Blutabgabe herangezogen werden, wenn es gilt, vitalen Indikationen zu genügen. Geistige Tätigkeit am Nachmittag bedeutet für ein Individuum meist wohl nur ein soziales Erfordernis, aber keine biologische Notwendigkeit. Es besteht also kein Grund, die Verdauunghyperämie zu verringern oder gar zu unterbrechen. Bei Hirnanämie infolge Ligatur der Hirnarterien liegt die Sache natürlich ganz anders. Hier sucht der Organismus mit allen

¹ Zit. in *Esveld*: Arch. f. exper. Path. 147, 301 (1930).

² Virchows Arch. 1925, 119, 257.

Mitteln der todbringenden Blutarmut des Gehirns zu begegnen. Besonders im Splanchnicusgebiet wird Blut eingespart, auch wenn ein Erfolg dieser Maßnahmen ausgeschlossen ist.

Die Webersche Methodik am Menschen könnte auch zu Studien über den Einfluß der Milieutemperatur auf Blutverschiebungen benutzt werden. Neuerdings hat *Rein*¹ mit seiner Methode den Einfluß der Milieutemperatur auf die Durchblutung der Muskulatur dargetan.

Die wichtige Frage der Mitinnervation suchte man natürlich auch durch zahlreiche Tierversuche zu beantworten. *Weber* fand eine solche, *Fleisch*² leugnet sie. Er führt die Hyperämie in tätigen Organen auf die Wirkung saurer Umsatzstoffe zurück. Einen vermittelnden Standpunkt nehmen neuerdings *Keller*, *Loeser* und *Rein* ein³. Sie unterscheiden zwei Gefäßgebiete; das eine davon, die Präcapillaren, wird reflektorisch erweitert, das andere, die eigentlichen Capillaren, wird wahrscheinlich bei der Erschlaffung des Muskels durch saure Umsatzstoffe im gleichen Sinn beeinflußt. Auch bei diesen Versuchen macht sich die reflektorische Gefäßerweiterung weit über das in Tätigkeit gesetzte Gebiet hinaus geltend.

Dann sei daran erinnert, daß manche Verdauungsdrüsen auf bloße Vorstellungen hin in Tätigkeit treten. Auch hier sind die Meinungen geteilt, ob die dabei auftretende Hyperämie der Organe auch durch Mitinnervation oder sekundär durch saure Umsatzstoffe zustande komme. Auch für die Annahme, daß der Eintritt der Menses durch psychische Einflüsse beschleunigt oder zurückgehalten werden könne, fehlen sichere Beweise. Das gleiche gilt in bezug auf das Vorkommen mancher Hautoberflächenblutungen⁴. Wenn auch weitgehende Vorsicht in der Beurteilung solcher Ereignisse geboten ist, muß man doch bedenken, daß es sich nicht um etwas grundsätzlich Neues, sondern nur um einen verstärkten Einfluß des Gehirns auf bestimmte Gefäßnerven handeln würde. Gerade auf diesem Gebiet zeigt aber die persönliche Reaktionsfähigkeit schon bei Gesunden beträchtliche Unterschiede.

Zum Schluß soll noch an einem Beispiel erläutert werden, wie sich auf Grund dieser Anschauungen über die Blutverschiebungen die oft recht verwickelten Verhältnisse erklären lassen.

Bei einer sportlich anstrengenden, länger dauernden Betätigung regen wiederholte zentrale Antriebe das Splanchnicusgebiet zur Einschränkung des Blutverbrauchs an. Das hier eingesparte Blut kommt dem Gehirn, der Muskulatur und den äußeren Teilen des Rumpfes zugute. Auch die Niere beteiligt sich an diesen Sparmaßnahmen, wenn auch

¹ Klin. Wsch. **32**, 1485 (1930).

² Z. Biol. **88**, 573 (1929).

³ Z. Biol. **90**, 260 (1930).

⁴ Jakob: Arch. f. Psychiatr. **88**, 631 (1929).

manchmal in geringerem Grade als andere Bauchorgane¹. Sie schaltet eine entsprechende Zahl Glomeruli von der Arbeit aus. Die Harnabscheidung geht deshalb zurück, obwohl der Blutdruck nicht sinkt und auch das Angebot harnfähiger Stoffe im Blut nicht abnimmt. Die Muskeltätigkeit bildet Wärme. Das Wärmezentrum sucht eine Wärmestauung zu verhindern. Es veranlaßt die durch die zentralen Antriebe besser durchblutete Haut, die Radiatoren (*Havlicek* l. c.) weit zu öffnen und dadurch das Blut abzukühlen. Von der stärkeren Durchblutung der Haut bekommen auch die Schweißdrüsen ihren Anteil, sie sondern mehr Schweiß ab, der durch Verdunsten weitere Abkühlung besorgt. Das Schwitzen bedeutet gleichzeitig einen gewissen, wenn auch auf die Dauer ungenügenden Ersatz für die verminderte Harnbildung. Alle diese Vorgänge werden durch innere (Verdauung) und äußere (Umwelttemperatur) Umstände erheblich beeinflußt.

2. Bei anaphylaktischem und anaphylaktoidem Shock.

Auf ganz anderem Wege gelangte *Lumière*² dazu, die Abhängigkeit des peripheren Kreislaufes, und zwar besonders im Splanchnicusgebiet, von cerebralen Vorgängen nachzuweisen. Er betrachtet die Lebensvorgänge vom kolloidchemischen Standpunkt aus und befaßt sich speziell mit der Bedeutung der Ausflockung für Physiologie und Pathologie. Er studierte die Bedingungen (Anaphylaxie), unter denen Blutkolloide ausfallen, und versuchte die klinischen Symptome als Wirkung dieser Flockulate auf das Gehirn zu erklären. Es gelang ihm, ähnliche Erscheinungen und entsprechende anatomische Veränderungen zu erzeugen dadurch, daß er künstlich hergestellte Niederschläge in die Blutbahn einführte. Da seine Ergebnisse für unsere Betrachtung von großer Bedeutung sind, müssen wir uns etwas näher mit diesen Arbeiten beschäftigen.

Die Kolloide sind keine dauerhaften Verbindungen, sondern neigen zur Ausflockung und damit zur Aufhebung des kolloidalen Zustandes. Die Kolloide des lebenden Organismus sind im allgemeinen dauerhafter als die künstlich hergestellten. Es gelingt heute, Kolloide von recht verschiedener Korngröße zu erhalten, wobei auch die Neigung zur Ausflockung und zum Zusammenballen der Niederschläge wechselt. Zahlreiche physikalische und chemische Einwirkungen beschleunigen oder verlangsamen die Flockulation, z. B. Temperaturänderungen, Einwirkung von allerlei Strahlen und von vielen Chemikalien. Der physikalische Nachweis (Mikroskopie, Nepheloskopie) der Ausflockung gelingt erst von einer gewissen Konzentration an. Der kolloidale Zustand kann aber schon vorher so verändert sein, daß die Einspritzung der Lösung ins Blut des Versuchstieres bereits die Shockwirkung auslöst. Nach *Lumière* ist der physikalische Zustand des Niederschlages und nicht seine chemische Natur für die Wirkung auf das Versuchstier maßgebend. Sehr eindrucks- voll gestaltet sich dieser Nachweis durch die Versuche mit verschiedenen Präparaten

¹ *Rein* u. *Rössler*: Z. Biol. 89, 237 (1929).

² *Lumière*: Rôle des colloïdes chez les êtres vivants 1921, Masson. Théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie 1922, Chiron. Le Problème de l'anaphylaxie 1924, Doin. *Lumière* et *Malespine*: Cpt. rendus Biol. 104, 1010 (1930).

von Bariumsulfat, einem Stoff, der für gewöhnlich auch in großen Dosen ungiftig ist. Die Zubereitung (Anaphylaxie, 28) des wirksamen Präparates erfolgt durch Mischung äquimolekularer Lösungen von Chlorbarium und Natriumsulfat, so daß 1 Liter 2,65 g Bariumsulfat enthält. Dazu wird etwas Kochsalz und arabischer Gummi zugefügt, um die Lösung dem Blut isotonisch und isoviskös zu gestalten. Die Teilchen haben eine Größe von 2–4 μ und haben die Neigung auszuflocken und sich zu unregelmäßigen Gebilden zusammenzuballen. Einspritzung von 10 ccm dieser Lösung in die Carotis eines Hundes macht tödlichen Shock. Die Autopsie ergibt hochgradige Splanchnicushyperämie mit zahlreichen Blutaustritten. Wird aber diesem Präparat von Bariumsulfat etwas Natriumcitrat zugefügt, so umgeben sich die Körner des Bariumsulfats mit einem Schleier des Natriumcitrates. Das verleiht den Teilchen die Fähigkeit sich abzustoßen, sie bleiben in kolloidaler Suspension. Der Überschuß des Citrates wird wegodialysiert. In diesem Zustand verursacht die Einspritzung der sonst tödlichen Menge ins Blut keine Erscheinungen (Anaphylaxie, 31). Zwischen den beiden Zuständen der kolloidalen Suspension und der völligen Ausflockung sind alle Übergänge möglich. *Lumière* bereitete eine feinkörnige Lösung, welche im Verlauf von 18 Tagen von selbst ausreift (Anaphylaxie, 32). Während die Einspritzung anfangs und auch am vierten Tage noch wirkungslos ist, tritt die Shockwirkung mit zunehmender Verklumpung immer deutlicher in Erscheinung, um nach 18 Tagen unmittelbar den Tod im Kollaps zu erzeugen. Daß die Steigerung der Wirkung der zunehmenden Ausflockung parallel geht, läßt sich mikroskopisch deutlich nachweisen. Es gelingt weiter, Ausgangsemulsionen herzustellen, deren Korngröße 10–20mal größer ist als bei den bisher beschriebenen. So lange diese großen Körner gleichmäßig in der Schwebé bleiben, ist die Einspritzung gefahrlos. Erst wenn sie sich zu unregelmäßig geformten Ballen vereinigen, kommt es zum tödlichen Kollaps.

Ähnliche Vorgänge lassen sich innerhalb und außerhalb des Körpers im Blutserum erzeugen. Bei der Anaphylaxie wird durch die einmalige Einspritzung geringer Mengen artfremden Eiweißes der Kolloidzustand des Serums so verändert, daß eine nach einer geeigneten Pause vorgenommene zweite Injektion des Antigens einen Niederschlag erzeugt. Dieselbe Wirkung wird etwa auch durch einmalige Einspritzung großer Dosen eines Antigens erzeugt, z. B. bei der Bluttransfusion¹.

Wird ein geeigneter elektrischer Strom durch inaktives Serum im Reagensglas geleitet, so sammelt sich ein Niederschlag am negativen Pol an. Es dauert eine Weile, bis der mikroskopische Nachweis dieser Ausfällung gelingt. Aber auch schon im Vorstadium kann die Einspritzung den tödlichen Shock auslösen. Ganz gleich verhält sich inaktives Serum, dem Spuren von Kupfersulfat im Reagensglas zugesetzt werden. Die Mischung verändert die Serumkolloide und bringt sie zur Reife. Dieser Vorgang erfordert eine gewisse Zeit. Es ist deshalb die Einspritzung unmittelbar nach der Mischung für das Versuchstier ungefährlich, während Zuwarten von wenigen Minuten genügt, um die Reifung zustande zu bringen. In diesem Zustand erzeugt dann die Einspritzung den tödlichen Shock. Diese Wirkung kann schon erfolgen in einem Zeitpunkt der Reifung, in dem der physikalische Nachweis eines Niederschlags noch nicht möglich ist.

Werden wirksam befundene Lösungen durch ein Berkefeldfilter getrieben, so werden sie unschädlich, weil der wirksame Teil, der Niederschlag, zurückgehalten wird.

Nach *Lumière* kommt der anaphylaktische und anaphylaktoide Shock folgendermaßen zustande: Die Flockulate gelangen mit dem Blut ins Gehirn und reizen mechanisch die Nervenendigungen in den Capillaren des Gefäßzentrums. Dieser Reiz bewirkt reflektorisch die Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet. Das Blut

¹ Lembke: Virchows Arch. 1925, 257, 415.

strömt hier zusammen, das übrige Gefäßsystem entleert sich, der Blutdruck sinkt, das Herz schlägt leer, Kollaps, Tod.

Daß eine cerebrale Wirkung vorliegt, schließt *Lumière* u. a. daraus, daß alle Umstände, welche das brüste Hineingelangen von Flockulaten ins normale Hirn befördern, die Shockwirkung verstärken, während Maßnahmen von entgegengesetztem Charakter den Shock vermindern. Es wirkt also shockfördernd, wenn die brüste Einspritzung genügender Mengen geeigneter Flockulaten direkt ins linke Herz oder in die Carotis vorgenommen wird. Shockvermindernd wirkt dagegen:

- a) Einspritzung ins rechte Herz oder in die Aorta abdominalis.
- b) Unterbindung der Carotis.

c) Langsame oder wiederholte Einspritzung kleiner Mengen, da sich dadurch das Endothel an die Reizwirkung gewöhnt. Das ist auch der Fall, wenn beim sensibilisierten Tier beliebige Flockulaten vor der auslösenden Injektion eingespritzt werden. Das wurde neuerdings von *Händel*¹ bestätigt.

d) Applikation von Mitteln, welche die Flockulaten auflösen oder welche Gefäßverengerung bewirken.

e) Narkotische Mittel, welche die Empfindlichkeit des Gefäßzentrums herabsetzen. *Esveld*² zeigte, daß Narkose das Gefäßzentrum auch gegen Reize anderer Natur (CO_2) abstumpft.

f) Infusionen oder Aderlaß, welche das Verhältnis zwischen Blutmenge und dem Gefäßbinnenraum beeinflussen.

Natürlich können alle diese Maßnahmen keinen vollständigen, sondern nur bedingten Schutz gegen Shock gewähren. Es sei z. B. daran erinnert, daß nach *Schwarz*³ die Thalamusgegend, die uns ja besonders angeht, sowohl von der Carotis als von der Vertebralis aus Blut erhalten kann. Carotisunterbindung kann also die Shockgefahr nicht bewirken sondern nur vermindern. Weiter sprechen für cerebrale Wirkung die beiden folgenden Versuche:

a) Der tödliche Shock läßt sich durch Einspritzung von Berlinerblau ins linke Herz erzeugen (Anaphylaxie, 56). Die Autopsie ergibt etwas erweiterte Hirncapillaren, in denen die Farbteilchen deutlich sichtbar sind. Keine Blutaustritte daselbst. Im Splanchnicusgebiet hochgradige Gefäßerweiterung mit vielen Blutungen. Farbteile sind hier nicht zu finden.

b) Spritzt man nach vorausgegangener Carotisunterbindung Kohlepulver ins Blut und tötet das Tier nach 15 Minuten, so findet man in den Nierencapillaren viel Kohle, ohne daß es zu den für Shockwirkung charakteristischen Blutungen zwischen den Tubuli kommt (Anaphylaxie, 60). Das spricht doch wohl dafür, daß nicht das Einschwemmen von Teilchen in die Splanchnicusgefäße die schweren Erscheinungen auslöst, sondern daß diese zentralen Ursprungs sind.

Die Organe der verschiedenen Versuchstiere reagieren etwas verschieden auf die Shockwirkung. Bald ist die Hauptveränderung mehr an der Niere oder im Darm oder in den Lungen. Zahlreiche Abbildungen illustrieren den gewaltigen Unterschied im Blutgehalt der Organe bei Shocktieren und normalen Vergleichstieren.

Der Tod kann so rasch erfolgen, daß die Autopsie nur Kreislaufstörungen zeigt. Für weitergehende Organschädigung war keine Zeit. Der anatomische Befund braucht also dem Grad der klinischen Erscheinungen nicht parallel zu gehen. Erholen sich die Tiere, so tritt der Tod oft noch nach Wochen ein, infolge der sich nachträglich ausbildenden Organschädigungen.

¹ Virchows Arch. **22**, 276 (1930).

² *Esveld*: Arch. f. exper. Path. **147**, 316 (1930).

³ Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns. Berlin: Julius Springer 1930.

Auf die sog. chronische Anaphylaxie soll hier nicht näher eingegangen werden, da die Kenntnisse darüber noch gering sind¹. Man muß sich dabei stets vor Augen halten, daß oft sehr kleine Dosen gewisser Stoffe große Umwälzungen im Blut hervorrufen können (Idiosynkrasie). Es wäre auch möglich, daß Zustände, wie sie bei der chronischen Anaphylaxie vorliegen, die Entstehung akuter Schübe begünstigen.

Die *Lumièreschen* Versuche haben den großen Vorteil, daß die operativen Eingriffe an den Versuchstieren (bloße Einspritzung) äußerst gering sind und in großen Reihen durchgeführt wurden. Sie sind leicht nachzuprüfen, verlangen aber zum Teil große Vertrautheit mit kolloid-chemischer Laboratoriumspraxis. Während die *Weberschen* Versuche am Menschen unter durchaus physiologischen Bedingungen vor sich gehen, ist der Reiz, der bei *Lumière* am Zentralnervensystem angreift, pathologisch. So ist zu verstehen, daß es nicht bei schwachen Blutverschiebungen bleibt, die sich rasch wieder ausgleichen, sondern daß diese brüsken Reize eine ganz unerhörte Blutfülle im Splanchnicusgebiet schaffen, die noch in der Leiche überrascht und daß es dabei zu zahlreichen Blutaustreten ins Gewebe kommt.

Es wurde hier auf die *Lumièreschen* Arbeiten etwas näher eingegangen, einmal weil sie bisher im deutschen Schrifttum kaum erwähnt werden und dann, weil sie uns für manche dunkle Vorgänge eine Erklärung ermöglichen. Es werden ja Blutverschiebungen nach dem Abdomen mit mehr oder weniger ausgesprochenen klinischen Zeichen öfters beobachtet. Haben wir bei solchen Fällen Grund zur Vermutung, daß der Kolloidzustand des Blutes verändert sei, so liegt der Schluß nahe, daß anaphylaktoid Vorgänge im Sinne *Lumières* die Ursache für Hyperämie und Blutung im Bauchraum seien. Das trifft offenbar bei einem Teil der Kranken zu, von denen *Pfeiffer*² bei der Schilderung der Eiweißzerrfallserscheinungen spricht. Eiweißschlacken, d. h. kolloidale, ausflockbare Verbindungen finden sich in vermehrtem Maße im Blut, wenn die Aufsaugung aus traumatischen oder entzündlichen Herden vermehrt ist, oder wenn die Darmwand abnorme Stoffe durchlaufen läßt. Im gleichen Sinn wirken Versagen des Leberfilters und ungenügende Leistung der Ausscheidungsorgane. Natürlich wird das meiste von diesen Niederschlägen, die im Blute kreisen, irgendwo in der Peripherie abgefangen und mit oder ohne klinische Symptome abgebaut. Nur ein kleiner Bruchteil gelangt ins Gehirn und nur ein verschwindend kleiner Teil ins Gefäßzentrum. Da Form und Menge der Flockulate, sowie die Schnelligkeit und Gewalt, mit der sie ins Gefäßzentrum eingeschwemmt werden, ungemein wechseln, so darf man auch allerlei Abstufungen im Grad der Blutüberfüllung und der Blutungen im Splanchnicusgebiet,

¹ *Pentimalli*: *Virchows Arch.* **275**, 193 (1930).

² *Pfeiffer*: *Krankheitsforschung* I, 407 (1925).

sowie eine Abstufung von den geringfügigsten bis zu den schwersten klinischen Symptomen erwarten. Bei der Pankreasfettgewebsnekrose sind Erkrankungen der Leber und ihres Gangsystems oder des Darms die Regel. Ein Anlaß zu Ausflockungen im Blut wäre damit gegeben.

Weiterhin kommen Blutveränderungen in Betracht, die durch eigentliche Gifte verursacht werden. Es ist dabei für unsere Betrachtung gleichgültig, ob das Blut im ganzen verändert sei oder ob es nur schädliche Beimengungen enthalte. In der Toxikologie sind Hyperämie und Blutungen im Splanchnicusgebiet häufige Befunde, aber es ist oft schwierig zu entscheiden, was davon auf Eintritt, was auf Ausscheidung des Giften und was auf Gehirneinflüsse zu buchen ist. An eine cerebral gesteuerte Gefäßnervenwirkung wird man denken, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind: Das Gift muß parenteral eingeführt werden, es muß kolloidaler Natur sein oder im Blut kolloidale Veränderungen hervorrufen. Hirnsymptome, besonders Shockerscheinungen und anatomische Veränderungen im Gehirn (Hyperämie, Blutungen) müssen frühzeitig zur Beobachtung kommen. Weiter spricht für cerebrale Wirkung, wenn die Gabe so klein ist, daß eine örtliche Einwirkung auf ausgedehnte Darmteile unwahrscheinlich ist. Diesen Forderungen entsprechen z. B. eine Reihe der modernen Kampfgase¹. Der Forderung nach kleinen Gaben würden andere Gifte genügen (z. B. Podophyllo-toxin usw.). Dann gibt es auch Stoffe, die nicht immer, sondern nur unter bestimmten Umständen Shock auslösen, z. B. Salvarsan. So rechnet Halst² perakute Todesfälle nach Salvarsaneinspritzung zur cerebrospinalen Form mit Lähmung des Gefäßzentrums. Er fand dabei auch einmal den Balken von Blutungen durchsetzt.

3. Bei Traumen und Erkrankungen des Gehirns.

Hierbei werden Gefäßreaktionen in der Peripherie oft vermißt oder sie sind nur gering ausgesprochen. Zur Erklärung läßt sich verschiedenes anführen: Die Zentren sind vielleicht gar nicht getroffen oder ihre Erregbarkeit ist durch Verletzungen anderer Art herabgesetzt worden. Wichtige Reflexbahnen sind zerstört oder andere Zentren treten ersetzend ein. Dann reagiert das Gefäßzentrum besonders auf brüске Reize, während langsam eintretende Veränderungen oft keine Krankheitszeichen auslösen. Endlich entgehen uns manche Blutverschiebungen im Bauchraum, weil sie keine anderen Erscheinungen verursachen oder weil sie durch agonale Vorgänge verschwinden, so daß sie auch durch eine Sektion nicht aufgedeckt werden. Immerhin fehlt es auch nicht an positiven Beobachtungen.

¹ Groll: Virchows Arch. **231**, 450 (1921). — Müller: Beitr. path. Anat. **72**, 339 (1924). — Adelheim: Virchows Arch. **235**, 309 u. 240 (1921); 417 (1922).

² Halst: Virchows Arch. **220**, 366 (1915).

Z. B. erwähnt *Greving*¹ zwei Fälle:

a) Diabetes insipidus nach Kopftrauma, Vasokonstriktorenlähmung der linken Kopfhälfte, rechtsseitiges Schwitzen.

b) Apoplexie mit linkssseitiger Lähmung und weitgehender Schädigung der Gefäßnerven.

Blutaustritte an den Eingeweiden sind beim Menschen oft nur geringfügig. Man findet unter Umständen nur kleine Blutfleckchen unter dem Endokard². Daß diese zentralen Ursprungs sind, wird daraus gefolgt, daß sie in gleicher Art durch elektrische Reizung des Vagus am Halse hervorgerufen werden können. Am Tier gelingt es, umschriebene Hirnabschnitte, also z. B. die Gegend des Gefäßzentrums, ohne nennenswerte Nebenverletzungen zu reizen oder zu lähmern. Solche Versuche wurden schon von *Schiff* und *Claude Bernard* u. a. ausgeführt. *Ebstein*³ setzte mittels Spritze Spuren von Chromsäure in der Gegend der vorderen Vierhügel ab und fand dann im Magen fleckige Hyperämie, Blutungen und Ödem der Unterschleimhaut, die dadurch eine Verdickung auf das Drei- bis Sechsfache erfuhr. Diese Versuche scheinen etwas in Vergessenheit geraten zu sein. So melden *Grünthal* und seine Mitarbeiter⁴ die ihnen auffällige Tatsache, daß einige von den Tieren, denen sie aus anderen Gründen die Gegend des Hypothalamus angestochen hatten, innerhalb weniger Tage an blutigen Diarrhöen zugrunde gegangen seien. Die Autopsie ergab starke Hyperämie am Dünndarm und Schleimhautauflockerung. Die Ursache ist wohl in einer Reizung des im Hypothalamus liegenden Gefäßzentrums zu sehen, wodurch die Erweiterung im Splanchnicusgebiet ausgelöst wurde. Auch umgekehrte Reaktionen lassen sich erzielen. So fand *Cushing* (zit. in *Hess*, 110), daß bei Abdrosselung der Hirnarterien eine Verengerung der Mesenterialgefäß erfolge.

Von Wichtigkeit sind auch die Erfahrungen, die man bei Schlachtschweinen gemacht hat, welche durch Schlag auf den Kopf oder durch Schuß betäubt und nachher entblutet wurden. Man fand nämlich nicht allzu selten Muskelblutungen, und zwar meist im Zwerchfell, dann in den Muskeln des Nackens, des Bauches, der Lenden und der Hinterschenkel. Betroffen sind hauptsächlich Schweine von zarterer Konstitution, im Alter von etwa 9—15 Monaten. Bei anderen Schlachtieren sind diese Blutungen selten. Aus den Ausführungen von *M. Ziegler*⁵ und *Ziegler* und *Hermann*⁶ entnehmen wir folgende Angaben:

a) Die Muskelblutungen werden auf das cerebrale Trauma zurückgeführt. Es kommt selten zu einer isolierten Einwirkung auf das Gefäßzentrum, weil die Gewalt viel weitere Teile schädigt.

b) Bei starker Ausbildung dieser Blutungen finden sich, wenn auch nur ausnahmsweise, Diapedesisblutungen in serösen Häuten (Niere, Magen, Darm, Gekröse), also gerade da, wo wir auch bei der Pankreasfettgewebsnekrose Blutungen finden.

c) Die Innervation der Organgefäße erfolgt segmentweise von den Rückenmarksnerven aus. Das steht im Einklang mit anderen Forschungsergebnissen⁷.

Als Anhang mögen einige Vorkommnisse aus der menschlichen Pathologie erwähnt werden, bei denen ein Zusammenhang zwischen

¹ *Greving*: Erg. Anat. **24**, 402 (1923).

² *Strübel*: Virchows Arch. **1924**, 253.

³ *Ebstein*: Arch. f. exper. Path. **2**, 183 (1874).

⁴ *Grünthal*: Arch. f. exper. Path. **145**, 35 (1929).

⁵ *Ziegler, M.*: Joests Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, Bd. 5, S. 462—464. 1929.

⁶ *Ziegler u. Hermann*: Virchows Arch. **270** (1929).

⁷ *Nikolajew*: Ref. Zbl. Chir. **50**, 3170 (1928); *Hamant, Cornil u. Mosinger*: Presse médicale, 25. Juni 1930.

Gefäßzentrum und Peripherie weniger deutlich, aber doch immerhin möglich erscheint.

a) Wie weit die Akrocyanosen, die symetrische Gangrän und verwandte Erscheinungen zentral bedingt sind, ist eine noch offene Frage¹.

b) Es gibt eine Reihe Beobachtungen, bei denen Blutüberfüllung und Blutung in einzelnen Bauchorganen als wesentlichster Befund vermerkt werden. Da die Erklärungen im allgemeinen nicht befriedigen, erhebt sich die Frage, ob es sich nicht gelegentlich um eine Reizung des Gefäßzentrums gehandelt haben könnte. Beispiele:

α) *Schönberg*² beschreibt eine akute hämorrhagische Epiploitis unbekannten Ursprungs. Eine Torsion war nicht vorhanden.

β) Es sind auch Fälle von blutiger Durchtränkung des Nierenlagers bekannt, wobei keine Gewalteinwirkung vorlag und die Sektion keine Zerreißung arteriosklerotischer Gefäße³ ergab. *Heilmann*⁴ fand bei einem 57jährigen Mann ein perirenales Hämatom und capilläre Blutungen im Gehirn.

γ) *Knopflach*⁵ berichtet über 3 Fälle von Purpura haemorrhagica des Bauchfells. Die Patienten erkrankten akut unter Leibscherzen und wurden wegen Verdacht auf Appendicitis operiert. Der Wurm zeigte keinen entsprechenden Befund, dagegen saßen in größeren Abschnitten des Darms zahlreiche Blutungen unter der Serosa. Ich habe schon früher⁶ darauf hingewiesen, daß bei vermeintlicher oder wirklicher Appendicitis der Wurm oft wenig verändert ist, während größere Teile des Dick- und Dünndarms eine starke Blutüberfüllung aufweisen, welche durch Ausscheidungsvorgänge und zum Teil als Folge einer Reizung des Gefäßzentrums entstehen. Zum Teil ähnliche Gedanken vertreten *Reischauer*⁷ und *Czyhlarz*⁸. *Isserlin* (l. c.) denkt auch an die Möglichkeit eines cerebral bedingten Ulcus ventriculi.

δ) Akute Nebennierenblutung. Beispiele: *Löwental*⁹. Ein 37jähriger Soldat erhält einen Hufschlag gegen die Stirn. Während der Wundheilung doppelseitige Pleuropneumonie. 4 Wochen nach dem Unfall, als das Allgemeinbefinden wieder recht befriedigend war, traten plötzlich Leibscherzen auf, Tod nach 2 Tagen. Die Sektion ergab Loch im Stirnbein, Duranarbe, Piaödem, etwas Hydrocephalus internus, Milzvergrößerung, Stauung in Leber und Niere, Blutung in beiden Nebennieren mit Zertrümmerung des Markes.

Hier besteht sowohl die Möglichkeit einer Verletzung des Vasomotorenzentrums als auch einer anaphylaktoiden Reaktion im Verlauf der Pneumonie.

*Materna*¹⁰. Neugeborener, der mit leichter Ausgangszange geholt wurde, und nicht asphyktisch war, wird am dritten Tag bewußtlos und stirbt. Der Schädel wird aus äußerem Gründen nicht geöffnet bei der Autopsie. Man fand Hyperämie und Blutungen in Lunge und Brustfell und Luftröhrenschleimhaut. Im Bauchraum 150 ccm blutige Flüssigkeit. Große Hämatome beider Nebennieren. Das perirenale Fettgewebe ist blutig durchtränkt.

¹ *Layani*: Les Acrocyanoses. Paris: Masson & Co. 1929 und *Isserlin*: Arch. f. Psychiatr. 87, 845 (1929).

² *Schönberg*: Bruns' Beitr. 146, 89 (1929).

³ *Doll*: Beitr. klin. Chir. 147, 503 (1929) und *Barthels* ebenda 150, 331 (1930).

⁴ *Heilmann*: Virchows Arch. 277, 256 (1930).

⁵ *Knopflach*: Arch. klin. Chir. 160, 355 (1930).

⁶ *Schwager*: Schweiz. med. Wschr. 1927, Nr 22.

⁷ *Reischauer*: Zbl. Chir. 42, 2673 (1929).

⁸ Wien. klin. Wschr. 31, 1033 (1930).

⁹ *Löwental*: Berl. klin. Wschr. 47, 1126 (1918).

¹⁰ *Materna*: Beitr. path. Anat. 48, 236 (1910).

Ein Neugeborener, der durch Wendung und Extraktion tief asphyktisch zur Welt befördert wurde, zeigt Strabismus convergens und stirbt nach 14 Stunden. Sektion: Bruch des Augenhöhlendaches, Nebennieren vergrößert mit Hämatomen. Umgebung normal und Darm nicht hyperämisch.

e) Pankreasblutung mit raschem Tod, wobei die Autopsie in der Hauptsache nur Blutung in und um das Pankreas aufdeckt. Wir kommen im speziellen Teil auf diese Fälle zurück.

ξ) Endlich sind zwei Erkrankungen zu nennen, bei denen gleichzeitig Hirn- und Lebererkrankungen zu finden sind. Die Vermutung, daß eine zentral bedingte Veränderung der Blutströmung eine Rolle dabei spielt, wird dadurch gerechtfertigt, daß sich die Hirnveränderungen im Gebiet der großen Stammganglien, also in der Nachbarschaft des Vasomotorenzentrums befinden.

Pseudosklerose¹. Es finden sich in den zentralen Ganglien gliomatöse Wucherungen und Zerfallserscheinungen. Ferner besteht eine eigentümliche Cirrhose der Leber, ein Hornhautpigmentring und gelegentlich eine Sonnenblumenkatarakt. In Leber, Niere und in den veränderten Augenabschnitten sind Kupfer oder Silber oder beide Metalle in ungewöhnlicher Menge aufgespeichert.

Ferner kennt das Schrifttum² eine Reihe von Fällen, bei denen Gewächse im Stirnhirn oder in den Stammganglien vergesellschaftet sind mit Cirrhose oder Gewächsbildung in der Leber. Also auch hier sind die Hirnveränderungen in der Nachbarschaft des Hypothalamus lokalisiert. Da nach Ricker bei einem gewissen Grad peristatischer Hyperämie Schwund des Parenchyms und Hyperplasie des Bindegewebes eintritt, läßt sich eine Lebercirrhose auf Grund zentraler Beeinflussung durch das Vasomotorenzentrum sehr wohl vorstellen. Bei Krebsbildungen der Leber ist das Problem natürlich noch viel verwickelter. Aber auch beim Krebs bestehen Besonderheiten der Gefäßversorgung und der Durchblutung. Kreyberg³ hat kürzlich bestätigt, daß die von Ricker behauptete Hyperämie im präcancerösen Stadium des experimentellen Krebses wirklich bestehe.

Zusammenfassung.

Im Gehirn bestehen vasomotorische Zentren, welche unter bestimmten Umständen die Steuerung des peripheren Kreislaufes übernehmen. Dabei spielt das Splanchnicusgebiet als Speicher und Abgabestelle für Blut eine wichtige Rolle. So wird die Durchblutung der Bauchorgane häufig vermindert, um anderen Organen einen Blutzuschuß zu ermöglichen. Die Gefäßerweiterung beschränkt sich nicht immer auf die in Tätigkeit gesetzten Organe, sondern greift weit darüber hinaus. Der Begriff der Mitinnervation gilt also nicht in der engen, sondern in entsprechend erweiterter Fassung. Das Vasomotorenzentrum beeinflußt nicht nur den Blutumlauf in der Muskulatur, sondern auch denjenigen in den drüsigen Organen.

Manche starke pathologische Reize, welche das Gefäßzentrum treffen, lösen reflektorisch eine starke Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet aus. Die Erschlaffung der Bauchgefäß kann so weit gehen, daß sich hier ein großer Teil des Gesamtblutes ansammelt. Zahlreiche Blautaustritte, Senkung des Blutdruckes, Kollaps, Tod sind die Folgen.

¹ Vogt: Schweiz. med. Wschr. 1930, Nr 4.

² Kraus u. Olivecrona: Virchows Arch. 217, 122 u. 161 (1914).

³ Kreyberg: Virchows Arch. 273, 367 (1929).

Wirksame Reize dieser Art sind seltener Traumen und Erkrankungen, welche die Gegend des Gefäßzentrums betreffen, als vielmehr die Einschwemmung geeigneter Niederschläge in die Capillaren des Gefäßzentrums. Für die Wirkung ist nicht die chemische, sondern die physikalische Natur der Flockulate maßgebend. Shock tritt nur dann ein, wenn die Flockulate in geeigneter Form und Menge in *bruisker* Weise die Zentren erreichen. Wirksame Niederschläge können bei verschiedenen Gelegenheiten ins Blut gelangen oder sich darin bilden. Die Reaktion im Splanchnicusgebiet ist nicht bei allen Tierarten die gleiche. Bald bevorzugt die Gefäßerweiterung mehr die Niere, den Darm, die Leber oder die Lunge.

II. Regelung des Blutumlaufes durch die peripheren Gefäßnerven.

1. Bei extravasalen Reizen.

Die Capillaroskopie am Lebenden zeigt, daß die Capillaren ihre Lichtung häufig wechseln. Dieser scheinbar so einfache Vorgang ist weder anatomisch noch physiologisch geklärt¹. Die *Rougetschen* Zellen, welche den Capillaren des Frosches anliegen und kontraktile Eigenschaften haben können, sind bisher beim Menschen nur in wenigen Organen², nämlich in Herz, Leber, Nierenmark und Zunge nachgewiesen, und über ihre Leistung läßt sich auf Grund ihrer Form nichts Bestimmtes aussagen. Es ist also durchaus nicht ausgemacht, wo die Gefäßnerven eigentlich angreifen. *Ricker* (l. c.), der durch die direkte mikroskopische Beobachtung am lebenden Säugetier (Conjunctiva, Pankreas, Niere, Leber usw. des Kaninchens) unsere Kenntnisse über viele Vorgänge im Capillargebiet in hervorragendem Maße gefördert hat, spricht dem Endothel selber kontraktile Eigenschaften zu, eine Ansicht, die heute weder bewiesen, noch widerlegt werden kann. Die Entscheidung ist auch mit der Mikroskopie im auffallenden Licht noch nicht möglich. Dr. *Vonwiller*, wohl einer der besten Kenner dieser vielversprechenden Untersuchungsmethode, hat mir erklärt, daß auch bei den heute schon möglichen starken Vergrößerungen die Capillarwand zu wenig deutlich hervortrete, als daß Dickenunterschiede der Wandung oder Faltenbildung bei enger und weiter Lichtung sich feststellen lassen.

Die Angaben *Midsunos*³, daß der venöse Teil der Capillaren sich durch Falten der Wand vom arteriellen Teil unterscheide, bedarf wohl noch der Bestätigung.

Da manche Ausführungen im speziellen Teil auf den *Rickerschen* Anschauungen beruhen, sollen diese Punkte kurz hervorgehoben werden.

Im Organismus greifen alle Reize am Nervensystem an. Die Gefäße sind also nicht reizbar, sondern nur ihre Nerven. Die Erregbarkeit derselben ist im Endgebiet

¹ Siehe z. B. *Battersack*: *Virchows Arch.* **265**, 481 (1927).

² *Zimmermann*: *Z. Anat.* **68**, 29 (1923).

³ *Midsuno*: *Beitr. path. Anat.* **84**, 183 (1930).

am größten und nimmt herzwärts ab. Die Erweiterer sind leichter erregbar als die Verengerer, starke Reize lähmen aber zuerst die Verengerer. Nach einer Lähmung der Gefäßnerven geht die Erholung in der Weise vor sich, daß zuerst die größeren Arterien wieder ansprechen und erst später das Endgebiet. Die Gefäßreaktionen werden durch die Stärke, nicht durch die Natur des Reizes bestimmt. Man kann nämlich mit mechanischen (Druck), physikalischen (Wärme, Kälte, Elektrizität, Radiumstrahlen) und chemischen (Säuren) Reizen die gleichen Vorgänge im Capillarsystem auslösen, wenn die Reizgröße passend gewählt wird. In erster Linie wird das normale Wechselspiel zwischen Zufluß und Ischämie gestört; weiter kommt es zur Stase mit allen ihren Folgeerscheinungen: Ödem, Blutung, Thrombose, Infiltration, Eiterung, Nekrose. Der Erfolg hängt aber nicht nur von der Reizstärke, sondern auch von der augenblicklichen Erregbarkeit der Gefäßnerven ab. So wirkt ein bestimmter Reizzuwachs kräftiger bei der Fluxion als bei der Ischämie. Die Versuche *Gulekes* über Pankreasnekrose beim Hunde mögen als Beispiel angeführt werden. Es kommt nur dann zur Nekrose, wenn bei Beginn der Versuche die normale Verdauungshyperämie des Pankreas schon vorhanden ist. Von Wichtigkeit ist ferner der Umstand, daß kräftige Reize die Reaktionsfähigkeit der Gefäßnerven auf lange Zeit hinaus schädigen. Auch wenn die Beobachtung wieder normale Strömung zeigt, kann das Nervensystem noch lange Zeit abnorm reagieren. Es sind dann verhältnismäßig schwache Reize schon imstande, Stase, Thrombose oder Nekrose auszulösen.

Lumière und *Ricker* kommen so auf ganz verschiedenem Wege zu dem Schluß, daß das Nervensystem den Blutumlauf regele und daß dabei weniger die Art als der Grad des Reizes sowie der augenblickliche Erregungszustand des Nervensystems den Ausschlag gebe.

2. Bei intravasalen Reizen.

Da die Nervenendigungen der Gefäßnerven im Endothel verankert sind, so gibt mancher Wechsel der Blutzusammensetzung Anlaß zu Spannungsänderung in den Gefäßen. Entsprechend der verschiedenen Erregbarkeit der einzelnen Abschnitte ist die Reaktion im Endgebiet am lebhaftesten. Manche intravasalen Reize treffen nur oder wenigstens vorzugsweise nur bestimmte Organe. Es kommt eben auch darauf an, wo und wie ein Organ in den Kreislauf eingeschaltet ist. So verändert starke Tätigkeit der Körperorgane den CO₂- und O-Gehalt des Blutes in der Arteria pulmonalis. Die Erhöhung der CO₂-Spannung im Blut steigert den venösen Rückfluß zum Herzen infolge Blutverschiebung aus dem Splanchnicusgebiet. Diese Regelung erfolgt durch Wirkung der CO₂ auf das Vasomotorenzentrum¹. Noch größer und mannigfaltiger sind die Schwankungen in der Beschaffenheit des Pfortaderblutes während der Verdauung gegenüber dem nüchternen Zustand. *Löffler* und *Nordmann*² fanden die Lebercapillaren je nach Kostart verschieden weit. Bei normaler Ernährung kommt in der Leber die übliche Gefäßerweiterung eines tätigen Organes zustande. Dabei sind die Gefäßnerven unempfindlich gegen andere Reize, auch gegen Adrenalin. Wird aber einseitige

¹ *Gollwitzer-Meier*: Z. exper. Med. 69, 377 (1930).

² *Löffler* u. *Nordmann*: Virchows Arch. 257, 119 (1925).

Kost, z. B. nur Fett oder nur Kohlehydrate oder nur Eiweiß gereicht, so sind die Lebercapillaren enger, und zwar entspricht jeder Fütterungsart ein bestimmtes Capillarkaliber. Adrenalin bleibt in diesen Fällen wirksam. Beim Hunger nimmt die Erregbarkeit der Verengerer ab, Adrenalin wird unwirksam. Die Erweiterer erweitern die Capillaren und dabei kommt es zum Abbau der in der Leber gespeicherten Stoffe, und zwar baut eine ganz bestimmte Durchströmungsart Fett ab, eine andere Glykogen. Auch der Glykogenabbau, der auf den Zuckerstich *Claude Bernard*s erfolgt, wird von den Autoren als Folge einer zentral ausgelösten Kreislaufänderung angesehen.

Wenn die Spannung der Lebercapillaren sich schon durch physiologische Schwankungen der Blutbeschaffenheit so deutlich ändert, so wird das durch Fremdstoffe noch viel eher möglich sein. Die genannten Forscher bringen diesen Nachweis für Chloroform, Phosphor, Phlorhizin und Insulin, *Ricker* desgleichen für Sublimat. Mit steigenden Gaben läßt sich Stase mit allen ihren Folgen: Ödem, Blutung, Infiltration und Nekrose erzeugen. Treten wirksame Stoffe durch die geschädigte Capillarwand ins Gewebe, so greifen sie auch an den extravasalen Gefäßnervenfasern an.

Zusammenfassung.

Intravasale Reizstoffe erregen die Nervenendigungen im Endothel und nach Durchtritt durch die Capillarwand die im Gewebe liegenden Gefäßnervenfasern. Es kommt dabei zu den gleichen Veränderungen des Blutumlaufes, wie sie unter (B. II, 1) bei extravasaler Reizung beschrieben wurden.

B.

Direkte Zellschädigungen durch Gifte.

Diese Art der Wirkung stand bisher im Vordergrund der Aufmerksamkeit der Pathologen. Die Entwicklung der Kolloidchemie hat diese Betrachtungsweise mächtig gestützt. Sie zeigte, daß oft schon kleine Schwankungen im Ionengehalt, in der Temperatur, in der Belichtung usw. den kolloidalen Zustand zerstören und Niederschläge bewirken. Da ja die Zellwände für manche Stoffe durchgängig sind, so ist eine schädliche Einwirkung abnormer Körpersäfte auf die Zellvorgänge ohne weiteres verständlich. So sahen und sehen heute noch viele Forscher die Zellnekrosen in der Hauptsache als eine direkte Wirkung eines Zellgiftes an. Zu dieser Auffassung stellen sich *Ricker* und seine Schule in einem gewissen Gegensatz, indem sie diesem Einfluß eine geringe Bedeutung zumessen und in erster Linie die Kreislaufstörung infolge Gefäßnervenreizung durch das Gift für die anatomischen Veränderungen verantwortlich machen. Es ist sehr spannend, den Kampf

der Gegner im Schrifttum zu verfolgen. Ein beliebtes Streitobjekt ist die zentrale Läppchennekrose in der Leber¹.

Mir scheint, daß die Forschungen² über den Einfluß der Luftverdünnung auf den Stoffwechsel zugunsten der *Rickerschen* Lehre gedeutet werden können. Es wurde nämlich bei Tieren, die bis 40 Stunden einem Druck von nur 230 mm Hg ausgesetzt waren, hochgradige Verfettung des Herzmuskels, der Leber und zentrale Läppchennekrose bei fast völligem Glykogenmangel gefunden. Die Autopsie stellte starke Hyperämie der Lungen und der degenerierten Leberzteile fest. Nun wurde bisher für das Zustandekommen eben dieser degenerativen Vorgänge in der Leber meist ein typisches Zellgift, wie z. B. Phosphor, als notwendig erachtet. Diese Versuche zeigen aber, daß dem nicht so ist. Da Giftzufuhr von außen hier nicht in Betracht kommt, so bleiben zwei Erklärungen möglich. Entweder begünstigt der niedrige Blutdruck die Entstehung unbekannter schädlicher Stoffwechselprodukte oder er löst Kreislaufstörungen aus, welche dann ihrerseits die Degeneration verursachen. Mir persönlich scheint diese Deutung zutreffender.

Zusammenfassung.

Die direkte Schädigung der Zellen durch allerlei Stoffe wird nicht bestritten. Die Abgrenzung dieser Wirkung von derjenigen, welche auf Kreislaufstörungen nach Gefäßnervenreizen beruht, ist nicht möglich (Verätzungen durch konzentrierte Säuren usw. sind hier natürlich nicht gemeint). Die Theorie *Rickers*, der in der Kreislaufstörung den Hauptschaden sieht, gewinnt allmählich mehr Anhänger.

Spezieller Teil.

Wenden wir uns nach diesem allgemeinen Überblick den Nekrosen im Pankreasgebiet zu, so betreten wir ein schwieriges Gebiet. Die Analogie mit manchen anderen Bauchorganen ist dadurch gestört, daß diese Drüse ein stärke-, fett- und eiweißabbauendes Sekret bildet, welches zeitweise das Gangsystem erfüllt. Dieser Umstand gab Veranlassung, Nekrosen am Pankreas und seiner Umgebung ausschließlich auf Einwirkung dieses Saftes zurückzuführen. Wenn die Verfasser auch zugeben, daß damit noch nicht erklärt ist, was letzten Endes den Stein ins Rollen bringt, so beherrscht die Fermenttheorie die Gemüter so völlig, daß kaum noch in anderer Richtung geforscht wird. Da aber in anderen Organen bloße Änderung des Blutumlaufes zu schwersten Gewebs-schädigungen führen kann, dürfte es angebracht sein, auch die Vorgänge

¹ *Löffler*: Virchows Arch. **257**, 119 (1925); **265**, 41 (1927); **266**, 55 (1927); **269**, 771 (1928). — *Fischler*: Grenzgebiete **26**, 593 (1913); **40**, 662 (1928). — *Herxheimer*: Beitr. path. Anat. **72**, 56 u. 349 (1924).

² *Loewy-Laubender*: Biochem. Z. **185**, 287 u. 162 (1927). — *Nick, Jackoby*: Arch. f. exper. Path. **76**, 401 u. 423 (1914). — *Rosin*: Beitr. path. Anat. **76**, 153 (1926).

bei der Pankreasnekrose auf ihre Beziehung zum Kreislauf zu prüfen. Einleitend folgen einige Bemerkungen über die Gefäßversorgung von Pankreas- und Fettgewebe.

I. Vascularisation von Pankreas- und Fettgewebe.

1. Vascularisation des Pankreas¹.

Die Bauchspeicheldrüse wird nicht von *einem* Hauptgefäß versorgt wie etwa die Niere, sondern sie bekommt zahlreiche Arterien, die dem Truncus coeliacus, resp. seinen Zweigen und der Arteria mesenterica superior entstammen. So besitzen Pankreas, Magen, Leber, Milz und Darm infolge des gemeinsamen Ursprungs der Gefäße auch eine besondere Verbindung ihrer peripheriellen sympathischen Geflechte. Das mag bei der Tätigkeit dieser funktionell aufeinander abgestimmten Organe auch eine Rolle spielen. Die Stammarterien zeigen verschiedenes Verhalten in ihrem Verlauf zur Drüse. Am Kopf bilden Gefäße, die zum Teil aus dem Truncus coeliacus zum anderen Teil aus der Arteria mesenterica superior stammen, mehrere Gefäßbögen, von denen dann erst die einzelnen Zweige an Drüse und Darm abgehen. Kleinere Stämmchen in größerer Zahl aus der Milzschlagader und einzelne aus der Arteria coronaria sinistra, gastro-epiploica sinistra und mesenterica superior verlaufen direkt zu nahe gelegenen Drüsenausschnitten und verästeln sich daselbst. Das Pankreasgebiet zerfällt demnach in zahlreiche ungleichgroße und verschieden geformte Felder, von denen jedes durch eine besondere Arterie ernährt wird. Daran ändern auch allerlei feine meist nur capilläre Anastomosen zwischen Nachbarbezirken nichts, da diese nur unter ganz bestimmten Bedingungen in erheblichem Maße benutzt werden. Es wäre nun auffällig, wenn sich diese arterielle Selbstständigkeit der einzelnen Teile nicht auch bei Erkrankungen bemerkbar machen würde. Nun sind ja gerade bei der Pankreasnekrose örtliche Unterschiede in der Art und im Grad der Ausbildung krankhafter Veränderungen die Regel. Bald ist nur oder hauptsächlich nur der Kopf oder nur der Schwanzteil befallen und wenn das ganze Organ ergriffen ist, so sieht es wie eine bunte Landkarte aus.

Da das Pankreas nicht ein Organ ist, bei dem die verschiedenen funktionierenden Parenchymteile besondere Schichten bilden, wie das z. B. in der Architektonik der Niere der Fall ist, so bleibt nur übrig, derart gefelderte Unterschiede in der Ausbildung pathologischer Vorgänge mit der Eigenart der Gefäßversorgung in Verbindung zu bringen. Eine andere Erklärung ist bei dem sonst gleichförmigen Bau der Drüse nicht gut denkbar. Die Inseln sind zu klein, und die Ausführungsgänge können nach dem ganzen Bauplan nur in den seltenen Fällen in Betracht kommen, wo zwei völlig getrennte Gangsysteme vorhanden sind. Da wäre wenigstens eine Zweiteilung bei Erkrankungen möglich.

Eine Abhängigkeit der krankhaften Befunde von der Eigenart der Gefäßversorgung ist auf verschiedene Weise denkbar. Einmal können im Blut kreisende Schädlichkeiten ungleichmäßig in die verschiedenen Stammarterien eingeschwemmt werden. Oder es handelt sich um differente Erregung der Vasomotoren jenseits der Capillarwand. Dabei kann der Reiz in beliebiger Höhe auf der ganzen Bahn vom Zentrum bis zum Gefäß hinunter angreifen. Auch eine zentrale Erregung kann sich in der

¹ Rio-Branco Le Tronc coeliaque, Paris 1912 und Descomps Le Tronc coeliaque, Paris 1910. — Volkmann: Arch. klin. Chir. 153, 677 (1928).

Drüse ungleich auswirken. Wir haben ja schon gesehen, daß das Splanchnicusgebiet nicht immer als geschlossene Einheit reagiert, sondern daß die Bauchorgane je nach Tierart und auch von Fall zu Fall verschiedenen ungleichen Gefäßweiterung aufweisen; bald ist die Lunge, bald der Magen oder der Darm besonders betroffen. Weil nun die Pankreasgefäße so ganz verschiedenen Ursprung haben, braucht eine cerebrale Welle nicht alle oder nicht alle gleichmäßig zu erfassen.

Weiter ist zu beachten, daß das Pankreas arteriell sehr gut versorgt ist. Die vielen Gefäße treten frei und ungehindert an die Drüse heran, sie brauchen keine dicke Kapsel, keine Hilusplatte zu durchdringen. Sie verzweigen sich rasch und lösen sich in Capillaren auf, die in dem spärlichen, lockeren, interacinösen Bindegewebe verlaufen und daselbst keinem nennenswerten intrakapsulären Druck unterstehen. So herrscht auch in den kleinen Gefäßen wegen der Aortennähe, der Kürze der Gefäße und dem Mangel an Widerständen hoher Druck und gute Strömung. Das mag alles dazu beitragen, daß hier Blutungen leichter eintreten und auch eher größeren Umfang annehmen als anderswo. Ferner ist auch der physiologische Zufluß bei der Tätigkeit der Drüse sehr ausgesprochen. Schon makroskopisch fällt die rötliche Farbe auf gegenüber einem eher grauen Farbenton im Ruhestadium. Das mikroskopische Verhalten haben *Ricker* und seine Schule beschrieben¹. Sie heben besonders hervor, daß sich die Durchblutung des Pankreas von der des benachbarten Fettgewebes deutlich unterscheidet und daß sie sich auch in benachbarten Läppchen häufig verschieden gestaltet.

2. Gefäßversorgung des Fettgewebes.

Nach *Ricker* (l.c. 188) unterscheidet sich die Blutströmung im peritonealen Fett deutlich von derjenigen im Pankreas. Im Fett ist das Capillarnetz weitmaschiger und die Strömung etwas langsamer. Der für manche Organe charakteristische Wechsel von Zufluß und Ischämie fehlt. Es besteht ein träger, dauerhafter Stoffwechsel wie er etwa bei Prästase vorkommt, wenn ein gewisser Grad der Enge der Arteriolen besteht und an den Capillaren die Erweiterer ein leichtes Übergewicht über die Verengerer besitzen. Diese Art der Strömung ist gleicherweise bei der Bildung des Fettgewebes wie beim Verweilen des Fettes in den Zellen vorhanden. Organe, die normalerweise wegen ihres regen Stoffwechsels fettfrei sind, werden fetthaltig, wenn sich die Strömung verlangsamt und die sonst rhythmisch eintretenden Zuströme ausbleiben. Umgekehrt liegt dem Abbau des Fettes ein gewisser Grad von peristatischer Hyperämie zugrunde. Steigt die Reizstärke weiter an, so ist auch im Fettgewebe genau wie anderswo Stase, evtl. Nekrose die notwendige Folge, ja es genügen hier sogar geringere Reize, weil die Strömung in normalem Fett

¹ *Ricker*: Pathologie als Naturwissenschaft. 98—99, 175—180. — *Natus*: Virch. Arch. 199, 1 (1910), 202, 417 (1910), 207 (1912).

dem prästatischen Zustand, der unmittelbar in Stase übergeht, schon nähersteht als die Strömung in anderen Geweben, z. B. im Pankreas.

II. Beziehungen zwischen Blutumlauf und Fettnekrosen.

Wenn gerade diese Veränderungen an erster Stelle besprochen werden, so geschieht das nicht wegen ihrer klinischen Wertigkeit, sondern weil sie das allgemeinere Vorkommnis darstellen. Sie gedeihen nicht nur auf dem ominösen Boden des Pankreas, sondern auch weitab an harmlosen Orten, wo kein Pankreassekret in bedrohlicher Nähe weilt. Das ermöglicht eine unbefangene Untersuchung in bezug auf die Entstehungsweise.

Unter Fettnekrosen versteht man kleine, mitunter nur mikroskopisch sichtbare Herdchen, die auch zu größeren Herden zusammenfließen können. Sie heben sich durch ihre grau-weißliche Farbe vom Fett ab. Der Vorgang beruht auf Spaltung des Fettes in Glycerin und Fettsäuren, welche rein oder als Salze in Krystall- oder Schollenform ausfallen können. Die Herde verhalten sich farberisch oft etwas verschieden. Das lässt sich leicht verstehen, da ja das Ausgangsmaterial, das Alter der Herde und allerlei Begleitumstände (Infektion) wechseln. Man trifft solche Nekrosen im Fett des Pankreas und seiner Umgebung, ferner im großen und kleinen Netz, im Gekröse, und Mesocolon, im Fett der Appendices epiploicae, im perirenalen, perivesicalen, subendokardialen, subpleuralen und mediastinalen Fett, in der Subcutis des Bauches und der Extremitäten sowie gelegentlich im Knochenmark. *Thorel*¹ fand 10—28 Stunden nach dem Tode fast in jedem Pankreas mikroskopische Fettnekrosen. Wird ein Pankreas auf Eis gelegt, so bilden sich in 1—5 Tagen makroskopisch sichtbare Herde. Abgesehen von diesen postmortalen Vorgängen wurden folgende Gruppen von Fettnekrosen beschrieben:

1. Fettnekrosen kommen häufig nach Verletzungen des Gangsystems zustande. Das austretende Sekret verursacht dann da, wo es auf seinem Wege Fettgewebe begegnet, multiple miliare Herde, die sich auch etwa zu größeren Herden zusammenbacken.

2. In seltenen Fällen bestehen bei unverändertem Pankreas Herde in Ein- oder Mehrzahl ausschließlich in der Unterhaut des Rumpfes und der Gliedmassen. Hierher gehören auch die Fettnekrosen beim Neugeborenen und diejenigen, die im Anschluß an Flecktyphus beobachtet wurden.

3. Miliare Herde finden sich zuweilen im Bauchraum bei unverändertem oder wenig verändertem Pankreas.

4. Bei Erkrankungen des Pankreas, besonders bei der sog. Pankreasfettgewebsnekrose finden sich multiple Herde im Bauchraum, evtl. auch im Brustraum und in dem Unterhautgewebe des Rumpfes der Gliedmassen und im Knochenmark.

¹ *Thorel*: Zbl. Path. 1903.

ad 1. Es besteht schon eine ziemlich umfangreiche Kasuistik über stumpfe und scharfe Verletzungen des Pankreas, bei denen es im weiteren Verlauf zu Fettnekrosen an der Drüse oder in ihrer Umgebung gekommen ist. Auch bei Pankreas-, Duodenal- oder Gallenfisteln wurden etwa Fettnekrosen in der Wandung des Fistelkanals beobachtet. In allen diesen Fällen war die Möglichkeit vorhanden, daß Pankreassekret zum Teil mit Galle oder Darminhalt vermischt mit dem Fettgewebe in Berührung kam. Solche Bedingungen lassen sich natürlich leicht im Versuch darstellen. Wird einem Tier der Ausführungsgang durchtrennt, so rinnt das Sekret in den Bauchraum und erzeugt meistens aber nicht immer Fettnekrosen; regelmäßiger ist das der Fall wenn man gleichzeitig Galle in die Bauchhöhle gelangen läßt. Als Grund für Versager wird mangelnde Aktivierung des Sekretes oder frühes Verkleben der Fistelöffnung angesehen. Nekrosen lassen sich auch erzielen, wenn Pankreasstücke irgendwo in den Leib verpflanzt werden oder wenn Pankreassekret, das von einem Pankreasfisteltier stammt, anderen Tieren ins Fettgewebe oder in die Bauchhöhle gespritzt wird. Gleiche Versuche mit käuflichen Trypsinpräparaten ausgeführt ergeben viel geringere Wirkung. Totes Material wird im Reagensglas einfach aufgelöst. Auch die postmortale Andauung der Magenwand scheint so zu erfolgen. Lebendes Gewebe verhält sich aber anders, es reagiert ja nach Umständen verschieden, z. B. braucht eine Einspritzung wirksamen Saftes ins Unterhautgewebe nicht immer typische Fettnekrosen zu verursachen, sondern es kann auch Mumifikation eintreten. *Ricker* betrachtet den Pankreassaaft als einen Reizstoff, der, wie mancher andere auch an den Gefäßnerven angreift und so zur Stase führt. Ist dann die Vitalität der Zellen genügend herabgesetzt, so treten die Fermente, darunter auch Lipasen, in Tätigkeit. Diese Auffassung kann uns die Tatsache erklären, daß trotz Vorhandensein von Sekret in der Bauchhöhle der Serosaüberzug lange Zeit unverändert bleibt. Dieser besitzt ja keine oberflächlichen Gefäße, an denen das Sekret anpacken könnte. Erst wenn es die obersten Schichten der Serosa durchdrungen hat, stößt es auf die Gefäße, besonders im Fettgewebe, an deren Nerven es nun angreift. So entsteht die Fettnekrose, während das unmittelbar darüberziehende Bauchfell sich unverändert erhält, bis es durch sekundäre Vorgänge in Mitleidenschaft gezogen wird. Weiter hängt mit dem Bau und den Eigenschaften des Bauchfells zusammen, daß sich die Fettnekrosen im Bauchraum meist in der Form einer miliaren Aussaat von ganz unregelmäßig verteilten Knötchen zeigen. Das Sekret kann nicht einfach zwischen beliebigen Serosazellen in die Tiefe sickern, sondern es muß sich an die vorhandenen Lymphstomata halten. Diese feinen Öffnungen lassen nur sehr geringe Mengen durchtreten, es kommt deshalb nur zu kleinen Fettnekrosen. Weil das Sekret über manche Öffnungen rasch hinwegrinnt und weil sich ein Teil dieser Spalten reflektorisch verschließt,

ist die Verteilung der Herde so unregelmäßig. Ist das Bauchfell geschädigt, so tritt mehr Sekret hindurch und die Nekrosen gewinnen größere Ausdehnung. Versuche von *Frugoni* und *Stradiotti*¹ lassen sich in diesem Sinne deuten. Sie ritzten allerlei Figuren in die Serosa oder scheuerten sie flächenhaft ab. Wurde dann Pankreasssaft in den Bauch gebracht, so bildeten sich an diesen Stellen größere zusammenhängende Herde von Fettnekrosen. Diese Untersuchungen stehen allerdings in gewissem Widerspruch zu Versuchen von *Knape*. Er fand nämlich, daß eine kleinfleckige Andauung auch auf Schnittflächen von Fettstücken entsteht, wenn dieselben in Pankreassekret oder Trypsinlösung gebracht werden. Erst nach einiger Zeit geht die fleckige Form in eine mehr diffuse über. Nach ihm röhrt das davon her, daß das Fett an verschiedenen Stellen ungleiche Eigenschaften besitzt. Diese Unterschiede sollen dann allmählich unter dem Einfluß des Sekretes verschwinden.

Über die Einzelheiten bei der Bildung der Fettnekrosen durch das Pankreassekret sind wir nicht völlig unterrichtet. Es handelt sich dabei eben um eine Salzlösung, die eine Reihe von Fermenten und diese evtl. in verschiedenen Stadien enthält. Die einzelnen Fermente lassen sich nicht genügend isolieren, um auf ihre alleinige Wirksamkeit geprüft werden zu können. Es mag auch hier erwähnt werden, daß Salzlösungen von ähnlicher Beschaffenheit ohne Fermentgehalt experimentell oft ähnliche Wirkungen erzielen wie das normale Sekret. Andererseits wissen wir ja auch, daß aktivierter Saft das lebende Gewebe nicht zu schädigen braucht. So haben *Hammesfahr* und andere² Fistelgänge, die nach Pankreaszystenoperationen zurückgeblieben waren, mit gutem Erfolg in die Gallenblase oder in den Magen eingenäht.

Die weitere Verbreitung des Sekretes von der Bauchhöhle aus erfolgt auf dem Lymphweg. Auffallend bleibt dabei allerdings, daß die Herde nicht immer an Zahl und Größe nach der Peripherie hin abnehmen, da sich der Vorrat bei der Wanderung doch erschöpfen muß. *Frugoni* und *Stradiotti* (l. c. p. 76) gelang es dadurch, daß sie längere Zeit hindurch den Tieren täglich Pankreasssaft in den Bauchraum spritzten, Fettnekrosen dort und bis hoch in den Brustraum hinauf zu erzeugen. Aber auch so blieben die Glieder frei. Offenbar verhindert der in entgegengesetzter Richtung ziehende Lymphstrom das Weitersickern des Sekretes. Da aber beim Menschen gelegentlich eben doch Fettnekrosen an den Gliedmaßen vorkommen, hat man sich gefragt, ob dieselben nicht dadurch entstehen, daß Pankreassekret auf dem Blutwege dahin verschleppt werde. Die Versuche haben aber gezeigt, daß das Sekret im Blutserum rasch unschädlich wird, sei es durch chemische Vorgänge, sei es durch bloße Verdünnung. Es ist jedenfalls noch

¹ Angeführt in *Calcvvara*. *Le Pankreatite*, p. 78, 79. Bologna: Capelli 1924.

² *Hammesfahr*: *Zbl. Chir.* 48, 1758 (1923). *Patry*: *Schweiz. med. Wschr.* 39, 928 (1930).

nie gelungen, durch Einspritzung auch großer Mengen Pankreassafte in Blutadern peripherer Fettnekrosen zu erzeugen¹.

Eine dritte Möglichkeit wäre die, daß nicht Pankreassafte, sondern Pankreaszellen auf dem Blutweg verschleppt werden und am neuen Standort Nekrosen erzeugen: *Payr* und *Martina*² konnten nämlich durch Einspritzung von Pankreaszellbrei in Blutadern peripherer Fettnekrosen setzen, speziell in den feinen Zweigen der Vena epigastrica inferior waren solche Zellembolien zu sehen. Die Zellen saßen einzeln oder in kleinen Verbänden in der von der Nekrose eingeschlossenen Vene. Die Autoren spritzten aber so große Mengen von Zellen, wie sie bei spontaner Erkrankung nie in den Kreislauf geraten. Es handelt sich also um einen Modus, der beim Menschen kaum ernstlich in Betracht kommt. Eine rücklaufende Verschleppung im Pfortadergebiet ist ja denkbar, wird aber auch nicht allgemein als möglich anerkannt³. Der vorläufigen Mitteilung von *Payr* und *Martina* ist meines Wissens nie eine Bestätigung gefolgt, auch nicht von anderer Seite. Um so mehr fällt auf, daß *Hegler* und *Wohlwill*⁴ einen Fall beschreiben, der in dieser Beziehung beweisend sein soll. Da es sich um eine Frage von grundsätzlicher Bedeutung handelt, müssen wir uns den Befund und die Folgerungen der Verfasser etwas näher ansehen.

68jähriger Mann mit allgemeiner Arteriosklerose inklusive der Coronargefäße, Herzmuskelschwächen, Aneurysma der Herzspitze und Thrombenbildung und alter Aortenendokarditis. Im Pankreaschwanz befindet sich ein kindskopfgroßer, ziemlich scharf gegen die normale Drüse abgesetzter Knoten. Im ganzen Bauchraum waren keine Fettnekrosen zu sehen. In den mikroskopischen Schnitten wurde an einer einzigen Stelle in der unmittelbaren Umgebung des Knotens eine Fettnekrose gefunden, dagegen befanden sich viele solche in der Subcutis der Extremitäten, sowie im Knochenmark von Femur und Ulna. Im Knochenherd des Femur waren an zwei Stellen Zellen, die als verschleppte Pankreas-Knotenzellen gedeutet wurden. An einer Stelle waren sie reihenförmig angeordnet, an einer anderen Stelle befand sich ein Ballen von Zellen. Zwischen den einzelnen Zellen waren verbindende Protoplasmabrücken zu sehen. Diese großen Zellen, sowie die benachbarten Fettzellen zeigten Erscheinungen von Nekrose.

H. und *W.* betrachteten die Zellhaufen im Knochenmark als Metastasen aus dem Pankreasgewächs. Ohne das bestreiten zu wollen, darf doch bemerkt werden, daß die Bestimmung einzelner Zellen im pathologischen Knochenmark keine einfache Sache ist. Die Entscheidung wird erst recht schwierig, wenn wie hier bereits degenerative Veränderungen eingesetzt haben. Sollte es sich aber wirklich um verschleppte Gewächszellen handeln, so stehen wir vor der eigentümlichen Tatsache, daß die primäre Geschwulst keine Zeichen von Nekrose und Verflüssigung

¹ *Kirchheim*: Arch. exper. Path. **93**, 253 (1923). — *Kestner*: Virchows Arch. **246**, 308 (1923). — *Schittenhelm*: Kongr. inn. Med. **1912**, 596 und 601, sowie **1913**, 444.

² *Payr* u. *Martina*: Dtsch. Z. Chir. **83**, 189 (1906).

³ *Yatsuhiko*: Virchows Arch. **207**, 236 (1912).

⁴ *Hegler* u. *Wohlwill*: Virchows Arch. **274**, 784 (1930).

aufweist, wohl aber die Metastase im Knochenmark. Die Krebszellen müssen also erst in der Diaspora das Vermögen normaler Pankreaszellen erlangt haben, zell- und fettabbauende Stoffe abzusondern. Diese Zellen sind dann an ihrer eigenen Produktion zugrunde gegangen. Da kaum anzunehmen ist, daß größere Zellhaufen im Zusammenhange das Capillarsystem der Leber und der Lunge durchlaufen, so müßte weiter vorausgesetzt werden, daß zuerst eine Vermehrung der Zellen im Knochenmark erfolgt sei und daß das todbringende Sekret erst nachträglich gebildet wurde. Den Umstand, daß in den subcutanen Fettnekrosen keine verschleppten Pankreaszellen nachweisbar waren, erklären die Verfasser in Anlehnung an *Payr* und *Martina* damit, daß zwar ursprünglich auch hier Metastasen bestanden haben, daß aber diese Zellen im Zeitpunkt der Untersuchung schon zugrunde gegangen seien.

Diese Auslegung dürfte keine allgemeine Billigung finden. Gewiß handelt es sich hier um ein Unikum, aber um eines, das sich vorläufig zur vollen Ausdeutung noch nicht eignet. Es soll aber nachdrücklich daran erinnert werden, daß sich am Gefäßsystem zahlreiche schwere Veränderungen vorfanden, die gewiß zu mannigfaltigen Kreislaufstörungen Anlaß geben konnten. Mir scheint, daß sich auf dieser Grundlage manches ungezwungener erklären ließe.

Im allgemeinen darf also behauptet werden, daß da, wo Pankreas-
saft in genügender Konzentration mit Fettgewebe in Berührung kommt,
Fettnekrosen entstehen können, aber nicht müssen. Das Sekret benutzt
zu seiner Wanderung den Lymphweg und gelangt so vom Bauch in den
Brustraum aber schwerlich bis in die Gliedmassen.

ad 2. Beispiele:

*Lanz*¹: 38 jährige Patientin stößt mit der Brust gegen die Tischkante. Der Stoß war jedenfalls nicht heftig, da erst nachträglich auf eindringliches Be-
fragen darüber berichtet wurde. Drei Wochen nach dem Trauma bestand eine
kirschgroße, weiche Geschwulst am linken Brustbeinrand in Mammillarhöhe; die
Haut war damit verwachsen, aber sonst nicht verändert. Operative Entfernung.
Mikroskopisch zeigten sich Fettnekrosen mit Infiltration und Riesenzellen.
Patientin war nicht fettsüchtig.

*Küttner*²: 63 jährige Frau erlitt Stoß gegen die Brust, sechs Wochen später
fand sich daselbst eine nußgroße Schwellung im Unterhautfett ohne Zusammen-
hang mit der Brustdrüse. Excision. Innerhalb der Fettnekrose ließen sich mikro-
skopisch Krystallnadeln feststellen.

*Heyde*³: 48 jährige Russin. Keine besondere Krankheit vorausgegangen, auch
kein Trauma. Im Verlauf von vier Wochen bildete sich unter Schmerzen auf der
Außenseite des Oberschenkels eine handtellergroße, flache Infiltration. Die Haut
darüber war gespannt und weiß, in der Umgebung gerötet. Von der Verhärtung
zog eine strangförmige Fortsetzung nach oben in der Richtung nach der Vena
femoralis. Unregelmäßige Herzthärität. Entfernung der Geschwulst. Später

¹ *Lanz*: Z. Chir. **12**, 297 (1895).

² *Küttner*: Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 1.

³ *Heyde*: Dtsch. Z. Chir. **109**, 500 (1911).

Lungenembolie, Heilung. Es handelte sich um eine Fettnekrose, aus der eine thrombosierte Vene nach oben zieht.

*Berner*¹: 34 jährige Frau erhält Stoß gegen die linke Brustdrüse. Vortübergehender Bluterguß. Nach einigen Wochen erbsengroße Verhärtung daselbst. Ausschneidung. Mikroskopisch: Fettnekrose.

*Rothmann*²: 52 jährige Rheumatica, ziemlich fettsüchtig, bekommt mehrfache Knoten in der Haut, linsen- bis haselnußgroß, an Rumpf und Beinen. Ein Teil der Knoten bildet sich im Verlauf von einigen Wochen wieder von selbst zurück. Ein zur mikroskopischen Untersuchung ausgeschnittener Knoten zeigt Wucherung des Bindegewebes, Zellansammlung, Atrophie der Fettzellen, das Fett zum Teil in Auflösung begriffen.

*Pfeifer*³: 23 jährige gesunde Frau bekammt plötzlich Knoten bis Haselnußgröße in der Haut der Wange, der Oberarme und der Brust. Auch hier fanden sich mikroskopisch Sklerose des Bindegewebes Atrophie der Fettzellen und Riesenzellen.

*Knape*⁴: Leiche eines 8 Wochen alten Kindes zeigt ein fünfpfennigstückgroßes Geschwür am rechten Oberschenkel mit Abscedierung des umgebenden Fettgewebes in dem Fettnekrosen nachweisbar sind.

Diese Fälle haben außer der Lokalisation der Nekrosen im Unterhautfett auch das gemeinsam, daß von einer Veränderung des Pankreas nirgends die Rede ist. Ursächlich kommen Stoffwechsel- oder Kreislaufstörungen sowie Traumen, mäßigen Grades in Frage. Da weitere Fälle von traumatischer Entstehung nicht bekannt gegeben wurden, obschon ja den Verletzungsfolgen seit langem größte Aufmerksamkeit geschenkt wird, so fällt auf, daß *Bernheim*⁵ dieses Ereignis bei Neugeborenen als nicht ganz selten bezeichnet. Es handelt sich um mehrfache größere und kleinere Fettnekrosen in der Unterhaut des Rumpfes und der Gliedmaßen. Druckwirkung von seiten des Beckens und durch die Maßnahmen der Geburtshelfer werden als Ursache angegeben. Diese Erklärung wird damit begründet, daß es sich meist um verlängerte, schwere Geburten handelte, bei denen große und schwere, zum Teil fettreiche Kinder von älteren Erstgebärenden zur Welt gebracht wurden. Die Fettnekrosen saßen oft da, wo Druckwirkungen erfahrungsgemäß am größten sind.

Gegen diese Auffassung läßt sich Verschiedenes einwenden: Die verhältnismäßige Häufigkeit solcher Fettnekrosen bei Neugeborenen steht, wie schon bemerkt, im Widerspruch mit den Erfahrungen der Unfallmedizin, welche solche Folgen so gut wie nie zur Beobachtung bekommt. Es bliebe also zum mindesten noch zu erklären, warum sich das Fettgewebe beim Neugeborenen in dieser Beziehung anders verhält als später. Wenn *Bernheim* großes Gewicht darauf legt, daß bei diesen Geburten *erhebliche* Gewalten eingewirkt haben, so trifft das, wie er selber einräumt, nicht für alle Fälle zu und wäre nach den vorher

¹ *Berner*: Virchows Arch. **193**, 510 (1908).

² *Rothmann*: Virchows Arch. **136**, 164 (1894).

³ *Pfeifer*: Dscht. Arch. klin. Med. **50**, 438 (1892).

⁴ *Knape*: Virchows Arch. **207**, 313 (1912).

⁵ *Bernheim*: Schweiz. med. Wschr. **1922**, Nr 1 u. Z. Kinderheilk. **42**, 658 (1926).

angeführten Beispielen auch gar nicht notwendig. Weiter ist zu bedenken, daß die Hand des Geburtshelfers die Gewalteinwirkung nicht auf kleine Stellen konzentriert, sondern gleichmäßig auf größere Flächen verteilt. Weiter fällt auf, daß die Nekrosen sich auch bei dem gleichen Kinde zu recht verschiedenen Zeiten (1—4 Wochen nach der Geburt) entwickeln, während der veranlassende Druck ungefähr während derselben Zeitspanne eingewirkt haben muß. Einmal war eine Nekrose schon unmittelbar nach der Geburt vorhanden.

Nun erscheint mir die Angabe *Bernheims* bemerkenswert, daß mehrfach bei den kleinen Patienten Zeichen von Hirnblutung und Asphyxie bestanden haben. Das zeigt eben, daß wie üblich bei schweren Geburten der Kopf auch sein Teil bekommen hat. Wenn aber das Gehirn traumatischen und toxischen Schädigungen ausgesetzt war, so muß auch hier die Frage aufgeworfen werden, ob nicht cerebral bedingte, periphere Kreislaufstörungen an der Entstehung der Fettnekrose beteiligt waren.

Endlich gehören noch in diese Gruppe die Fettnekrosen in der Unterhaut der Gliedmaßen nach Flecktyphus¹. Das eigentümliche bei diesen Fällen besteht darin, daß die Knötchen erst einige Monate, evtl. sogar 1—1½ Jahre nach der Erkrankung an den Extremitäten auftreten. Sie sind hirsekorngroß, hart und schmerhaft. Da sich solche Bildungen auch bei Patienten finden, die während der Erkrankung sicher keine Einspritzungen unter die Haut (z. B. Campheröl) an den betreffenden Orten erhalten haben, so darf wohl die Bildung dieser Fettnekrosen auf die bei Flecktyphus so häufigen Unregelmäßigkeiten des Blutumlaufes zurückgeführt werden.

Über irgend welche Veränderungen am Pankreas wird weder bei der Fettnekrose der Neugeborenen, noch bei derjenigen nach Flecktyphus etwas bemerkt. Offenbar hat die Bauchspeicheldrüse also damit nichts zu schaffen.

ad 3. Nun sind auch Fettnekrosen im Leib bei unversehrtem Pankreas beschrieben oder bei einem Pankreas, das zwar Veränderungen aufweist aber nur in geringem Grade oder nur solche, bei denen sonst Fettnekrosen nicht vorkommen.

Beispiele: *Simmonds*² fand nicht selten bei Lebercirrhose im und am Pankreas Fettnekrosen. Das wurde von *Fränkel* bestätigt.

*Sawyer*³ sah Fettnekrosen infolge von Stauungszuständen bei Herzkranken.

*Österreich*⁴: 43 jähriger Mann, wegen Lebercirrhose behandelt. Netz und Leber verbacken, daselbst Gefäßanastomosen. Das Fettgewebe der Bauchwand, des Netzes, des Gekröses, des Mediastinum anticum ist von Fettnekrosen bedeckt,

¹ *Wail:* Virchows Arch. **1923**, 270. — *Abrikossoff:* Zbl. Path. **38**, 542. — *Dawydowski:* Lubarsch-Ostertags—Ergebnisse 1922. — *Gierke:* Verh. dtsch. path. Ges. **1912**.

² *Simmonds:* Münch. med. Wschr. **33**, 1488 (1904).

³ *Sawyer:* Angeführt in Guleke S. 106.

⁴ *Österreich:* Zbl. Path. **19**, H. 4 (1908).

Pankreas verhärtet, aber ohne Nekrosen, im Kopf eine schwielige Verdickung. Gallengänge o. B. Mikroskopisch: in der Leber mäßige Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Kleinzellige Infiltration, Leberzellen verfettet, geringer Ikterus. An der Leberoberfläche kleine Fettnekrosen mit verändertem Fett. Pankreas auch mikroskopisch ohne Nekrosen.

*Wulff*¹: Bei einem 40jährigen Säufer wurde am elften Tage einer akuten Abdominalerkrankung ein „appendizitischer“ Absceß eingeschnitten. Es bestand eine ausgedehnte Nekrose des Bauchdeckenfettes von der Incision bis zum Nabel. Exstus nach 14 Tagen. Die Autopsie ergab eine große, noch mit krümligen Inhalten erfüllte Höhle in der Appendixgegend, die völlig von der übrigen Bauchhöhle abgeschlossen war und nicht bis zum Pankreas reichte. Im Netz, im Mesenterium, am Darm, im retroperitonealen Fett linkerseits, um das Pankreas herum und am Herzbeutel viele Fettnekrosen. Atrophie der Milz, keine Blutungen, Pankreas normal.

*Haffner*²: 27jährige, nicht fette Frau mit Magenanamnese. Plötzliche Erkrankung mit Magenkrämpfen, Brechen, Durchfälle. Nach 32 Stunden Spital. Status: 36,6, Radialpuls nicht fühlbar, am Herzen 124. Kühle Hände. Atmung 36. Leib aufgetrieben, druckempfindlich, mit freiem Erguß, Haut am Leib marmoriert. Sofortige Operation: präperitoneales Fettgewebe graugrün, viele Fettnekrosen im Netz, am Mesenterium, Leberband, Appendices epiploicae. Im Bauchraum eine sanguinolente, gelbliche Flüssigkeit, ungefähr $\frac{1}{2}$ Liter, Därme gerötet, Pylorus und Duodenum grauweiß belegt, kein Durchbruch. Gallenblase schlaff, voll Steine. Bursa omentalis leer. Pankreas normal. Tamponade. Nach anfänglicher Besserung am anderen Tage Tod. Autopsie: Im Nierenfett Nekrosen. Abführende Gallenwege und Ductus pancreaticus frei. Pankreas blaß, ohne Blutungen. Im mesenterialen Fett in der Umgebung des Tripus Halleri Blutungen und weiche nekrotische Stellen. Leber voll Gasblasen. Pankreas mikroskopisch normal.

*Schweizer*³: 67jährige Frau an Gallenperitonitis infolge Durchbruchs der steinbefüllten Gallenblase zugrunde gegangen. Fibrinös-eitrige Peritonitis. Auf der Ober- und Unterfläche des großen Netzes Streifen von Fettnekrosen, vereinzelt Knötchen im übrigen Netz und am Gekröse des Dünndarms. Gallenblase 6 cm von der Kuppe entfernt durchbrochen, Blase steingefüllt. Im obersten Teil des Cysticus ein kleiner Stein fest eingeklemmt. Choledochus frei, Papille durchgängig. Pankreas und Umgebung völlig normal. Leber groß, neben starker Stauung schwere fettige Degeneration. Im Pankreas mikroskopisch stark gefüllte Capillaren und kleine Blutaustritte, dagegen keine Spur von Nekrosen, oder Veränderungen des Fettgewebes. (Präparate überprüft von Herrn Prof. Hedinger.)

Die Entstehungsart dieser Fettnekrosen ist dunkel. Es kann sich jedenfalls nicht darum gehandelt haben, daß reiner Pankreassaaft oder Duodenalinhalt via Choledochus, Cysticus und die durchbrochene Gallenblase in den Bauchraum gelangt seien. Die Verhältnisse im Choledochus und in der Papillargegend waren ja normal, es befanden sich keine Steine daselbst. Dann hätte auch der eingeklemte Cysticusstein jedem Flüssigkeitsstrom den Durchgang über diese Stelle hinaus verwehrt. Direkter Austritt von Pankreassaaft ist ebenfalls auszuschließen, da die Drüse auch mikroskopisch normal ist.

Diese wenigen Fälle gewinnen nun dadurch an Wert, daß die Tierpathologie von zahlreichen ausgedehnten Nekrosen im intra- und extra-pankreatischen Fettgewebe zu berichten weiß, wobei das Pankreasparenchym sich als völlig normal oder nur wenig geschädigt erweist.

¹ *Wulff*: Berl. klin. Wschr. 31, 735 (1902).

² *Haffner*: Med. Wschr. 1904, Nr 33.

³ *Schweizer*: Schweiz. med. Wschr. 1924, Nr 11.

Am häufigsten werden Schweine, speziell fette ältere Schweine mit Lipomatose des Pankreas betroffen, seltener Rinder, Schafe, Pferde, Hunde und Hühner¹. Diese Fettnekrosen werden meist als Zufallsbefund bei Schlachttieren gefunden. Auffällige klinische Erscheinungen sind also nicht vorausgegangen. Nur wenn gleichzeitig auch zahlreiche Blutungen im Pankreas vorhanden sind, machten sich Krankheitszeichen bemerkbar. Die Fettnekrosen zeigen die gleiche Lokalisation wie beim Menschen, sie liegen also auch im Fettgewebe des Pankreas, des Netzes, des Gekröses, ferner im perirenalen, subperitonealen, subpleuralen, subperikardialen und im mediastinalen Fett und ausnahmsweise im subcutanen und intramuskulären Fettgewebe. Auch beim Tier können die extrapankreatischen Herde das Bild völlig beherrschen. Bei Fettsucht des Pankreas werden die anstoßenden Drüsenzellen, manchmal auch ganze Läppchen, nekrotisch. Größe und Form der Fettnekrosen wechseln etwas bei den verschiedenen Tierarten. Das histologische Bild ist bei frischen Fällen stets das gleiche. Von komplizierenden Krankheiten: Gallensteinen, Entzündungen der Gallenwege, Magengeschwüren ist nirgends die Rede.

Diese Erfahrungen sprechen durchaus dagegen, daß bei Fettnekrosen im Bauchraum immer das Pankreassekret die Ursache sein muß. Für viele Fälle bilden Kreislaufstörungen am wahrscheinlichsten den Grund.

ad 4. Diese Gruppe wird später gemeinsam mit den Nekrosen des Parenchyms abgehandelt (vgl. III).

Vorher mögen noch einige Bemerkungen allgemeiner Natur über die Fettnekrosen folgen. *Das weitere Schicksal* derselben ist verschieden:

a) Die klinische Beobachtung unter der Haut gelegener Herde lehrt, daß ein Teil davon wieder spurlos verschwindet. Das wird auch bei den Herden im Bauchraum der Fall sein. Man fand nämlich nicht ganz selten bei Operationen à froid, die kürzere Zeit (in einem Fall von Küttner noch nach 3 Monaten)² nach verdächtigen akuten Bauchanfällen vorgenommen wurden, Fettnekrosen, während von solchen Befunden bei Operationen in späterer Zeit nirgends mehr die Rede ist. Bei Tierversuchen läßt sich das Verschwinden der Fettnekrosen im Bauchraum leicht nachweisen. Eine *restitutio ad integrum* ist übrigens leicht verständlich, da der Organismus noch mit ganz anderen Trümmern fertig wird.

b) In anderen Herden kommt es zur Durchsetzung mit Lympho- oder Leukozyten. Selbst dann kann noch völliger Abbau erfolgen, wobei auch Riesenzellen in Tätigkeit treten oder es kommt zur Abscedierung mit oder ohne sekundäre Infektion. Auch ein Teil der chronischen Granulome dürfte aus solchen Fettnekrosen hervorgehen³.

¹ Joest: Spezielle Pathologie der Haustiere. 2, 302 (1920).

² Küttner: Berl. klin. Wschr. 1913, Nr 1.

³ Strasser: Klin. Wschr. 9, 987 (1930).

c) Endlich ist die Narbenbildung mit oder ohne Dellen möglich oder es kommt zur Kalkablagerung. Das wird besonders der Fall sein, wenn sekundäre Infektion dazu trat. *Knappe*¹ beschreibt solche Kalkherde, in denen meist eine bräunlich, schmierige Masse eingeschlossen war.

Die klinische Bedeutung der Fettnekrosen scheint gering zu sein. Ein großer Teil der Versuchstiere, die bei der Tötung eine reiche Aussaat aufweisen, zeigte bei Lebzeiten keine Störung des Allgemeinbefindens. Die menschliche Pathologie kann über diesen Punkt wenig Aufklärung geben, weil reine Fälle von ausgedehnten Fettnekrosen selten sind und meist nur zu unserer Kenntnis gelangen, wenn sie in der Unterhaut sitzen. Die früher (*Heß*) geäußerte Befürchtung, daß Aufsaugung von Saponinen schädlich wirken könne, wird heute kaum mehr aufrecht erhalten.

Entstehung: Verschiedene Verfasser weisen gelegentlich auf die Bedeutung des Kreislaufs bei der Entstehung der Fettnekrosen hin.

Beispiele: *Jung*², der Versuche mit Trypsin machte, schreibt vom veränderten Blut, das die Capillaren im Beginn der Trypsinwirkung stark gefüllt habe. Hundepankreas, in den Bauch von Kaninchen gebracht, macht an den Berührungsstellen starke capilläre Hyperämie, Suffusionen und Fettnekrosen. Im Fall von *Heyde* (l. c.) war die Haut in der Umgebung der Fettnekrose stark gerötet. Die Nekrose selbst führt *H.* auf Ischämie zurück infolge der Thrombose. *Bernheim* (l. c.) spricht auch von Hyperämie der Haut und der die Fettkugeln umspinnenden Capillarnetze, und von Blutungen im Subeutangewebe.

Aber erst *Ricker* hat ermöglicht, alle Fettnekrosen als Folgen von Kreislaufstörungen anzusehen, indem nach seiner Auffassung der Pankreasssaft auch als Vasomotorenreiz wirkt. Jede Theorie über die Entstehung der Fettnekrosen begegnet gewissen Schwierigkeiten: die Herde sind ganz unregelmäßig verteilt und fleckweise angeordnet und sie scheinen ganz unabhängig zu sein von anderen degenerativen Veränderungen. So besteht keine bestimmte Beziehung zwischen Fettnekrosen und Pankreasnekrosen. Die Kasuistik bietet zahlreiche Beispiele für alle möglichen Kombinationen. Besonders auffällig ist endlich, daß sogar im Fettgewebe selber sich gleichzeitig und unabhängig von den Fettnekrosen noch andere pathologische Veränderungen abspielen können. So fehlen Blutungen im Fett oft völlig oder sie sind in den verschiedenartigsten Graden ausgebildet, wobei sie ihren Sitz in engster Nachbarschaft der Fettnekrosen oder auch ganz unabhängig davon haben können. Gerade für die Erklärung dieser Punkte ist die genaue Betrachtung der Kreislaufverhältnisse von Wichtigkeit. Wir wollen entsprechend den Ausführungen im allgemeinen Teil auch cerebrale und periphere Einflüsse auf den Blutumlauf im Fettgewebe besonders betrachten.

¹ *Knappe*: Virchows Arch. **207**, 311 (1912).

² *Jung*: Zbl. Chir. **1895**, Nr 12, 310.

Cerebrale Einflüsse. Der Fetthaushalt steht wie der übrige Stoffwechsel unter der Herrschaft der vegetativen Zentren¹. Der Ansatz und der Abbau vom Fett wird durch entsprechende Regelung der Blutströmung besorgt. Diese Vorgänge können z. B. bei allgemeiner Kachexie oder Fettsucht in allen Fettlagern gleichsinnig ablaufen, während unter andern Umständen gleichzeitig an verschiedenen Orten gegensätzliche Vorgänge stattfinden. Die Strömung in einem Depot wird unter anderem auch durch den Blutumlauf beeinflußt, der gerade in dem Organ herrscht, dem das Fett speziell zugeordnet ist. So wird der physiologische Zufluß des Pankreas bei der Verdauung nicht ohne Wirkung auf den Kreislauf des intrapankreatischen Fettgewebes bleiben. Da die Splanchnicusorgane auf einen vom Gehirn ausgehenden Antrieb mit ungleicher Gefäßerweiterung antworten, so kommt es auf diese Weise auch zu verschiedener Strömung in den Fettlagern des Bauches. Auch in einem und demselben Lager ist die Strömung nicht gleichmäßig. Die Marmorierung der Haut bei Kollapszuständen beruht auf Kreislaufstörungen, die sich sicher bis ins Unterhautfettgewebe geltend machen. Das ist ja eine Erscheinung, die bei der Pankreasfettgewebsnekrose nicht selten ist. Auch der Erfahrung der Capillaroskopie ist hier zu gedenken, daß die Endgebiete eines Organes ungleich durchblutet sein können. Damit kennen wir allerlei Bedingungen, welche bewirken, daß die Strömung auch im Fettgewebe nicht einheitlich ist, sondern zahlreiche Verschiedenheiten in kleineren und größeren Bezirken aufweist. So kann ein zentraler Vasomotorenreiz in einem gegebenen Augenblick nur an ganz bestimmten Stellen diejenige Strömung vorfinden, die er zur Stase mit folgender Fettnekrose umwandeln kann. Diese Ansicht läßt sich allerdings nicht strikt beweisen, aber es sprechen doch einige Erfahrungen zu ihren Gunsten. Da die Blutungen bei den Schlachtschweinen nicht nur in der Muskulatur, sondern auch gelegentlich in den subserösen Fettlagern des Bauches sich ereignen, also gerade da, wo die Fettnekrosen sonst ihren Sitz haben, so ist die Frage doch erlaubt, ob nicht derselbe Antrieb auch Fettnekrosen hätte auslösen können, wenn nicht der rasche Tod der Tiere das verhindert hätte. Dann wurde darauf aufmerksam gemacht, daß die Fettnekrosen der Neugeborenen zwar von *Bernheim* als die Folge örtlicher Gewalt-einwirkungen angesehen werden, daß aber ebensogut auch Hirnschädigungen mit Reizung des Gefäßnervenzentrums ursächlich in Betracht kommen. Im folgenden Abschnitt bei der Besprechung der Drüsennekrose werden wir noch andere, besonders klinische Gründe kennen lernen, die für eine solche Auffassung sprechen.

Periphere Einflüsse. Das Trauma spielt eine geringe Rolle, es sind nur vereinzelte Fälle bekannt, bei denen sich im Unterhautfettgewebe

¹ *Mill:* Pflügers Arch. **224**, 306 (1930) und *Hechst:* Arch. f. Psychiatr. **91**, 319 (1930).

als Folge einer Quetschung Fettnekrosen entwickelt haben. Andere Mitteilungen z. B. die über die Fettnekrosen der Neugeborenen sind nicht beweisend. Bei der Pankreasfettgewebsnekrose kommt ein Trauma ebenfalls nur ganz ausnahmsweise in Frage. Unter den Begriff des Traumas lassen sich auch Fremdkörperwirkungen zusammenfassen. So mag ein Teil der chronischen Granulome durch Einspritzung von Campheröl und anderen Stoffen unter die Haut zustande kommen. Nach Flecktyphus sind die Fettnekrosen der Unterhaut aber auch bei Kranken aufgetreten, die nach der Aussage der Autoren sicher keine Einspritzungen erhalten hatten. Einen weiteren extravasalen Reiz bildet Pankreassaaft, der bei vielen Tierversuchen zur Anwendung gelangte. Die Wirkung fällt bekanntlich sehr verschieden aus, ohne daß die Gründe dafür jeweils durchsichtig sind. Mangelnde Aktivierung der Fermente, geringe Menge, zu starke Verdünnung, kurze Einwirkungszeit, Anwesenheit von Zellprodukten, welche die Zellen vor der Berührung mit dem Saft schützen oder die sonstwie dessen Wirkung verhindern, verminderte Ansprechbarkeit der Gefäßnerven werden etwa als Gründe für Versager angegeben. Natürlich müssen die Versuche so angelegt werden, daß Pankreassaaft überhaupt mit Fettgewebe in Berührung kommt. Das erfordert besondere Eingriffe: Gangdurchschneidung, Erhöhung des intracanaliculären Druckes usw. Bei der spontanen Erkrankung des Menschen herrschen aber, wie wir nachher sehen werden, offensichtlich andere Bedingungen als bei diesen Tierversuchen und wir haben deshalb keinen Grund, der Wirkung des Pankreassaaftes für die Entstehung der Nekrosen so große Bedeutung beizumessen, wie das die Fermenttheorie tut. Dann kommen noch Blutumlausstörungen in Betracht, welche die Folge von anderswo lokalisierten Anomalien des Gefäßapparates sind, z. B. Pfortaderstauung bei Lebercirrhose, Stauung bei unausgeglichenen Herzfehlern, Myokarditis usw. Vielleicht gehört ein Teil der Unterhaut Fettnekrosen nach Flecktyphus in diese Gruppe. Auch im Falle *Hegler-Wohlwill* (S. 62) bestanden ja schwere Veränderungen an Herz und Gefäßen. Intravasale Reize, welche zu Fettnekrosen führen, sind nicht bekannt. Theoretisch ist der Vorgang aber durchaus denkbar. Wir kennen ja manche Stoffe (Goldchlorid, Histamin usw.), welche intravasal angewendet zu starker Erweiterung der Capillaren mit entsprechender Verlangsamung der Blutströmung führen. Es wäre also auch möglich, daß es einmal gerade zu jener Form der Stase käme, auf welche Fettnekrose erfolgt. Gerade in den Fällen von *Rothmann* und *Pfeifer* ist eine solche Entstehung nicht auszuschließen.

Bei solchen Überlegungen darf man nie übersehen, daß es außerordentlich feine Nuancierungen in der Reizstärke sind, die beim Zustandekommen der Stase bald Austritt von roten oder weißen Blutkörperchen, bald Nekrose in der einen oder anderen Form bewirken.

III. Beziehungen zwischen Blutumlauf und Pankreasnekrosen.

Während die bloßen Fettgewebsnekrosen symptomlos verlaufen, geht die Pankreasfettgewebsnekrose mit einer Reihe gut ausgeprägter Krankheitszeichen einher. Das bedeutet eine wertvolle Bereicherung der Mittel, um Einsicht in das Wesen des Leidens zu gewinnen. In dieser Beziehung hat der häufig vorhandene anfängliche Shock eine ganz besondere Bedeutung. Schweres Krankheitsgefühl, kleiner etwas häufiger Puls, niedriger Blutdruck, kaum erhöhte Anfangstemperatur, evtl. Leibscherzen bilden einen Symptomenkomplex, der auf drei Arten zustande kommen kann.

a) Durch Reflexwirkung infolge brüsker Reizung des Splanchnicus. Das ist z. B. der Fall beim *Goltzschen Klopftest*, bei schweren Quetschungen der Bauchgegend, bei Überschwemmung der Bauchhöhle mit Eingeweideinhalt oder Blut und vielleicht bei Reizung der großen Ganglien durch Druck von Gewächsen oder durch entzündliche Vorgänge. Es wird denn auch etwa die Ansicht vertreten, daß der Druck des vergrößerten Pankreas oder das Übergreifen der Entzündung auf die Ganglien den Shock bei der Pankreasfettgewebsnekrose auslösen. Dagegen ist zu bemerken, daß der Shock im ersten Beginn der Erkrankung auftritt, also in einem Zeitpunkt, in dem die Veränderungen des Pankreas noch sehr gering sind und die Entzündung noch nicht eingesetzt hat. Auch später besteht ja eine auffällige Unstimmigkeit zwischen der Stärke des Shocks und den örtlichen Veränderungen im Pankreasgebiet. Wenn der Shock nicht rasch tötet, so klingt er allmählich ab, während umgekehrt das Pankreas an Größe zunimmt und die sekundäre Entzündung sich erst später einstellt. Das alles verträgt sich schlecht mit der Annahme, daß der Shock von örtlichen Vorgängen im Bauchraum abhängt. Damit soll natürlich nicht bestritten werden, daß im Laufe der Erkrankung ein gewisser Reizzustand im Splanchnicus auf diese Weise geschaffen werden könne.

b) Durch Intoxikation. In diese Kategorie wird gewöhnlich auch der Shock gerechnet, der durch Aufsaugung von allerlei Zellprodukten nach schwerer Gewebszertrümmerung (Granatverletzung) entsteht. Die Fermenttheorie sieht in der Aufsaugung vom Pankreasensaft oder von giftigen Stoffen, die bei der Autolyse des Gewebes entstehen, die Ursache für den Shock. Auch dieser Auffassung widerspricht die Tatsache, daß der Shock auftritt, bevor nennenswerte Gewebsveränderungen entstehen und daß gerade in den Fällen, wo der Shock rasch tötet, nur Hyperämie und Blutungen aber kaum Nekrosen gefunden werden.

c) Durch Einschwemmung wirksamer Flockulate in die Capillaren des Gefäßnervenzentrums in der Weise, wie das *Lumière* beim anaphylaktischen und anaphylaktoiden Shock ausgeführt hat. Die Voraussetzungen dazu sind bei den Personen stets vorhanden, die an

Pankreasfettgewebsnekrose erkranken. Meist bestehen seit Jahren allerlei Stoffwechselstörungen (Gallensteine, Fettsucht, Geschwüre, Leberleiden, Trunksucht, Lues), seltener akute Vergiftungen (Oxalsäure, Trinken eines Tabakabsudes¹⁾) oder akute Infektionskrankheiten (Grippe usw.). Bei allen diesen Zuständen können Colloide der Körpersäfte zur Ausflockung gelangen. Einige Besonderheiten in den klinischen Erscheinungen halten sich innerhalb der Variationsbreite, die für die verschiedenen Tierklassen gilt. So teilt der Mensch mit manchen Tieren die Eigenschaft, geringe Eignung zum akuten Shocktod zu besitzen, während das Meerschweinchen z. B. beim Anaphylaxieversuch fast unfehlbar auf der Strecke bleibt. Die Tiere, die den Shock überstehen, erholen sich rasch und endgültig oder sie gehen nach vorübergehender Besserung noch später an der Degeneration der parenchymatösen Organe zugrunde. Auch der Mensch, der nicht dem Anfall sofort erliegt, erfährt meist eine schwere Verfettung der Leber, seltener der Niere. Der Umstand, daß beim Menschen die Gefäßerweiterer sich nicht im ganzen Splanchnicus, sondern speziell im Pankreasgebiet auswirken, hat nichts Auffälliges an sich, weil ja auch bei den Shocktieren bestimmte Organe bevorzugt sind je nach Tierart oder von Fall zu Fall verschieden.

Leider finden sich im allgemeinen nur spärliche Angaben über die Blutfülle der Bauchorgane². Für unsere Betrachtungen wären natürlich genaue Befunde bei Frühoperationen von besonderer Bedeutung, da nur in diesem Stadium die Blutverteilung auf Shockwirkung zurückgeführt werden kann, während in späterer Zeit auch andere Einflüsse (Infektion) mitspielen. Nach anatomischen Veränderungen in der Gegend der vegetativen Zentren ist noch nie geforscht worden. Es sei deshalb auf die Arbeit von *Hechst* (l. c.) verwiesen, der bei Paralytikern den Fettschwund und die Kachexie auf Herde in Hypothalamus zurückführt.

Der Anfangsshock bei der Pankreasfettgewebsnekrose des Menschen ist also anaphylaktoider Natur. Gegen eine andere Entstehungsweise lassen sich schwerwiegende Einwände erheben.

Nun verursacht dieser Shock zwar ausgeprägte Kreislaufstörungen im Leib, die von Blutungen und Leberdegeneration gefolgt sein können, aber es kommt nicht zu rasch sich ausbreitenden Nekrosen im Pankreas. Das geschieht nur, wenn vor und während der Shockwirkung noch andere Umstände die Blutströmung in ungünstigem Sinne beeinflussen. Der Boden muß richtig vorbereitet sein, der Shock macht das Maß voll. Zur Erläuterung, wie das gemeint ist, müssen wir auf die Forschungen *Rickers* zurückgreifen. Er stellte fest, daß verhältnismäßig schwache Reize genügen, um Stase zu erzeugen, wenn sich die Strömung im

¹ Schweiz. med. Wschr. 1927, Nr 22, 518.

² *Carozzi*: La chirurgia del Pankreas, p. 72. Bologna: Capelli 1919.

Capillargebiet bereits in der Richtung nach dem Stillstand zu verschoben hat oder wenn die Erregbarkeit der Gefäßnerven infolge früher erlittener Schädigungen noch abnorm groß ist. Nun zeigt das Studium der Krankengeschichten, daß der Ausbruch der Pankreasfettgewebsnekrose immer in einem Zeitpunkt erfolgt, in dem solche Hilfskräfte an der Arbeit sind.

1. Die Vorgeschichte berichtet, daß häufig kürzere oder längere Zeit vorher allerlei Schmerzanfälle, deren Natur sich nicht immer genau bestimmen läßt, im Leib stattgefunden haben. Meist handelt es sich um abortive Anfälle von Pankreasfettgewebsnekrose oder um Komplikationen bei Gallenwegsleiden. In solchen Fällen kann auch bei scheinbar völliger Erholung das Vasomotoren-System sich noch in einem labilen Zustand befinden und abnorm stark reagieren.

2. Ein großer Teil der Erkrankungen bricht einige Stunden nach einer größeren oder sonst unzweckmäßigen Mahlzeit aus, also in einem Zeitpunkt, in dem die Drüse und der Magendarmkanal hochgradig blutüberfüllt sind. Nun führen ja zahlreiche experimentelle Schädigungen des Pankreas nur oder jedenfalls viel leichter zu Nekrosen, wenn sie während der Verdauung beigebracht werden. Das beweist, daß auch der physiologische Zufluß einen Zustand schafft, bei dem die Neigung zur Stase größer ist als bei der physiologischen Ischämie. Für unsere Betrachtung spielt also auch der *Verdauungsreiz* eine Rolle.

3. In jeder exokrinen Drüse führt Sekretstauung reflektorisch zu Störungen im Blutumlauf¹. Wir wollen diesen Reflex den *Retentionsreiz* nennen. Völlige Verschlüsse im Papillargebiet sind selten. Gallensteine als Hindernisse kommen nur bei bestimmten Mündungsverhältnissen von Cholodochus und Wirsungianus in Frage (*Clairmont* u. a.)². Bei den Leichen der an Pankreasfettgewebsnekrose Verstorbenen ist übrigens die genaue anatomische Präparation der Papillargegend meist schwierig, weil das Gewebe hier in der Regel morsch und brüchig ist. In der Papille selbst wurden Gallensteine nur ganz ausnahmsweise gefunden und das Vorhandensein von Steinen im Darm beweist nicht, daß im Krankheitsbeginn diese Steine die Papille verlegt haben. Häufig dürften dagegen Verschlüsse von kleinen Gängen vorkommen (z. B. *Letulle*³). Systematische Untersuchungen haben erwiesen, daß bei älteren Leuten das Pankreas sehr häufig Sitz cirrhotischer Veränderungen ist, durch die vorübergehender oder endgültiger Verschluß von feinen Gängen entsteht. Die Bindegewebswucherung ist teils ein Rückstand vorausgegangener Anfälle von Pankreasfettgewebsnekrose, teils die Folge arteriosklerotischer oder entzündlicher Veränderungen. So wird auch der Retentions-

¹ *Natus*: Virchows Arch. **202**, 417 (1910). — *Ricker*: Pathologie als Naturwissenschaft, 1925.

² Dtsch. Z. Physiol. **159**, 251 (1920) und *Holzapfel*: Anat. Anz. **69**, 449 (1930).

³ *Letulle*: Le monde médicale, 15. Okt. 1928, 737.

reiz häufig mitspielen, wenn auch nicht in dem Maße, wie es die Fermenttheorie annimmt.

4. Starke Gefäßnervenreize beschränken ihre Wirkung nicht auf den peripheren Gefäßabschnitt, sondern springen auch auf Nachbargebiete über. Bei den an Pankreasfettgewebsnekrose Erkrankenden besteht fast ohne Ausnahme ein chronischer Reizzustand der Leber- oder Darmgefäßnerven infolge Steinleidens, Geschwüren oder Entzündungen. Die Pankreasgefäßnerven stehen aber, wie in der anatomischen Einleitung hervorgehoben wurde, in inniger Verbindung mit den Leber-, Magen- und Duodenalarterien. Es ist also ein Über-springen von Vasomotorenreizen von den Gefäßen der Nachbarorgane auf diejenigen des Pankreas sehr leicht möglich. Der Einfluß der Umgebung auf das Pankreas beschränkt sich also nicht auf mechanische Einwirkung und die Überleitung von Entzündungen, sondern äußert sich auch durch *Gefäßreflexe*.

5. Hat die Blutumlaufstörung, die durch die bisher genannten Reize im Pankreas entsteht, die Wandung soweit gelockert, daß Pankreassaft ins Gewebe oder in die Bauchhöhle austreten kann, so gesellt sich der Reiz hinzu, den dieser Saft als solcher auf fremde Gewebe ausübt.

Wir kommen so zum Schluß, daß bei den Personen, die an Pankreasfettgewebsnekrose erkranken, zur Zeit des Anfallbeginns die genannten Gefäßreize fast alle wirksam sind. Die Reizstärke kann sich auf die einzelnen Faktoren verschieden verteilen, ihre Summe ist aber stets beträchtlich. Auch diese Reize sind für sich allein so, wie sie in der menschlichen Pathologie zur Ausbildung kommen, nicht imstande, die Pankreasfettgewebsnekrose auszulösen. Das zeigen die unzählig vielen Erkrankungen der Nachbarorgane, die trotz langer Dauer und schwerer Verwicklungen eben nicht zu Pankreasfettgewebsnekrose führen. Die Katastrophe tritt nur dann ein, wenn, wie im Tierversuch einzelne periphere Reize übernatürlich gesteigert werden oder wenn eben der zentrale Shock dazutritt. Dessen Bedeutung zeigt sich auch darin, daß sein Stärkegrad der Krankheit den Stempel aufdrückt. Wir können drei Gruppen unterscheiden.

1. Der zentralbedingte Shock steht ganz im Vordergrund. Der Tod erfolgt unter Umständen so rasch, daß nicht einmal Leibscherzen auftreten. Das Bild gleicht dann ganz dem der Anaphylaxietiere. Es kommt zu hochgradiger Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet, aber zur Ausbildung von Nekrosen bleibt keine Zeit. Je heftiger der Shock, um so ausgedehnter die Blutungen. Ein zwingender Grund, solche Fälle unter dem Namen Pankreasapoplexie abzutrennen, besteht nicht, denn es fehlt nicht an fließenden Übergängen zwischen dieser und der nächsten Gruppe. Oft genügen schon wenige Stunden Lebensdauer, um kleinere

Nekrosen entstehen zu lassen. 3 Beispiele für so foudroyanten Verlauf gibt *Seitz*¹.

Fall *Maynard* und *Fitz*. Nicht besonders fette Frau stürzte mitten in ihrer gewöhnlichen Gesundheit zu Boden. Schmerz unten an der Brust, rasches Atmen, schwacher Puls, eine kurze Zuckung, Tod. Dauer 30 Minuten. Autopsie: Einige Flecken und Knoten bis Walnußgröße frisch ausgetretenen Blutes hinten unten in beiden Lungen. Längs des Mesenteriums, nahe der Ileocöcalklappe mehrere Flecken submuköser Blutung von beträchtlicher Größe. Pankreas dünn, sehr schlaff, da und dort geringfügige Blutaustritte unter dem Bauchfell und auf dem Durchschnitt. Drüschenläppchen rotgrau, die Oberfläche mit weißen Flecken gesprenkelt. Ausgedehnte fettige Entartung der Drüsenzellen, viele äußerst feine Fetttropfen. Das interstitielle Fett war an manchen Stellen krystallisiert und da und dort fanden sich Bündel von orangeroten, nadelförmigen Krystallen. Plexus coeliacus und alle anderen Organe ohne Besonderheiten.

Fall *Draper*. 45jähriger, starker Mann wird tot auf dem Stuhle sitzend gefunden, angekleidet, in natürlicher Haltung, die Hände auf den Knien ruhend, den Kopf vornüber auf die Brust gesunken. Er hatte die Stellung und das Aussehen von einem, der auf seinem Stuhle eingeschlafen ist. Der Zustand des Zimmers wies in keiner Weise auf Krankheit oder Unbehagen des Bewohners vor seinem Tode hin. Die Sektion ergab große Blutung am und im Pankreas, dessen Schwanzteil erweicht war.

Fall *Zenker*. 28jähriger Mann, kräftig gebaut, Epileptiker, Tagelöhner, holt im Wald Holz. Um 12 Uhr wird er arbeitend gesehen, um 1 Uhr tot gefunden. Sektion: Alle Organe wesentlich gesund. In der Nähe des Milzhilus eine hämorrhagische Infiltration, fettige Degeneration geringen Grades des Pankreas, Pankreasblutungen. Ausgesprochenes Bild allgemeiner Fettsucht. Herz völlig erschlafft, Höhlen weit, ohne einen Tropfen Blut, starke Überfüllung der Unterleibsgänge, ganz auffällige venöse Hyperämie im Plexus solaris, die Kapillaren waren zum Teil ganz kolossal ausgedehnt. Eine Reihe von Leichen besonders daraufhin untersucht, haben nie wieder die gleiche Füllung dieser Blutgefäße ergeben.

*Brocq*² führt drei weitere Fälle aus neuerer Zeit an. Es handelt sich um Alkoholiker im Alter von 21—30 Jahren, die bei der Arbeit von der Krise überrascht wurden und im Verlauf von wenig Stunden starben.

2. Beim zweiten Typus kommen neben gutausgeprägtem, cerebralem Shock auch die Symptome von seiten des Pankreas und seiner Nachbarorgane von Anfang an zum Ausdruck. Hierher gehört das Gros der sog. typischen Fälle von Pankreasfettgewebsnekrose. Wir haben also plötzlichen Beginn aus scheinbar völligem Wohlbefinden heraus. Verfall, rasch zunehmende Leibscherzen, Übelkeit, Brechen, Darmlähmung. Unter Betonung dieser Erscheinungen, besonders des Kollapses, erfolgt in Annäherung an den Verlauf bei der ersten Gruppe der Tod innerhalb weniger Tage oder es kommt allmählich unter Abklingen der Erscheinungen zur Heilung, wenn nicht weitere Verwicklungen schließlich doch den tödlichen Ausgang bedingen.

Der anatomische Befund wechselt nach dem Zeitpunkt, in dem er erhoben wird. So zeigen Frühoperationen etwa nur Ödem des Pankreas,

¹ *Seitz*: Arch. klin. Med. 20, 49 (1892).

² *Brocq*: Les Pancréatites aigues chirurgicales, p. 10 u. 11. Paris: Masson & Co. 1926.

seröse oder sanguinolente Exsudate, einige Fettnekrosen und die im betreffenden Fall gerade vorliegenden Erkrankungen der Nachbarorgane. Je länger die Erkrankung dauert, desto mehr treten die Nekrosen in Erscheinung und die fast unfehlbar eintretende sekundäre Infektion gesellt sich noch dazu.

3. Die örtlichen Erscheinungen stehen ganz im Vordergrund, während der zentrale Shock ganz oder fast ganz zurücktritt. Bald akut, bald subakut entwickeln sich unter mehrdeutigen Beschwerden und Zeichen im Oberbauch allerlei Veränderungen im Pankreas und seiner Umgebung: Eiterung, Blutung, Nekrose. Verschlimmerungen und weitgehende Besserungen, Neigung zu Zuckerharnruhr und Kachexie verändern den weiteren Verlauf. Die Abgrenzung dieser Gruppe von rein örtlich entstandenen Entzündungen ist häufig nicht möglich, weder klinisch noch anatomisch. Auch die chronische Pankreatitis liefert bei akuten Schüben allerlei Übergangsbilder zu diesem Typus.

Es ist wohl kaum nötig, besonders darauf hinzuweisen, daß alle diese Bedingungen, die zu Parenchymnekrosen führen, auch für die Entstehung der Fettnekrosen in Frage kommen.

Die zahlreichen Tierversuche, welche bisher zur Erzeugung von Pankreasnekrosen ausgeführt wurden, haben trotz ihrer Verschiedenheit manches gemeinsam, nämlich, daß erstens gesunde Tiere verwendet werden, zweitens der cerebrale Shock ganz außer Spiel bleibt, drittens nur einzelne der peripheren Reize, diese aber in unnatürlicher Stärke benutzt werden. Das soll an einem Beispiel erläutert werden. Wird einem Hund einige Zeit nach einer Fütterung der Pankreasausführungs-gang unterbunden und Galle oder Duodenalsaft in genügender Menge und unter entsprechendem Druck ins Gangsystem eingespritzt, so kommt es mit großer Regelmäßigkeit zur Nekrose mit tödlichem Ausgang. Es wird also einem Pankreas während des physiologischen Zuflusses ein übernatürlich starker Retentionsreiz beigebracht. Durch die Druck-erhöhung und die Kreislaufstörung wird das Epithel der Wandung gelockert, so daß der aktivierte Saft ins Gewebe austreten kann. Wenn man auch bei diesen Versuchen meist fleckweise verteilte Nekrosen und nicht eine gleichmäßige Zerstörung der Drüse erhält, so beweist das, daß nicht die Ätzung durch den aktivierten Saft sondern die Kreislaufstörung der ausschlaggebende Umstand ist. Man erreicht auf diese Weise zwar ähnliche anatomische Bilder, wie bei der Spontanerkrankung des Menschen, aber es handelt sich im Grunde doch um recht verschiedene Dinge. Es ist fraglich, ob im Tierversuch überhaupt eine völlige Analogie herzustellen ist. Der Gehirnantrieb zum Splanchnicus erfolgt beim Menschen ja aus recht verschiedenen Ursachen. Nun ruft eine Einspritzung geeigneter Flockulate zwar auch beim Tier eine Reizung des Gefäßzentums hervor, aber der Splanchnicus des Tieres zeigt nicht dieselbe Reaktion wie beim Menschen. Dann fehlt eine ähnliche Vorbereitung der Peripherie. Gerade die häufigen

Begleiterscheinungen beim Menschen, Gallensteine und chronische Darmgeschwüre kommen beim Hunde kaum vor. Vielleicht würde es sich aber doch lohnen, Versuche mit einer Verbindung von zentralen und peripheren Reizen zu unternehmen.

IV. Beziehungen zwischen Blutumlauf und Blutung.

Was die *Blutungen* anbelangt, können wir uns hier kurz fassen, da alles Wesentliche schon erwähnt wurde. Sie sind in erster Linie der Ausdruck des zentralen Shockes, können aber auch durch die peripheren Reize begünstigt oder verstärkt werden. Die Lokalisation ist je nach Tierart und häufig auch von Fall zu Fall verschieden. Der Grad wechselt von beinahe Null bis zu den reichlichen Bluteinlagerungen bei der sog. Pankreasapoplexie. Die Hämorrhagien unterstützen die Nekrotisierung des Gewebes durch Abschneiden der Blutzufuhr wegen Zerstörung der Leitung oder Zusammenpressung der Umgebung. Die Blutungen können auch fehlen, weil sie nicht ein notwendiges Attribut der Stase sind.

V. Beziehungen zwischen Kreislauf und Infiltraten und Exsudaten.

Die bei der Pankreasfettgewebsnekrose so häufigen *Infiltrate mit Lympho- oder Leukocyten* sowie die *serösen und blutigen Exsudate* sind die Folge der vorher schon genannten Gefäßnervenreize oder der sekundären Infektion. Es sei hier speziell auf die Arbeiten *Rickers* verwiesen.

VI. Beziehungen zwischen Kreislauf und Degeneration der Leber.

Die Degeneration der Leber bei der Pankreasfettgewebsnekrose bedeutet ein verwickeltes Problem für die Pathologen. Beim Menschen ist das Organ offenbar durch die schon lange bestehenden Stoffwechselstörungen geschädigt. Der zentrale Shock löst dann eine länger dauernde Kreislaufsstörung aus, wie es bei denjenigen Anaphylaxietieren der Fall ist, die nach anfänglicher Erholung später doch noch an der Degeneration der parenchymatösen Organe zugrunde gehen. Tatsache ist, daß bei allen Leichen eine schwere Verfettung der Leber gefunden wird. Bei längerer Krankheitsdauer helfen noch andere Schädigungen mit, wie die sekundäre Infektion, Anorexie usw.

Zusammenfassung.

Die Pankreasfettgewebsnekrose ist ein Symptomenkomplex, der dann in Erscheinung tritt, wenn der Blutumlauf im Splanchnicusgebiet durch cerebrale und periphere Reize genügend geschädigt wird. Der cerebrale Reiz wird ausgelöst, wenn bei chronischen oder akuten Stoffwechselstörungen wirksame Flockulate in die Capillaren des Gefäßnervenzentrums eingeschwemmt werden. Dieser Reiz hat aber unter

normalen Verhältnissen nur Gefäßerweiterung und Blutungen im Splanchnicusgebiet zur Folge; er kann jedoch zu ausgedehnten Nekrosen Anlaß geben, wenn er auf eine Strömung trifft, die schon genügend in der Richtung nach der Stase verändert ist. Eine solche verhängnisvolle Veränderung der Peripherie erfolgt durch Gefäßreflexe, die sich bei der Verdauung, bei Saftstauung und bei allerlei Erkrankungen der Nachbarorgane auf die Pankreasgefäße auswirken. Die Katastrophe tritt nur ein, wenn die Summe aller Reize eine bestimmte Höhe erreicht. Dabei können einzelne Reize schwach oder gleich Null sein, wenn andere dafür so kräftig sind, daß die Gesamtstärke den nötigen Schwellenwert erreicht. Der cerebrale Antrieb muß stets mitwirken, und seine jeweilige Stärke drückt dem Krankheitsbild seinen Stempel auf.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß auch in unserer ferment- und hormonfreudigen Zeit dem geheimnisvollen Zusammenspiel von Nerven- und Gefäßsystem eine Hauptrolle bei allen physiologischen und krankhaften Vorgängen zukommt und daß es sich deshalb empfiehlt, diesem Einfluß auch bei der Entstehung der Pankreasfettgewebsnekrose alle Aufmerksamkeit zu schenken.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut [Vorstand: Prof. *R. Maresch*] und dem Institut für angewandte medizinische Chemie [Vorstand: Prof. *O. Fürth*] der Universität Wien.)

Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber.

Von
Hans Popper und Oskar Wozasek.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 12. Mai 1930.*)

Inhaltsverzeichnis.

1. Einleitung.
2. Methodik.
3. Schrifttum.
4. Untersuchungen an Lebern.
 - A. Plötzlicher Tod ohne vorhergehende chronische Erkrankung.
 - B. Plötzlicher Tod bei abzehrender Erkrankung.
 - C. Langsamer Tod bei chronischer Erkrankung.
 - D. Pathologische Veränderungen.
 - E. Kinder.
 - F. Diabetes.
 - G. Endokrine Störungen.
 - H. Untersuchung verschiedener Stellen derselben Leber.
5. Gewächse.
6. Nieren
7. Schlußbetrachtung.
8. Zusammenfassung

1. Einleitung.

Seit der Darstellung des Glykogens als komplexes Kohlenhydrat im tierischen Organismus durch *Claude Bernard* stand dieser Körper in der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Zahlreiche Forschungen, in erster Linie die grundlegenden Arbeiten *Pflügers*, konnten Einblick in seine Bedeutung und seine Verteilung im Körper gewähren. Dennoch sind bis heute noch recht viele Fragen des Glykogen- und des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels überhaupt ungeklärt geblieben. Besonders über sein Verhalten bei krankhaften Zuständen sind hauptsächlich aus Schwierigkeiten der Methodik die bestehenden Kenntnisse vielfach unzulänglich und widersprechend.

Es wurde nahezu in allen Organen des menschlichen Körpers Glykogen nachgewiesen und seine Menge bestimmt. Als wichtigste Stätte des Glykogenumsatzes kommt jedoch neben der Muskulatur die Leber in Betracht.

Dem Versuche, die Menge des *Glykogen im Lebergewebe* zu erfassen und seine Rolle zu bestimmen, stellen sich eine Reihe von Hindernissen entgegen. Untersuchungen über die Verhältnisse beim Menschen wurden auch nahezu ausschließlich an Leichenmaterial vorgenommen. Dabei wird aus dem regen Wechsel des Auf- und Abbaues des Glykogens in der Leber eines Menschen bloß jener Augenblick herausgehoben, der zufällig im Zeitpunkt des Todes vorgelegen ist. Dieser Zustand ist neben anderen Umständen in erster Linie durch die Nahrungsaufnahme, Arbeitsleistung und vorangegangene Erkrankungen bedingt. Diese Verhältnisse werden noch verwischt durch die Veränderungen, die das Sterben an sich bewirkt und die, wie Tierversuche sehr anschaulich lehrten, recht beträchtlich sind. Hierzu kommen noch postmortale Einflüsse, die ja beim menschlichen Sektionsmaterial sehr maßgebend sein können, da meist erst viele Stunden nach dem Tode eine Leichenöffnung vorgenommen wird. Bekanntlich erfolgt in der Leiche durch *diastatische Fermente* eine Umwandlung des Glykogens in Dextrine und niedrige Abbauprodukte bis schließlich zur Glucose. Diese Abnahme ist nach vielen Untersuchungen, so erst kürzlich von *Burghard* und *Paffrath*, besonders ausgiebig in der ersten Stunde nach dem Tode und scheint sofort mit seinem Eintritte einzusetzen, um einige Stunden später zu nahezu völligem Stillstand zu kommen. *Tierversuche*, bei denen ein großer Teil dieser Schwierigkeiten vermieden wird, sind auch für die Untersuchungen der physiologischen Verhältnisse beim Menschen kein voller Ersatz, da wir wissen, daß auch bei den einzelnen Vertretern der Säugetierreihe der Kohlenhydratstoffwechsel nicht ganz gleichartig ist. Daher sind die Grenzen der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen unbestimmt. Für Untersuchungen, die sich mit den Glykogenmengen bei pathologischen Zuständen befassen, schließen sich meist Tierversuche von vornehmerein aus, da hier beim Tier nur schwer Analogien herzustellen sind. Es können daher Untersuchungen, die in erster Linie den Glykogenverhältnissen in der Leber des kranken Menschen gewidmet sind, somit nur an Leichenmaterial vorgenommen werden und man muß es versuchen, aus den statischen Ergebnissen des Einzelbefundes im Augenblick des Todes auf die Dynamik des Glykogenstoffwechsels im Leben einen Rückschluß zu ziehen.

Der Erfassung des Glykogengehaltes eines Organes wie der Leber stehen zwei Wege offen, der histologische und der chemische. *Histologisch* bekommen wir ein Bild über die Topographie des Glykogens im Leberläppchen und in der Leberzelle und über die Form seiner Lagerung. Ein Aufschluß über seine Menge ist nur mangelhaft, weil

an und für sich eine genaue Schätzung aus einem Schnitte schwer ist, wozu noch, wie schon erwähnt, der durch diastatische Fermente nach dem Tode rasch einsetzende Abbau des Glykogens zu Dextrinen und Glucose kommt, welche Stoffe bei der histologischen Färbung mit *Bestschem Karmin* und mit *Jod* nicht reagieren. Eine weitere Unsicherheit liegt im Vorgang der Fixation. Diese erfolgt entweder durch wässrige Fixationsmittel, wie Formalin, oder durch alkoholische. Beide sind nach dem Eindringen in das Organ am Orte ihrer Einwirkung durch die Gewebssäfte bereits beträchtlich verdünnt. Das Glykogen kann sich nun entweder bei einem wässrigen Fixationsmittel oder, falls der Alkohol an der Stelle seiner Wirksamkeit weniger als 60%ig ist, — besonders infolge von Strömungen, die durch die Mischung entstehen — in der Flüssigkeit völlig auflösen und so ganz aus dem Präparat verschwinden oder zumindest von der ursprünglichen Stelle seiner Lagerung eine Strecke weit abgeschwemmt werden. Es kann aber auch in jedem Fall durch die Fällung der umgebenden Eiweißkörper oder seiner Trägersubstanz an der entsprechenden Stelle festgehalten werden. Schließlich wird es bei Verwendung von Alkohol, falls dieser am Orte der Einwirkung eine höhere Konzentration als 60% hat, koagulieren, wodurch ebenfalls Kunstprodukte entstehen. Da man alle diese Umstände schwer einschätzen kann, so ist die Beurteilung der Menge aus einem histologischen Schnitt unverlässlich und die sichtbare Gestalt sicherlich nicht die ursprüngliche in der lebenden Zelle, sondern durch Härtungseinflüsse bei dem Nebeneinander von Lösung und Fällung verändert.

Bei der *chemischen Untersuchung* ergeben sich zwei Möglichkeiten, entweder die *direkte Bestimmung* des zur Zeit der Untersuchung im Organ vorhandenen Glykogen, wie sie bisher meist nach der klassischen Methode von *Pflüger* vorgenommen wurde. Wie schon erwähnt, setzt zugleich mit dem Eintreten des Todes eine diastatische Umwandlung ein, so daß sicherlich bei Leichenorganen ein Teil des Glykogens zur Zeit der Bestimmung bereits verschwunden ist. Da nun über den Ablauf der diastatischen Spaltung nach dem Tode im Einzelfalle schon unter physiologischen Bedingungen, erst recht bei pathologischen Zuständen, keine sicheren Angaben möglich sind, so muß eine direkte Bestimmung des Glykogens häufig eher irreführend sein.

Ein anderer Weg ist der der *Bestimmung der gesamten Kohlenhydrate* (das ist Glykogen und Restkohlenhydrate). Unter Restkohlenhydraten sind die Zwischenkohlenhydrate nach Art der Dextrine, die durch den Abbau des Glykogens entstehen, Lactacidogen, die niedrigen Hexosen wie Blut- und Gewebszucker, ferner alle andersartigen Zucker, wie z. B. Eiweißzucker oder Pentosen zu verstehen. Bei diesem Vorgang werden alle Kohlenhydrate einheitlich durch eine schwache Säurehydrolyse in Monosen übergeführt und diese dann als solche z. B. mit Hilfe ihres Reduktionsvermögens bestimmt. Der Wert wird unter der Vorstellung

angegeben, als ob alle Kohlenhydrate Glucose wären. Auf diese Weise ist man von diastatischen Vorgängen unabhängig, da die Abbauprodukte des Glykogens in gleicher Weise wie dieses selbst bei der Bestimmung reagieren. Da im Leben, soweit sich aus Tierversuchen ergibt, das Glykogen über die anderen Kohlenhydrate stark überwiegt und die Menge der Restkohlenhydrate zumindest unter physiologischen Umständen eine ziemlich beständige zu sein scheint, so gestattet der Gesamtkohlenhydratwert doch einen annähernden Rückschluß auf das vorgebildete Glykogen. Auf diese Weise bleibt allerdings, wie bei jeder chemischen Bestimmung in einem Organ überhaupt, dessen besonderer anatomischer Zustand, wie er durch abnorme Blutfülle, Bindegewebsvermehrung oder Nekrosen bedingt sein kann, unberücksichtigt und, da wohl bei den meisten Untersuchungen der Kohlenhydratgehalt des spezifischen Leberparenchyms gesucht wird, so werden sich auch hier Täuschungen nicht vermeiden lassen. Die Verteilung des Glykogens in Zelle und Läppchen kann so natürlich nicht erfaßt werden.

Wie man sieht, genügt also keiner der beschriebenen Wege, um ein klares Bild über die Glykogenverhältnisse in der lebenden Zelle zu gewinnen. Durch eine Vereinigung von histologischer Untersuchung des Glykogens und chemischer Bestimmung der Gesamtkohlenhydrate trachteten wir, die jeder einzelnen Methode anhaftenden Übelstände, wie sie eben angeführt wurden, zu verringern und so ein besseres Bild zu gewinnen. Histologisch soll so die Verteilung, chemisch die Menge erfaßt werden. Dieses Verfahren hat außerdem den Vorteil, beide Methoden gegenseitig zu überprüfen, ihre Übereinstimmung festzustellen oder bei Widersprüchen nach einer Erklärung zu suchen, weiters die geringste Menge festzustellen, bei der man histochemisch noch eine positive Reaktion erhält und schließlich etwaige Beziehungen zwischen Verteilung und Menge aufzudecken.

Da es, um einen sicheren Überblick zu gewinnen, bei derartigen Untersuchungen notwendig ist, sie an einer größeren Anzahl von Fällen vorzunehmen, so ist man dabei bei der chemischen Untersuchung auf eine quantitative Methode angewiesen, die es erlaubt, in wenig zeitraubender und einfacher Weise die Gesamtkohlenhydrate in Organen zu bestimmen. Dies wurde durch den Umstand ermöglicht, daß vor einiger Zeit von dem einen von uns gemeinsam mit Z. *Dische* eine *colorimetrische Bestimmungsmethode* angegeben wurde, welche den erwähnten Anforderungen entspricht und die auch den Vorteil hat, mit verhältnismäßig geringen Materialmengen auszukommen.

2. Methodik.

Es wurden möglichst kurze Zeit nach der Sektion, durch Anlegen frischer Schnittflächen der Leber Scheiben entnommen, während bei den Nieren Horizontalschnitte angelegt wurden und das Fettgewebe des Nierenbeckens entfernt wurde. Dabei wurde bei letzteren darauf geachtet, daß entsprechende Teile von Rinden- und

Marksubstanz zur Bestimmung gelangten. 1—2 g des Organs wurden in einem Wiegegläschen mit der Schere fein zerschnitten, hierauf gewogen und mit 3 ccm destilliertem Wasser versetzt; die so entstandene Gewebsaufschwemmung wurde unter mehrmaligem Nachwaschen mit im ganzen 7 ccm Wasser in ein Proberöhrchen übergeführt und sodann von einer 10%igen Salzsäurelösung so viel zugesetzt, daß die Säurekonzentration der Gewebsaufschwemmung 2,2% betrug. Nach zweistündigem Erwärmen des mit Glaswolle verstopften Proberöhrchens im kochenden Wasserbade wurde das Hydrolysat auf ein bestimmtes Volumen, meist 50 oder 100 ccm aufgefüllt. Die Verdünnung wird zweckmäßig so gewählt, daß die späterhin sich entwickelnde Farbstärke die günstigsten Bedingungen für die Colorimetrie ergibt. Nach dem Auffüllen wurde das Hydrolysat filtriert und 1 ccm unter Kühlung mit 9 ccm einer 77,5%igen *Schwefelsäure* versetzt. Nach neuerlichem Abkühlen wurde 0,3 ccm einer 1%igen alkoholischen *Indollösung* hinzugefügt und gemischt. 1 ccm einer Traubenzuckerstandardlösung, meist wurden 0,02 oder 0,01% verwendet, wurde in gleicher Weise behandelt und zusammen mit der zu untersuchenden Lösung 10 Minuten im siedenden Wasserbade erhitzt, dann sofort abgekühlt und die entstandene braune Farbe *colorimetrisch ausgewertet*, wobei eine in der Originalarbeit angegebene Korrektur angewendet wurde, die die geringen Abweichungen der Proportionalität zwischen Farbstärke und Kohlenhydratkonzentration berücksichtigt.

Die Wahl einer Methode, die nicht das Reduktionsvermögen der Kohlenhydrate, sondern eine spezifische Farbreaktion als Maß verwendet, ist auch insofern beachtenswert, als auch damit ein bisher sehr wenig beschrittener Weg eingeschlagen wurde, der auch die nicht reduzierenden Kohlenhydrate miterfaßt. Durch die zweistündige Hydrolyse wird einerseits das vorhandene Glykogen durch die Maceration der Eiweißkörper aus dem Gewebe in die Flüssigkeit ausgezogen, andererseits werden die komplexen Kohlenhydrate in Monosen umgewandelt. Bei der Indolreaktion ist dies wohl nur von geringer Bedeutung, da die ersteren in gleicher Farbstärke wie dieselbe Menge ihrer Spaltprodukte reagieren, indem z. B. ein Molekül Glykogen den gleichen Farbtiter besitzt, wie die Gesamtheit der Glucosemoleküle, die es aufbauen. Andererseits werden bei der Hydrolyse aus den *Eiweißkörpern* und Nucleoproteiden geringe Mengen von Kohlenhydrat freigeschlagen, die dann als Glykogen mitbestimmt werden, wodurch der gefundene Wert etwas zu hoch erscheinen kann. Da bei vergleichenden Bestimmungen fast der nämliche Fehler bei jeder Bestimmung begangen wird und außerdem dieser bei dem verhältnismäßig hohen Glykogengehalt der Leber, selbst wenn er bedeutenden Schwankungen unterworfen wäre, trotzdem nicht ins Gewicht fällt, so verlangt er keine besondere Berücksichtigung, da ja nur größere Ausschläge im Glykogengehalt entscheidend sind. Was andere Kohlenhydrate betrifft, so kommt in erster Linie *Glucose als Gewebs- und Blutzucker* in Betracht. Der Blutzucker kann auch bei übertrieben hohen Werten keine wesentliche Rolle spielen, da maßgebende Verschiebungen im Gesamtkohlenhydratwert eine weitaus höhere Größenordnung besitzen als Erhöhungen des Blutzuckers, die höchstens einige Zehntel Prozent ausmachen können. Galaktose und Fructose, die annähernd den gleichen Farbtiter besitzen wie Glucose, dürften kaum in Betracht kommen. *Hexosediphosphorsäure*, die vielleicht eine größere Rolle spielt, reagiert so, wie wenn die in ihr vorhandenen Kohlenhydratmoleküle frei wären.

Burghard und *Paffrath*, die schon mit dieser Methode Untersuchungen in Leichenlebern vornahmen, trachteten durch Vergleich mit der *Pflügerschen* Glykogenbestimmung den Anteil des Gesamtkohlenhydratwertes zu ermitteln, der nicht auf Rechnung des vorgebildeten Glykogens zu setzen sei und zwar konnten sie dies in Tierversuchen vornehmen,

wo sie sogleich nach Eintritt des Todes Glykogen und Gesamtkohlenhydrate bestimmten. Sie stellten hierbei fest, daß auch bei wechselndem Glykogengehalt der Unterschied zwischen ihnen immer annähernd gleichmäßig 0,2% betrug und berichtigten unter Benützung dieser Zahl die gefundenen Werte auf Glykogen. Da sie jedoch auch fanden, daß die Diastase ungemein rasch mit dem Tode einsetze, so ließen sie die Frage offen, ob nicht ein Teil des Unterschieds doch auf Glykogen zu beziehen sei, das noch vor der Vornahme der *Pflügerschen* Bestimmung, auch wenn diese möglichst rasch erfolgte, geschwunden sei. Bei ihren Untersuchungen brachten sie diese Zahl vom Gesamtkohlenhydratwert in Abzug. Wir wollen bei unseren Zahlen von einer derartigen Berichtigung absehen, da es nicht sicher ist, ob diese auch in pathologischen Fällen anzuwenden ist. Was die Zeit betrifft, die zwischen Tod und Untersuchung verstreicht, so soll diese, ebenfalls nach Versuchen von *Burghard* und *Paffrath* bis zu 72 Stunden, besonders bei kühler Lagerung der Leiche ohne Einfluß auf den Gesamtkohlenhydratwert sein. Erst nach längerer Zeit kommt es zu einem geringen Absinken des Kohlenhydratwertes, wohl in erster Linie bedingt durch bakterielle Zerstörung. Eigene Untersuchungen, die später angeführt werden, weisen in dieselbe Richtung.

Zur *histologischen Untersuchung* wurde ein Großteil des Materials in absolutem Alkohol fixiert, in einzelnen Fällen wurde, besonders dann, wenn es nicht möglich war, die Organe kurze Zeit nach der Sektion zu härten, eine Fixation in 5% Formalin vorgenommen. Die Blöcke wurden in Paraffin eingebettet und die Schnitte auf 70% Alkohol aufgefangen, aufgezogen, und mit Celloidin überschichtet, sodann nach der *Bestschen* Originalmethode mit Carmin gefärbt. Diese von *Arnold* angegebene Modifikation, erlaubt einerseits die Anfertigung dünner Schnitte und ist andererseits weniger umständlich als die Celloidineinbettung, liefert jedoch dabei ziemlich verlässliche Ergebnisse. Das formalin gehärtete Material ist zur Beurteilung wohl nicht ganz so verlässlich, erlaubt jedoch meist noch genügende Einsicht.

3. Schrifttum.

Bezüglich der histologischen Untersuchung von Glykogen in Organen, besonders in der Leber, die zuerst von *Paul Ehrlich* durchgeführt wurde, sei auf die Zusammenstellungen des Schrifttums der älteren Zeit verwiesen, die sich als Referate in den Ergebnissen von *Lubarsch* und *Ostertag* finden und zwar 1898 von *Lubarsch*, 1905 von *Gierke* und 1912 von *Klestadt*. Kürzlich erschien in dem Handbuch der pathologischen Anatomie von *Henke-Lubarsch* eine Würdigung der Ergebnisse der neueren Zeit von *Hanser*. Dadurch erscheint es möglich, auf diese hinzuweisen und auf eine neuerliche Besprechung des Schrifttums zu verzichten.

Was die histologischen Befunde der Nieren anlangt, wo Glykogen fast nur in Fällen von Diabetes mellitus nachgewiesen wurde, so ist der Arbeiten von *Ehrlich*, *Lösche* und *Fahr* zu gedenken.

Chemisch wurde Glykogen zuerst durch *Claude Bernard* und in weiterer Folge von *Pflüger* und seiner Schule in ausgedehnten Untersuchungen bestimmt und ein reicher Einblick in seine Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel gewonnen. Insbesondere der Gehalt der Leber als der Hauptspeicherungsstätte des Glykogens

war unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen Gegenstand zahlreicher Versuche. Die Bestimmungen in der Leber eines gesunden, vollgenährten Säugetiers ergaben einen zwischen 2 und 7% schwankenden Wert, im Mittel 4%. Es konnte eine starke Abhängigkeit vom jeweiligen Ernährungszustand gezeigt werden, daß im Hungerzustande das Glykogen bis auf Spuren aus der Leber verschwinden kann, während durch kohlenhydratreiche Ernährung eine außerordentliche Vermehrung desselben erzielt werden kann, bis zu 18% (Schöndorf). Angestrennte Muskelarbeit bringt den Glykogengehalt in wenigen Stunden fast zu völligem Schwund (Kütz, Pflüger). Bezuglich des Abbaues des Glykogens wies schon Claude Bernard nach, daß er unmittelbar nach dem Tode einsetzt und besonders in den ersten Stunden am stärksten ist. Seegen kam demgegen nach seinen Untersuchungen zu dem Schluß, daß nicht der ganze in der Leber gefundene Zucker dem Glykogen entstamme und daß schon unmittelbar nach dem Tode ihr Zuckergehalt 0,5—0,6% betrage. Böhm und Hofmann haben der Meinung Claude Bernards wieder Geltung verschafft. An einer Reihe von Versuchen konnten sie zeigen, daß die Entstehung von Zucker in der Leichenleber vollständig aus dem gleichzeitigen Glykogenschwund zu erklären ist. Zu den gleichen Ergebnissen wie diese kam auch Girard; er stellte fest, daß die Leber gesunder, lebender Tiere gar keine oder nur geringe Mengen von freiem Leberzucker enthalte und steht dabei im Einklang mit früheren Angaben wie von Schiff und Pavy. Dieser fand in der lebenden normalen Leber niemals höhere Zuckermengen als 0,1—0,4%. In der jüngsten Zeit beschäftigte sich C. Cori mit dieser Frage. Bei Untersuchungen der gesamten Kohlenhydrate, des Glykogens und des freien Leberzucker bei Kaninchen fand er für den letzteren Werte von ungefähr 0,3—0,35%, manchmal sogar mehr.

Über Untersuchungen von Glykogen an menschlichen Leichen gibt es infolge der bereits erwähnten Schwierigkeiten nur vereinzelte Angaben. Außer einer Untersuchung von Cramer, der bei Neugeborenen Glykogenbestimmungen nach der Brücke-Külschen Methode machte und dabei Werte von 1—2,15% fand, wurden Leichenlebern nur in einigen Fällen von Diabetes untersucht, so von Kütz, Mering, Noorden, Helly und Geelmuyden. Darauf soll später näher eingegangen werden.

Bezuglich Untersuchungen von Gesamtkohlenhydraten wäre noch der bereits mehrfach erwähnten Arbeit von Burghard und Paffrath zu gedenken, die ebenfalls die Dische-Poppersche Methode anwendeten. Als Mittelwerte gesunder Menschen, die nach einem Unfall starben, fanden sich 4—8%, während sie nach längerer Agonie ebenfalls ganz niedrige Zahlen anführen, besonders bei einem Tod nach Krämpfen.

4. Untersuchungen an Lebern.

A. Plötzlicher Tod ohne vorhergehende chronische Erkrankung.

Zur Einleitung seien die Fälle erwähnt, bei denen es sich um einen ziemlich rasch einsetzenden Tod handelt. Das Material entstammt zum Großteil sanitäts-polizeilichen Obduktionen des gerichtlich-medizinischen Institutes der Universität Wien. Es sei auch an dieser Stelle gestattet, dem Vorstand des Institutes, Herrn Hofrat Prof. Dr. Haberda, für die freundliche Überlassung des Materials unseren Dank auszusprechen. Es betrifft Personen, die ohne auffallende Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben — also aus unbekannter Ursache — ziemlich plötzlich gestorben sind und die vorher nicht in der Behandlung eines Arztes gestanden hatten, einzelne wurden auch bereits tot aufgefunden.

Zur Aufklärung der Todesursache dieser selbstverständlich außerhalb des Spitals Verstorbenen wurde die behördliche (sanitätspolizeiliche) Obduktion vorgenommen. Es lag wohl hier immer ein schweres, oft natürlich schon länger dauerndes Leiden vor, das aber sicherlich nur verhältnismäßig geringe Beschwerden gemacht hatte und somit meist ohne nennenswerten Kräfteverfall, bzw. ohne wesentlichen Einfluß auf die Stoffwechsellage und den Ernährungszustand verlief. Man kann daher diese Befunde am ehesten denen Gesunder an die Seite stellen, da ihre Krankheit wahrscheinlich ohne bedeutenden Einfluß auf den Glykogengehalt der Leber blieb, weiters ist anzunehmen, daß es sich hier auch meistens um Personen handelt, die bis zu ihrem Tod regelmäßig Nahrung zu sich nahmen, ein Umstand, der auf den Glykogengehalt der Leber von besonderem Einfluß ist. Und schließlich fehlt hier sicherlich eine Agone mit der als sicher anzunehmenden Glykogenabnahme während eines langsamens Todes.

Ihnen angegliedert seien zwei Fälle aus dem Material des pathologisch-anatomischen Institutes mit gleichfalls akutem Tod durch ein Trauma.

In diesen 24 Fällen handelt es sich zum größten Teil um Menschen, die infolge von Herzinsuffizienz rasch verstorben sind, bzw. tot aufgefunden wurden; weiters um zwei Schußverletzungen, eine Herzbeuteltamponade und um eine apoplektische Blutung in der Pons Varoli. Es schwanken die Werte des Gesamtkohlenhydratgehaltes zwischen 1,56 bis 6,17%, wobei 3 Fälle mit 0,95%, 0,83% und 0,98% herausfallen. Einer hat nur einen Gehalt von 0,49%. Hier handelte es sich bereits nach dem makroskopischen Befund um eine hochgradige Fäulnis mit Schaumorganen, aus denen beim Einschneiden Gasblasen entwichen. Es waren in diesem Fall zwischen dem Tod und der Sektion 6 Tage verstrichen. Durch die Untersuchungen von *Burghard* und *Paffrath* ist bekannt, daß zusammen mit dem makroskopisch erkennbaren Eintritt der Fäulnis auch eine beträchtliche Abnahme des Gesamtkohlenhydratwertes einhergeht. Dieser Wert ist somit mit den anderen nicht zu vergleichen. Bei zwei der vorher erwähnten Fälle (0,95 und 0,98%) verstrich ebenfalls eine verhältnismäßig lange Zeit zwischen Tod und Sektion, nämlich 3 bzw. 4 Tage. Wenn auch morphologisch noch keine sicheren Anzeichen für Fäulnis festzustellen waren, so kann man wohl auch hier daran denken, daß diese lange Dauer eine Verminderung des Gesamtkohlenhydratgehaltes bewirkt hat. Auch der Großteil der übrigen Fälle wurde erst nach mehr als 35 Stunden, in einem Fall erst nach nahezu 4 Tagen untersucht, trotzdem finden wir hier die erwähnten hohen Werte, die daher eher etwas zu niedrig sind. In einem Fall, wo zwar die Obduktion, bzw. die chemische Untersuchung, 36 Stunden nach dem Tod vorgenommen wurde, war auch schon sowohl makroskopisch als auch histologisch eine ziemlich beträchtliche Fäulnis festzustellen.

Dennoch ergab die Untersuchung einen Wert von 1,87%. Aus der ganzen Reihe fällt somit nur ein Fall heraus, der schon nach 29 Stunden untersucht, einen Wert von 0,83% zeigte, ohne daß hierfür die Erklärung gefunden werden kann. Die Ursache, weshalb bei diesem Teil des Materials die Obduktion bzw. die chemische Untersuchung verhältnismäßig so spät nach dem Tode vorgenommen wurde, liegt in äußereren, leider nicht zu umgehenden Umständen.

Bei dem Vergleich zwischen dem chemischen Wert und den histologisch schätzbar Mengen zeigt sich in fast allen Fällen eine annähernde Übereinstimmung, die auch dort zutrifft, wo es sich um niedrige Werte handelt, insbesondere dann, wenn man auch das außerhalb der Zellen gelagerte Glykogen berücksichtigt. In den 4 Fällen, bei denen die Fixation mit Formalin und nicht mit absolutem Alkohol erfolgte, waren trotzdem annähernd dem Gesamtkohlenhydratwert entsprechende Glykogenmengen nachweisbar.

Bei der mikroskopischen Durchsicht der Präparate zeigt sich, daß ein Großteil, in einigen Fällen nahezu das ganze Glykogen, nicht innerhalb der Zellen zu finden ist, sondern teilweise in körniger Form, oft aber mehr in dünnen Fäden in den Capillaren und in den zwischen diesen und den Zellen befindlichen Gewebsspalten liegt. Bei besonders reichlichen extracellulären Glykogenmengen findet sich manchmal jede einzelne Leberzelle von einem im Bestpräparat roten Netz umgeben, das in den Gewebsspalten gelegen ist; weiters sind häufig auch die Venen, so die Vena centralis, von sehr reichlichem körnigen Glykogen erfüllt, das in größeren und kleineren Schollen in der Lichtung liegt. Diese Erscheinung, *Ausschwemmung* genannt, wurde zum ersten Male von *Meixner* beschrieben, der annahm, daß nur zum Teil dieser Austritt des Glykogens aus den Zellen in die Saftspalten während des Lebens erfolge, wahrscheinlich jedoch trete dies während des Todeskampfs ein, da er bei einzelnen Personen, die durch äußere Gewalt ganz plötzlich verstorben sind, derartige Erscheinungen vermißte. Er wies jedoch auch nach, daß nach dem Tod der Austritt beträchtlich zunimmt. Von einzelnen Untersuchern, so von *Mijauchi*, wurde eine derartige intravitale Ausschwemmung geleugnet. Daß in dem hier vorliegenden Material derartige Erscheinungen in so ausgedehntem Maße zu beobachten sind, mag durch den Umstand zu erklären sein, daß es sich meist um sanitätspolizeiliche Obduktionen handelte, die erst geraume Zeit nach dem Tode zur Untersuchung gelangen konnten. Diese fädige und auch die körnige Anordnung in den Gewebsspalten dürfte sicherlich eine Folge der Ausfällung bei der Fixation sein, da extracellulär das Glykogen kaum an eine Trägersubstanz oder Granulis gebunden ist, sondern wahrscheinlich in der Gewebsflüssigkeit gelöst ist.

Zum Unterschied von dieser Erscheinung sei gleich eine andere, nach dem Tode entstandene Lageveränderung erwähnt, die häufig

angetroffen wurde und die als *Abschwemmung* bezeichnet wird (nach *J. Schaffer*) und die durch die in das Gewebe eindringende Fixationsflüssigkeit hervorgerufen wird. Diese schwemmt nämlich das Glykogen an den einen Pol der Zelle, so daß sich oft in einer sonst glykogenfreien Zelle an einem Pol ein annähernd halbmondförmiger, dichter Glykogensaum findet. *Fichera* hat durch Fixation von vieleckig zugeschnittenen Blöcken die Abhängigkeit dieser Erscheinung von dem eindringenden Fixationsmittel bewiesen. Auch ist diese Abschwemmung immer in den Randteilen des Schnittes deutlich, während sie in der Mitte fehlt.

Was die Lagerung des Glykogens in bezug auf das Läppchen betrifft, so finden wir dieses in drei Fällen diffus angeordnet und zwar zweimal bei einem besonders reichlichen, einmal bei einem spärlichen Glykogengehalt. Deutlich periportal konnte es in zwei Fällen gefunden werden, wobei bei dem einen eine zentrale Stauung bestand. In anderen zwei war eine vorwiegend zentrale Anordnung vorherrschend, in allen übrigen ist die örtliche Anordnung nicht einheitlich, sondern das Glykogen unregelmäßig verstreut über das ganze Läppchen. Es ist also nach diesen Befunden eine charakteristische Lagerung des Glykogens, wie sie von *Rosenberg* z. B. für akut Verstorbene angenommen wurde, nicht festzustellen. Auch *Arndt* lehnt eine zentrale Glykogenablagerung als für einen plötzlichen Tod charakteristisch ab. Eine meist periphere und geringgradige Steatose fand sich in 7 Fällen, in einem konnte Glykogen deutlich um Fettvakuolen gelagert angetroffen werden.

Kernglykogen fehlt in einem großen Teil der hier angeführten Fälle vollkommen, ist nur in vieren in geringer Menge vorhanden und lediglich bei einem reichlich. Es lag immer peripher und hier in glykogenfreien Zellen.

B. Plötzlicher Tod bei abzehrender Erkrankung.

Im Anschluß an die eben beschriebenen Fälle seien einige andere besprochen, bei denen *der Tod wohl ziemlich plötzlich erfolgte*, wo aber eine *lang dauernde schwere Erkrankung* bestand, die mit einem bedeutenden Kräfteverfall einherging.

Es findet sich hier ein Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,78—2,84% und nur in einem von den 10 Fällen ein niedrigerer Wert, 0,48%. Bemerkenswerterweise handelt es sich dabei in 3 Fällen um Carcinome, in einem um eine schwere kavernöse Phthise, durchwegs Erkrankungen, die mit einer hochgradigen Kachexie einhergingen. Der hier gefundene Gehalt an Gesamtkohlenhydraten erreicht wohl nicht die obere Grenze der Werte der ersten Gruppe, liegt aber sicherlich weit über den Zahlen nach längerer Agone.

Bei der histologischen Untersuchung zeigt sich, daß zwischen der histochemisch schätzbar Menge und dem Gesamtkohlenhydratwert in allen Fällen eine Übereinstimmung besteht, die auch in dem einen Fall

zutraf, der chemisch einen Wert von nur 0,48% hatte, da hier im histologischen Präparat nur herdweise Anhäufungen von Kernglykogen und nirgends Plasmaglykogen nachweisbar war. In allen anderen Fällen war histochemisch reichlich Glykogen zu sehen. Was dessen Lagerung anbelangt, so gilt hier gleichfalls der schon beschriebene Befund. Es findet sich das Glykogen hier in einigen Fällen mit besonders reichlichem Gehalt, wie übrigens auch in der Gruppe A, *herdweise über ganze Läppchen verstreut*; es sei darunter eine Ablagerung verstanden, bei der sich an zahlreichen Orten ziemlich scharf begrenzte Bezirke finden, in deren Bereich die Leberzellen besonders glykogenreich sind. Eine derartige Anordnung könnte einerseits ein Produkt der Fixation sein oder sich zumindest erst nach dem Tode ausgebildet haben, indem entweder die Fixierung stellenweise eine bessere gewesen ist, oder sie könnte auf örtlichen Unterschieden in der Diastase beruhen. Oder aber es handelt sich hier um Erscheinungen, die mit der Gefäßversorgung zusammenhängen, indem aus einigen Bezirken bei einer Kohlenhydratmobilisierung das Glykogen rascher abgeleitet wird, ein Vorgang, der vielleicht erst während des Todeskampfes eintritt.

In zwei Fällen war die Lagerung eine periportale, in einem vorwiegend zentral. Ausschwemmungerscheinungen konnten ebenfalls mehrfach beobachtet werden, wenn ihre Ausbildung auch hier nicht mit der Zeit, die zwischen Tod und Sektion verstreicht, parallel geht, so z. B. bei einem Fall, wo schon nach 7 Stunden beträchtliche Ausschwemmungerscheinungen vorhanden waren, während in einem anderen, obwohl hier zwischen Tod und Sektion 48 Stunden lagen, diese nahezu vollständig fehlten. Es handelt sich da um einen Verblutungstod mit beträchtlicher Zusammenziehung der Gefäße bei sonst blutleerer Leber.

In drei Fällen findet sich eine periphere Steatose, in zwei eine beträchtliche allgemeine. Von den letzteren hatte der eine einen hohen, der andere einen niedrigen chemischen Wert. Glykogen in fetthaltigen Zellen konnte in drei Fällen gefunden werden, wobei zwei eine periphere, einer eine diffuse Steatose zeigte.

Kernglykogen konnte dreimal reichlich, einmal nur in Spuren angetroffen werden, wobei es sich einmal auch in Zellen fand, die ein glykogenreiches Protoplasma besaßen.

C. Langsamer Tod bei chronischer Erkrankung.

Im folgenden sei eine Anzahl von Fällen beschrieben, die dem Material des pathologisch-anatomischen Institute entstammen. Es handelt sich da um Personen, die an einer chronischen und meist abzehrenden Erkrankung gestorben sind; fast immer ging dem Tod ein länger dauernder Todeskampf voran. Zunächst seien die Fälle angeführt, bei denen die Leber weder im anatomischen, noch im histologischen Bilde gröbere Veränderungen aufwies, bei denen auch sonst kein Befund vorlag, der für das Bestehen einer Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel gesprochen hätte. Diese Lebern sind zwar nicht immer als völlig normal aufzufassen, es finden sich sehr häufig in ihnen meist periportal gelagerte Kleinrundzelleninfiltrate, weiters sieht man nicht so selten

eine meist nur geringgradige schwielige Verdickung der Gallengangswand als Ausdruck einer ausgeheilten Cholangitis; in anderen reichlicher Pigment in den Zellen, in erster Linie wohl hämoglobinogenes und schließlich wäre noch ein vermehrter Gehalt von Leukocyten in den Capillaren zu erwähnen. Dann wäre noch der zentralen frischen Stauung zuedenken als Ausdruck eines Versagens des rechten Herzens. Da es jedoch nahezu ausgeschlossen ist, bei menschlichem Material vollkommen normale Lebern anzutreffen, so seien diese verhältnismäßig geringfügigen Veränderungen nicht berücksichtigt und derartige Fälle als Normalfälle angesehen.

Die Gesamtkohlenhydratwerte dieser 17 Fälle schwanken zwischen 0,49 und 1,53%, sie liegen in der Mehrzahl unter 1% und überschreiten nur in 4 von 17 Fällen diesen Wert. Es ergab sich ausnahmslos eine annähernde Übereinstimmung zwischen Gesamtkohlenhydratgehalt und der histochemisch schätzbaren Menge. Was die Lagerung des Glykogen anlangt, so findet es sich in 4 Fällen, auch bei zwei mit verhältnismäßig niedrigem Glykogengehalt, diffus über das ganze Läppchen verstreut, indem sich entweder einzelne intraacinar Anhäufungen glykogenreicher Zellen in einer sonst glykogenfreien Leber oder sich in nahezu allen Zellen der Läppchen spärliche Glykogenkörnchen finden. Eine ausgesprochen periportale Ablagerung ist in zwei Fällen vorhanden, lediglich zentral findet es sich nur in einem.

Eine mäßige periphere Verfettung findet sich in einer großen Zahl der Fälle, in 7 war auch Glykogen mehr oder weniger reichlich um Fettvakuolen in verfetteten Zellen anzutreffen, was einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz entspricht. Es fand sich diese Glykogenanhäufung sowohl in groß- als auch in kleintropfig verfetteten Zellen. In einem Fall mit histologisch fehlendem Plasmaglykogen und chemisch niedrigem Gesamtkohlenhydratwert fand sich Kernglykogen in verfetteten Bezirken. In diesen unseren Fällen, die einen niedrigen Gesamtkohlenhydratwert hatten, zeigte sich Glykogen vorwiegend in verfetteten Bezirken, falls überhaupt eine Steatose vorhanden war, während bei höheren Werten sich auch reichlich Glykogen in unveränderten Teilen fand. Der Befund in diesen Fällen mit peripherer Steatose könnte dahin gedeutet werden, daß bei verhältnismäßig wenig Glykogen sich hier dieses hauptsächlich in verfetteten Bezirken findet. Wenn nämlich Glykogen nicht um die Vakuolen in den verfetteten Zellen lag, so war es doch zumindest in fettreichen Zellen in der Nachbarschaft fetthaltiger zu finden.

Kernglykogen wurde in 9 Fällen festgestellt, auch hier fast immer im periportalen Gebiete, in 5 Fällen war es nur in Spuren zu erkennen. In einem fand es sich, wie oben bereits erwähnt, hauptsächlich in verfetteten Bezirken, wo das Plasmaglykogen völlig fehlte, zweimal wurde Kernglykogen auch in plasmaglykogenreichen Zellen festgestellt, sonst immer in glykogenfreien Zellen, häufig in fast plasmaglykogenfreien Lebern wie in einem Fall, mit einem Gesamtkohlenhydratwert von 1,06%. Hier scheint der verhältnismäßig hohe Gesamtkohlenhydratgehalt in erster Linie durch das reichliche Kernglykogen begründet zu sein.

Aus den bisher angeführten Befunden ist zu entnehmen, daß der Glykogengehalt bei akut Verstorbenen ein verhältnismäßig hoher, 2—5%, ist und daß bei einem langsam im Verlaufe einer erschöpfenden Erkrankung sterbenden Menschen der Glykogengehalt sehr niedrig ist und meist einen

Wert von 1% nicht übersteigt. Hierbei zeigt Gruppe B, daß durch einen plötzlichen Tod, z. B. durch Lungenembolie, auch bei einer konsumierenden Erkrankung der Wert ein wesentlich höherer ist als bei einer gleichgearteten, bei der der Tod nach einem längeren Todeskampf erfolgt.

Schon vor längerer Zeit haben Gerichtsärzte aus dem chemischen Zuckernachweis in der Leber auf die Todesart schließen wollen, indem sie annahmen, daß bei plötzlich Verstorbenen der Zuckergehalt wesentlich höher sei als nach einem Todeskampf. Diese Methode wurde „*docimiasie hepatiques*“ genannt. *Meixner* hat in einer ausführlichen Arbeit die Abhängigkeit des Glykogengehaltes von der Todesart untersucht und bei plötzlichem Tod histochemisch wesentlich mehr Glykogen nachweisen können als bei langsam Verstorbenen. Seine Angaben wurden wohl nicht vollständig bestätigt; so fand *Arndt*, daß beim Vergleich von Lebern geschlachteter Tiere mit denen nach Krankheit verendeter wohl bei diesen histochemisch wesentlich weniger Glykogen nachweisbar war, jedoch ein vollständig eindeutiges Verhalten nicht festgestellt werden konnte. *Burghard* und *Paffrath* finden unter ihren Fällen ebenso wie wir bei den plötzlich Verstorbenen die höchsten Werte.

D. Pathologische Veränderungen.

Es folgen nun mehrere Gruppen von Fällen, bei denen der Tod an verschiedenen Erkrankungen meist nach längrem Todeskampf eingetreten war, bei denen jedoch die Leber entweder schwerer pathologisch verändert war oder bei denen aus anderen Ursachen eine gemeinsame Beurteilung als wünschenswert erschien, wie z. B. bei bösartigen Geschwülsten.

a) Parenchymatöse Degeneration und Verfettung.

Es wurden 11 Fälle untersucht, bei denen verschiedene Grade von parenchymatös-fettiger Degeneration der Leber vorlagen. Die Fettinfiltration fand sich sowohl in groß- wie in kleintropfiger Form. *Zweimal* bestand das Bild einer schweren Steatose. Die chemisch ermittelten Werte schwanken zwischen 0,38—1,37%, in 8 Fällen blieben sie unter 1%. Dreimal war der Wert etwas höher.

In einer Reihe von Fällen, es waren solche mit einem geringen Kohlenhydratgehalt, zeigte sich im histologischen Bild deutliche Verfettung. Zwei Fälle, bei denen eine Steatose mit nur ganz geringen Resten von unverändertem Leberparenchym bestand, hatten einen Wert von nur 0,48 und 0,39%. In den anderen 6 Fällen mit einem Gesamtkohlenhydratgehalt von unter 1% war histologisch eine parenchymatöse Degeneration mit geringer Verfettung zu sehen. Was nun den Glykogengehalt im histologischen Bilde betrifft, so konnte in den Fällen mit niedrigen Werten, Glykogen meist überhaupt nicht, bzw. in 2 Fällen in ganz geringer Menge nachgewiesen werden. In den anderen fand es sich in einem übereinstimmenden Verhältnis zum chemischen Wert ziemlich reichlich, oft in Ausschwemmung.

In den verfetteten Zellen konnte niemals Glykogen nachgewiesen werden. Kernglykogen wurde in 4 Fällen und da verhältnismäßig reichlich gefunden. Es waren dies 2 Fälle mit trüber Schwellung und 2 mit Verfettung. In einem von diesen mit einer fast vollständigen Fettinfiltration fand sich sehr reichlich Kernglykogen in den spärlichen fettfreien Bezirken.

b) Braune Atrophie.

Die Zusammenfassung der 8 Fälle, bei denen es sich sowohl im anatomischen Bild, als auch nach dem histologischen Befund um eine braune Atrophie der Leber handelte, zeigte, daß hier der Gesamtkohlenhydratgehalt nur zweimal den Wert von 1% erreichte und in den übrigen 6 Fällen unter diesem lag, nämlich 0,92 bis 0,37%. Dementsprechend fand sich histochemisch Glykogen nur in den beiden ersten Fällen reichlicher, periportal gelagert und mit starken Ausschwemmungserscheinungen. Nur ein einziges Mal war reichlich Kernglykogen am Läppchenrand nachweisbar, in zwei anderen Fällen nur in Spuren.

Es zeigt sich somit, daß in bezug auf den Glykogengehalt für die braune Atrophie keine wesentlichen Befunde erhoben werden konnten. Bemerkenswert erscheint es jedenfalls, daß trotz der Atrophie, obwohl es sich um abzehrende Erkrankungen handelte, sich doch zweimal ganz ansehnliche Glykogenmengen fanden.

c) Carcinom mit Verschluß der Gallenwege.

Hier sind 6 Fälle zusammengefaßt, bei denen sich ein vollständiger Verschluß der Gallenwege durch einen Krebs, begleitet von hochgradiger Gelbsucht, vorauf. Der Gesamtkohlenhydratgehalt zeigt Werte von 0,59—1,25%. Dabei ist hier zu bemerken, daß die bisher beobachtete Übereinstimmung zwischen histochemischem und chemisch ermitteltem Wert bei diesen Fällen nicht immer zutrifft. So findet sich z. B. in einem Fall mit einem Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,25% nur ziemlich wenig Glykogen und das in Ausschwemmung, während sich bisher immer bei solchen Werten auch im histologischen Bild ziemlich reichlich Glykogen nachweisen ließ. Kernglykogen konnte bei dieser Gruppe nur einmal und da kaum angedeutet gefunden werden.

d) Carcinom.

Es seien nun 22 Fälle erwähnt, in denen es sich um ein bösartiges Gewächs in irgendeinem Organ handelt. Es sind dabei sowohl solche Fälle herangezogen, bei denen Metastasen in der Leber zu finden waren, als auch jene, wo die Leber keine besonderen Veränderungen aufwies. Da die bösartigen Gewächse einen beträchtlichen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel besitzen, so schien es wünschenswert, diese Art von Erkrankungen gemeinsam zu betrachten.

Dische und *Laszlo* wiesen in Tierversuchen nach, daß bei Mäusen, die einen Impfkrebs hatten, die Leber ebenso ein vermehrtes Zuckererstörungsvermögen besaß, wie der Krebs selbst, zwar nicht in derselben Größenanordnung wie dieser, jedoch in einem bedeutend stärkeren Maße als die Leber normaler Tiere. Dabei konnten sie nachweisen, daß diese Vermehrung der glykolytischen Fähigkeit schon bei Vorhandensein ganz junger Gewächse entsteht. Da somit auch nach diesem Befund die metastasenfreie Leber eines Carcinomstieres einen geänderten Kohlenhydratstoffwechsel besitzt, so mag es begründet sein, den Kohlenhydratgehalt menschlicher Organe von diesem Gesichtspunkt aus zu betrachten.

Der Gesamtkohlenhydratgehalt, dessen Werte zwischen 0,24 und 1,14% liegen, erreicht hier nur dreimal Werte von mehr als 1%, liegt in allen anderen Fällen unter diesem, durchschnittlich bei 0,6%, in einem Falle mit geringer Stauung fand sich ein Wert von nur 0,24%. Histologisch fand sich in der Mehrzahl der Fälle kein Glykogen, dort wo solches

vorhanden, ist ein chemischer Wert von über 0,5% zu finden. Nur in zwei Fällen mit einem höheren chemischen Werte, war histologisch kein Glykogen nachweisbar. Kernglykogen konnte nur in wenigen Fällen gefunden werden und auch dann meist in sehr geringen Mengen.

Als besonders bemerkenswert sei hier auf drei Fälle verwiesen, die schon in der zweiten Gruppe berücksichtigt wurden. Bei diesen handelt es sich gleichfalls um Krebskranke, bei denen jedoch der Tod nicht unmittelbar durch das Carcinom selbst bedingt war. Hier fanden sich chemische Werte von 1,94, 2,84 und 2,00%. Auch histologisch war hier entsprechend reichlich Glykogen nachweisbar.

Es zeigt sich somit, daß die Werte bei den Krebsen meist ungefähr denen entsprechen, wie wir sie bei den anderen Fällen sehen, die nach längerer Erkrankung im Todeskampf sterben. Im allgemeinen ist der Durchschnitt noch um ein geringes niedriger als bei diesen anzunehmen. Der Umstand aber, daß bei Krebskranken, bei denen der Tod durch ein interkurrentes Ereignis plötzlich erfolgte, sich ein derartig weit höherer Wert findet, beweist, daß der Hauptanteil an der Abnahme des Leberglykogens nicht vom Krebs und nicht von der Dauer der Krebskrankheit abhängt, sondern durch die Todesart bewirkt wird, da bei offensichtlich ebenfalls sehr kachektischen Personen, wenn diese akut sterben, sich doch die genannten höheren Werte finden.

e) Stauung.

In unserem Material finden sich 9 Lebern mit einer höhergradigen, venösen Stauung. Es sind dies Lebern, bei denen sich zentral beträchtliche Stauung und Stauungsatrophie, sowie eine Hypertrophie und Verfettung der peripheren Abschnitte manchmal mit Regeneraten vorfand. Jene, bei denen nur eine frischere venöse Blutüberfüllung bestand, sind dabei nicht berücksichtigt.

Der Gesamtkohlenhydratgehalt betrug 0,73—1,34%, nur einmal fand sich ein Wert von 0,38%. Diese Werte sind wenig höher als die, wie wir sie gewöhnlich bei den an chronischen Erkrankungen Verstorbenen gefunden haben, deren Leber keine auffallende Veränderung aufwies. Das histologische Bild zeigt in einer Reihe von Fällen einen eigentümlichen Charakter: im Zentrum eine hochgradige Atrophie mit kleinen Leberzellen, die vollkommen glykogenfrei sind, während man an den Läppchenrändern große, blasige, wie hypertrophische Zellen antrifft, die sehr reichlich Glykogen enthalten.

So zeigt ein Fall einer Myokarditis mit einem Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,09% histologisch das in Abb. 1 wiedergegebene Bild. Es fand sich stellenweise hier auch Kernglykogen am Läppchensaum, manchmal auch in Plasmaglykogen führenden Zellen. Was die Verteilung im Läppchen anlangt, so ist, wenn Glykogen vorhanden ist, dieses in den erhaltenen periportalen Bezirken abgelagert. Kernglykogen, wenn

auch nur spärlich, konnte in den meisten Fällen in der erhaltenen Peripherie gefunden werden. Auch Rosenberg erwähnt, daß gerade bei Stauungsbildern das Kernglykogen am Läppchensaum häufig vorkommt und begründet damit seine Theorie der Entstehung des Kernglykogen als Folge eines durch die Stauung entstandenen Ödem der Zellen. In einem Fall mit mäßiger peripherer Steatose fand sich stellenweise Glykogen um Fettvakuolen.

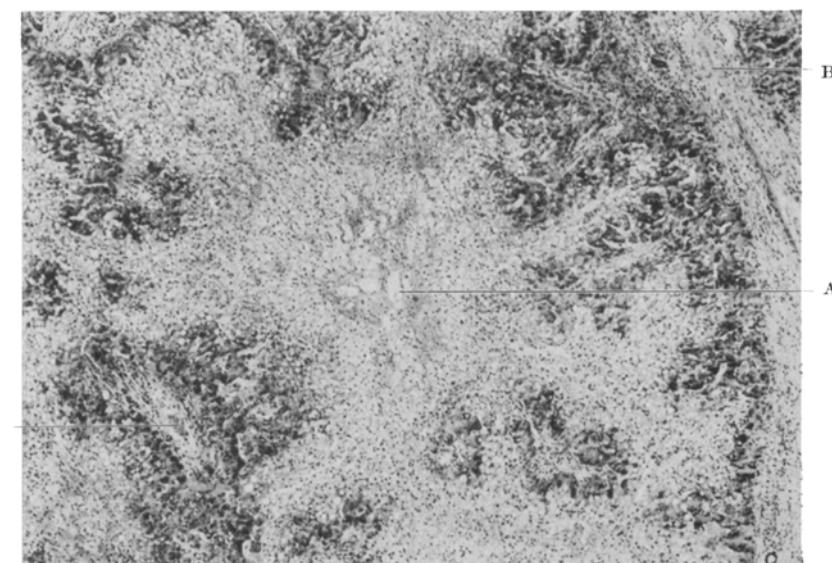


Abb. 1. Stauung mit reichlich Plasmaglykogen in den hypertrofischen Zellen am Läppchensaum. Gesamtkohlenhydrate: 1,09%. A Acinuszentrum. B Periportales Feld.

f) Cirrhose.

22 Fälle von Lebercirrhose wurden herangezogen. In weitaus dem größten Teil handelt es sich um eine ausgesprochene Laennec'sche Form, nur zweimal fand sich lediglich ein beginnender Umbau in den periportalen Feldern. Sonst war oftmals eine Bindegewebsvermehrung von ganz verschiedenen Graden anzutreffen, mitunter mit einer hochgradigen Verminderung des Leberparenchyms, welches ja als der Träger des Glykogens anzunehmen ist, während das Bindegewebe nur sehr wenig davon enthält. Es ist aus diesem Grund begreiflich, daß die chemischen Werte hier schwer miteinander und mit denen anderer Fälle verglichen werden können. Was nun die Parenchymzellen anlangt, so finden sich neben Resten normaler erhaltener Zellen zum großen Teil Regenerate, die in gleichem Ausmaße bei der chemischen Untersuchung zur Verwendung kamen. Dies bestätigt auch der Vergleich mit dem histolo-

gischen Präparat, das demselben Leberstückchen, das zur Bestimmung des Gesamtkohlenhydratwertes diente, entnommen wurde. Es hat dabei den Anschein, als ob zwischen erhaltenen Leberzellen und regeneriertem Parenchym bezüglich ihrer glykogenspeichernden oder bildenden Funktion kein Unterschied besteht.

Die Gesamtkohlenhydratwerte bewegen sich zwischen 0,38—0,94%, in der größeren Zahl der Fälle liegen sie bei 0,5%, bei einer Cirrhose mit Leberzellkrebs wurde ein Wert von 1,29% gefunden. Hier erfolgte jedoch der Tod durch multiple Embolien der Art. pulmonalis, so daß auch dieser Befund wohl nur bestätigt, was schon früher für die Bedeutung eines rasch verlaufenden Todes auch bei chronischen, abzehrenden Erkrankungen festgestellt werden konnte. Ein zweiter Fall fällt ebenfalls durch seinen verhältnismäßig hohen Wert (1,34%) aus der Reihe. Hier ergab die Leichenöffnung neben einer atrophischen Cirrhose auch eine Tuberkulose beider Nebennieren. Möglicherweise ist hier durch die Ausschaltung der Nebennierenrinde und die hierdurch veranlaßte Änderung des gesamten Stoffwechsels dieser von den anderen abweichende Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber bedingt. Histologisch konnte mit Ausnahme von 4 Fällen in allen Glykogen gefunden werden. Manchmal war es nur in Spuren vorhanden, oft aber war in dem geringen Rest von erhaltenen Zellen am Läppchenrand Glykogen besonders reichlich nachweisbar. Aber auch in völlig umgebauten Läppchen war es besonders reichlich vorhanden und zwar in dem nicht verfetteten Saum am Rande der Pseudoacini, während in der Mitte Verfettung und Nekrose vorherrschte. In den Fällen, wo histochemisch kein Glykogen gefunden werden konnte, handelt es sich einmal um einen beginnenden Umbau, ein anderes Mal um ein bösartiges Leberzellenadenom und nur in zwei Fällen um eine atrophische Cirrhose, die in ihrem Befund dem aller anderen gleichkam. Beim Vergleich der histologisch schätzbar Menge und dem chemisch bestimmten Wert finden wir wieder einen Unterschied gegenüber dem bei den sonstigen Fällen erhobenen Befund. War es dort die Regel, daß ein Gesamtkohlenhydratgehalt von 0,5% die unterste Grenze bildete, bis zu der man histochemisch Plasmaglykogen, oder wo dieses fehlte, noch Kernglykogen nachweisen konnte, so ist bei den Cirrhosen diese beträchtlich nach unten verschoben, indem noch bei Fällen mit 0,4% in einzelnen Teilen der Pseudoacini sehr reichlich Glykogen in den Zellen vorhanden war. Diese Unstimmigkeit dürfte damit zusammenhängen, daß bei den übrigen Fällen die Leber ein im großen und ganzen homogenes Gewebe darstellt, wo sich das Glykogen in gleichmäßiger Form verteilen kann. Normalerweise, wo das in seiner Gesamtheit nicht sehr reichliche Glykogen einheitlich über die Leber verteilt ist, wird es bei der gleichmäßigen Einwirkung der diastatischen Fermente bis zur histochemischen Untersuchung soweit verringert, daß der untere Schwellenwert nicht erreicht wird, bei dem noch eine

Reaktion mit *Bestschem Carmin* stattfindet. Bei einer uneinheitlichen Verteilung z. B. einer peripheren Anreicherung ist es schon leichter möglich, gleichmäßiges Eingreifen der diastatischen Fermente vorausgesetzt, daß an der Peripherie noch bei einem geringen Kohlenhydratgehalt die Reaktion positiv ist. Noch größer ist dieser Unterschied bei den mit reichlicher Bindegewebsvermehrung und Zellzerfall einhergehenden Cirrhosen. Hier sind von vornehmerein die bindegewebigen und vielleicht auch die degenerativ verfetteten und nekrotischen Teile, wie sie meist im Pseudoacinuszentrum vorliegen, auszuschließen und der im Vergleich zum Gesamtgewicht des Organs geringe Bruchteil des unversehrten Regeneratparenchyms oder der noch erhaltenen ursprünglichen Leberzellen sind die einzige Stelle, die für eine Glykogenbildung oder Speicherung in Betracht kommen. *Somit wird bei einem verhältnismäßig niederen Gesamtkohlenhydratgehalt des ganzen Organs, da sich dieser bloß auf einzelne Teile erstreckt, doch teilweise ein reichlicher Glykogengehalt vorhanden* sein und es wird trotz Einwirkung diastatischer Fermente noch immer genügend übrig bleiben, um histochemisch zu reagieren. In Betracht zu ziehen wäre noch, ob bei den Cirrhosen das diastatische Ferment verringert sei, worüber uns jedoch keine Angabe aus dem Schrifttum bekannt ist. Jedenfalls deutet der Umstand, daß bei den Cirrhosen, wo ja doch nur so geringe Mengen von unversehrtem Leberparenchym vorliegen, der Gesamtkohlenhydratgehalt nur um ein wenig geringer ist als bei anderen Fällen mit abzehrenden Erkrankungen, die langsam verstorben sind, bzw. an der unteren Grenze der Norm liegt, daraufhin, daß der Glykogengehalt des restlichen erhaltenen Parenchyms ein verhältnismäßig sehr hoher sein muß, wofür ja auch der histologische Befund spricht. Man könnte daraus schließen, daß entweder dem Regeneratepithel an und für sich, wie z. B. auch einem bösartigen Leberzellenadenom, eine erhöhte Glykogenbildungs- oder Speicherungsfähigkeit zukommt, oder aber, daß mit Rücksicht auf den Stoffwechsel die Leber als ganzes Organ bestrebt ist, eine gewisse Menge Glykogen zu halten, wofür die Tatsache zu sprechen scheint, daß der Gesamtkohlenhydratgehalt annähernd der gleiche ist, ob mehr oder weniger Bindegewebe im Vergleich zum Parenchym vorhanden ist, so daß bei stärkerer Bindegewebswucherung und geringem Parenchym dieses wesentlich mehr Glykogen enthält. Mit dieser Tatsache steht der Umstand nicht in Gegensatz, daß bei Funktionsprüfungen der cirrhotischen Leber und bei biologischen Versuchen eine verminderte Glykogenbildungs-, bzw. Speicherungsfähigkeit besteht, da eben nur geringe Mengen eines erhaltenen Parenchyms, selbst wenn dieses biologisch überwertig ist, den Ausfall der Funktion des gesamten Organes nicht wettmachen können.

Kernglykogen konnte nur sehr spärlich in zwei Fällen gefunden werden. Davon war der eine eine atrophische *Laennec'sche Cirrhose*, der zweite ein beginnender Umbau bei Steatose.

Ein Fall von Fetteirrhose, in dem jedoch noch ziemlich viel Leberparenchym zu sehen war, hatte einen chemischen Wert von 0,71%. Glykogen in fetthaltigen Zellen fand sich in 6 von 22 Fällen und zwar manchmal sehr reichlich.

g) Miliare Tuberkulose.

Die Fälle miliarer Tuberkulose getrennt zu betrachten, war dadurch veranlaßt, daß *Burghard* und *Paffrath* in ihren Untersuchungen bei dieser Krankheit einen erhöhten Glykogengehalt der Leber fanden. Die 6 Fälle unseres Materials, die teils von Kindern und teilweise von Erwachsenen herrührten, zeigten dreimal Werte von 0,42, bzw. 0,45 und 0,77%, also solche, die keineswegs als erhöht bezeichnet werden können; in drei anderen Fällen waren Werte von 1, 1,35 und 2%. Der letzte stammt von einem einjährigen Kinde, das außerdem an einer frischen Enteritis litt. Bei Kindern scheinen wohl etwas höhere Werte vorzuliegen, doch ist unser Material nicht beweisend. Jedenfalls ist eine wesentliche Erhöhung des Kohlenhydratgehaltes bei disseminierten Tuberkulosen nicht nachzuweisen. Histologisch entbehren diese Fälle aller Besonderheiten.

h) Akute gelbe Leberatrophie.

Bezüglich der Frage eines Glykogengehaltes von Lebern bei akuter gelber Atrophie sei eine Beobachtung *Holms* erwähnt. Er verwendet zur Feststellung, ob im Augenblick des Todes noch Glykogen in den Zellen vorhanden sei, die Blutzuckerkurve in den letzten Lebensstunden bis zum Augenblick des Todes, die bei geringem Glykogen in der Leber einen terminalen Anstieg zeige, der bei Glykogenmangel fehle. In 4 Fällen, in denen auch histologisch nach dem Tode kein Glykogen nachweisbar war, fehlte diese terminale Steigerung, was er als Ausdruck einer völligen Glykogenfreiheit der Leber bei akuter Atrophie wertete.

Zur Untersuchung standen je ein Fall von akuter und subakuter Atrophie, sowie ein Übergang von gelber in rote zur Verfügung.

Es ergab sich bei den beiden älteren Formen ein Gehalt von 0,37 und 0,53%, während bei der frischen Atrophie mehr, 0,77% Kohlenhydrat gefunden wurde. Diese Werte sind nicht wesentlich verschieden von denen, die wir sonst bei an abzehrenden Erkrankungen Verstorbenen bestimmten. Zieht man die in Normalfällen anzunehmende Menge von Restkohlenhydraten, also ungefähr 0,2% ab, so verbleibt, besonders bei Nr. 9, noch eine ganz ansehnliche Menge, die auf tatsächliches Glykogen zu beziehen wäre. Dies ist um so erstaunlicher, da es sich wohl in erster Linie auf die spärlichen Anteile unversehrter Zellen verteilt. Bei Fall 9, der frischen Atrophie, ist tatsächlich in diesem peripher gelegenen, schmalen Saum auch histologisch sehr reichlich Glykogen nachweisbar. Einzelne Zellen erschienen sogar vollkommen von Glykogenkörnern erfüllt. An der Grenze gegen die verfetteten Bezirke war es auch reichlich in verfetteten Zellen zu sehen (Abb. 2). Somit liegt hier eine sehr ausgiebige Glykogenspeicherung vor, vielleicht im Zusammenhang mit der sonstigen Nekrose und anscheinend von der kurzen Dauer der Atrophie abhängig. Insulin, dem man mit Rücksicht auf die Angaben des Schrifttums eine derartige speichernde Wirkung hätte zuschreiben können,

wurde zur Behandlung nicht verwendet. Nur in Fall 145 wurden knapp vor dem Tode 10 Einheiten gegeben. Da jedoch hier gerade der niedrigste Gehalt vorlag, so ist wohl kein Schluß auf eine Wirkung erlaubt. In den beiden älteren anderen Fällen konnte histochemisch keine Reaktion erzielt werden.

Im übrigen zeigte das mikroskopische Bild in allen drei Fällen ausgedehnten Zellzerfall, im ersten Fall bei noch erhaltener Struktur im Randgebiet, bei den anderen fehlte die Struktur bereits völlig, bei Nr. 145 waren sogar Regenerate anzutreffen.

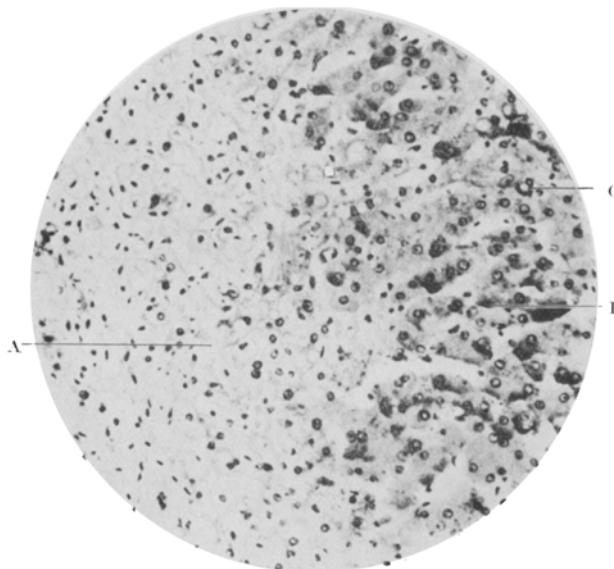


Abb. 2. Akute gelbe Leberatrophie (Nr. 9). Rand des nekrotischen Anteiles eines Läppchens. In dem erhaltenen reichlich Glykogen. Gesamtkohlenhydrate: 0,77%. A Nekrose. B Erhaltener Anteil. C Glykogen in fettführender Zelle.

Eine getrennte Bestimmung von erhabenen, der gelben Atrophie entsprechenden und roten eingesunkenen Herden, in denen bereits die rote Atrophie vorliegt, also der fast völlige Abbau der Zelltrümmer, in Fall Nr. 10, zeigte in jenen eine etwas größere Menge Gesamtkohlenhydrate. Da histologisch keinerlei Glykogen nachweisbar war und die Reste von speicherungsfähigem Leberparenchym besonders in den roten Bezirken nur sehr klein waren, so könnte ein derartiger Gesamtkohlenhydratgehalt damit zusammenhängen, daß trotz der Zerstörung des Parenchyms in den Zerfallstrümmern noch mit Best nicht reagierende, vielleicht niedrige Kohlenhydrate liegen, die die Indolreaktion geben und so die Menge der Restkohlenhydrate eine viel größere ist und einen Glykogengehalt vortäuscht.

Tabelle 1.

Nr.	Alter	Geschlecht	Stunden zwischen Tod und Untersuchung	Klinische und anatomische Diagnose	Histologischer Befund der Leber	Gesamt-KH-Gehalt der Leber
9	46	♂	10	Akute gelbe Leberatrophie, Darmblutung. Kleine ockergelbe Leber. Therapeutisch nur Cardiaca.	Nekrose in der Mitte der Leberläppchen, schmale Randgebiete erhalten und Gl. führend. Dieses hier in fast allen Zellen reichlich, vielfach in Abschwemmung. Auch fettführende Zellen gegen die intermediäre Zone zu mit Gl. versehen. Kein Kerngl.	0,77
10	60	♀	13	Subakute gelbe Leberatrophie. 650 g schwere Leber mit kleinen braunen Läppchen und gelben Regeneraten	Stellenweise nur die etwas vergrößerten, kleinrundzellig durchsetzten periportalen Felder erhalten, mit gewucherten Gallengängen, dazwischen nekrotische, gallig durchtränkte Gewebsbezirke mit erweiterten Capillaren. Daneben wieder inselförmige Regeneratherde, die ebenfalls oft Nekrose aufweisen	rote Bezirke 0,69 gelbe Regenerat. 0,53
145	49	♂	46	Subakute gelbe Leberatrophie. Pseudoacinusbildung, das dazwischen liegende Gewebe graugrün. 5 Stunden a. m. 10 E. Insulin und 70 ccm 5% Dextroselösung intravenös	Zahlreiche Regenerate, im Zentrum dieser oft neuerlicher Zerfall. Stark verbreitetes Interstitium mit Gallengangswucherung und vereinzelten nekrotischen Herden. Gl. weder in Zellen noch in Kernen	0,37

E. Kinder.

In 12 Lebern von Kindern (bis zu $5\frac{1}{2}$ Jahren sowie Neugeborene) ergaben Untersuchungen meistens ähnliche Verhältnisse wie bei Erwachsenen. Im allgemeinen zeigten sich Werte von 0,39—1,10%. Herausfielen ein bereits erwähnter Fall von miliarer Tuberkulose mit einem höheren Gehalt, 2,00%; weiters eine Feuersteinleber mit 1,74%, eine zweite zeigte jedoch wesentlich weniger. Das histologische Bild bot keine besonderen Abweichungen von den sonst erhobenen Befunden, ein wesentliches Auseinandergehen zwischen chemischem und histologischem Wert konnte nicht gefunden werden.

Kernglykogen konnte unter allen Kindern nur in einem Fall nachgewiesen werden und zwar bei einem $5\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben, der an miliarer

Tuberkulose mit Meningitis starb. In der Leber fand sich zwar kein Plasmaglykogen, dagegen ganz besonders reichlich Kernglykogen und ein Kohlenhydratgehalt von 1,35%. In allen übrigen Fällen fehlte Kernglykogen vollkommen.

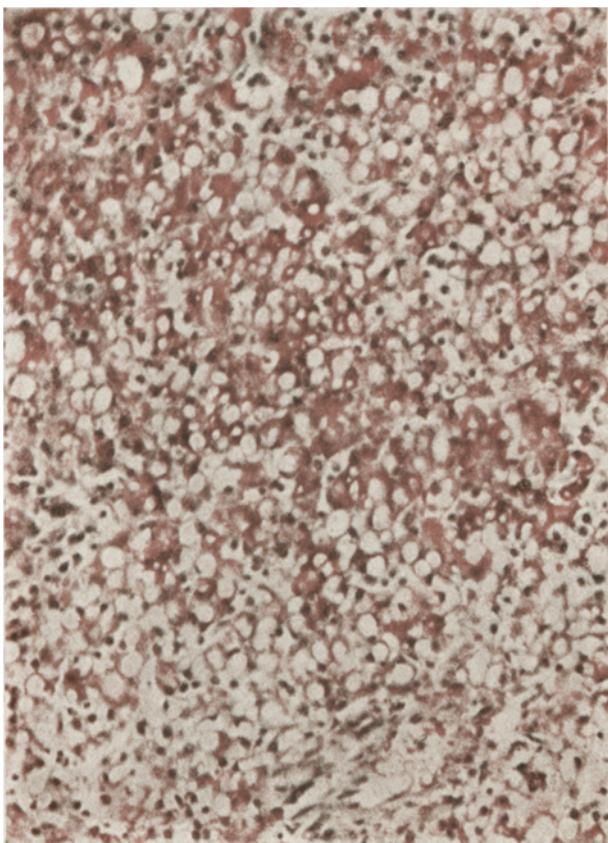


Abb. 3. Ernährungsstörung bei Säugling. Fettleber mit reichlich Glykogen, deutlich um Fettvakuolen angeordnet. Gesamtkohlenhydrate: 4,30%.

Ein abweichendes Verhalten fanden wir in den drei untersuchten Fällen von *alimentärer Intoxikation*, indem hier ein bedeutend *höherer* Gesamtkohlenhydratgehalt bestimmt werden konnte.

Eine Ernährungsstörung bei einem 40 Tage alten Säugling zeigte einen Kohlenhydratgehalt von 4,30%. Histologisch fand sich in der Leber eine diffuse, vollständige Fettinfiltration mit sehr reichlichen körnigen Glykogen in den spärlichen, nicht verfetteten, jedoch auch reichlich in den fettführenden Zellen, hier in Ring- oder Halbmondform um die Fettvakuolen (s. Abb. 3).

In der Leber eines 6 Wochen alten Säuglings mit alimentärer Intoxikation, Enteritis, sowie Lobulärpneumonie fanden sich 1,98% Kohlenhydrat, mikroskopisch eine ausgedehnte Verfettung und reichlich Glykogen, auch in den fettführenden Zellen.

Bei einem 6 Wochen alten Mädchen mit alimentärer Intoxikation 1,85% Kohlenhydrat, histologisch eine großtropfige, nahezu vollständige Verfettung und sehr reichlich, vorwiegend in den peripheren Läppchenabschnitten, Glykogen, auch um Fettvakuolen.

Wir sehen so in den 3 beschriebenen Fällen neben einem höheren Kohlenhydratgehalt eine weitgehende Verfettung der Leber, sowie auch histochemisch reichlich Glykogen, dieses auch häufig in verfetteten Zellen und um Fettvakuolen.

Bezüglich der Glykogengmenge in der Leber bei der alimentären Intoxikation sind die Angaben im Schrifttum nicht einheitlich. *Burghard* und *Paffrath* heben ebenfalls die hier etwas höheren Werte hervor, andere wie *Rosenbaum* bestreiten es.

F. Diabetes.

Die Leber von Diabetikern zu untersuchen erschien von besonderer Wichtigkeit. Ist doch das Wesen dieser Stoffwechselstörung in vielem ungeklärt. Gerade der Glykogengehalt der Leber wurde zur Stützung zahlreicher Annahmen über ihre Entstehung herangezogen. Seit der Darstellung des Insulins wurde dieses Problem mehr noch als vorher gewürdigt. Auch ist bisher die Frage des Glykogengehaltes der Leber beim Diabetes noch strittig und es bestehen große Widersprüche in den Angaben des Schrifttums, besonders wenn man die physiologisch-chemischen Untersuchungen mit den morphologischen Befunden vergleicht. Es war daher von vornherein dieser Teil der Fragestellung besonders aussichtsreich.

Die Zahl der *chemischen Untersuchungen* im älteren Schrifttum ist sehr spärlich, was ja bei der Schwierigkeit der direkten Bestimmung des Glykogens begreiflich erscheint.

Pflüger weist darauf hin, daß selbst bei schweren Formen des *Diabetes mellitus* eine Glykogenbildung in der Leber bestehe, die mächtige fermentative Wirkung verwandle es jedoch bald wieder in Zucker, sei diese Wirkung stärker als die bildende, so müsse die Leber bald ganz frei von Glykogen sein, wie es ja auch bei der diabetischen Leber beobachtet wurde. Dieser Mangel beweise aber nicht, daß die Leber kein Glykogen bilde. Schon auf Grund dieser Annahme wäre das Ergebnis, zu dem die älteren Untersucher kommen, daß die diabetische Leber glykogenarm oder frei davon sei, verständlich.

Eine Angabe über Glykogengehalt der Leber stammt von *Küllz*, der einen Fall eines diabetischen Koma 12 Stunden p. m. untersuchte und dabei noch einen Gehalt ermittelte, den er auf 10—15 g schätzte. *v. Mering* fand die Leber von zwei Diabetikern, die vor dem Tode keinen Zucker im Harn hatten, frei von Glykogen, in zwei Fällen, die auch vor dem Tode Zucker ausschieden, konnte er auch Glykogen in der Leber nachweisen. *v. Noorden* kommt nach seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß in der diabetischen Leber nur dann Glykogen gefunden werde, wenn der Tod nicht durch den Diabetes erfolgte oder wenn kurz vorher Lävulose gegeben wurde.

Untersuchungen an *pankreasektomierten Tieren*, wie sie seit den grundlegenden Arbeiten von *v. Mering* und *Minkovski* vielfach vorgenommen wurden, ergaben einheitlich Glykogenfreiheit der Leber und schienen so die Befunde, wie man sie

am Menschen antraf, zu bestätigen. Auch Glykogenbestimmungen an *phloridzin-diabetischen Tieren* zeigten ähnliche Verhältnisse. In neuerer Zeit weist *Helly* auf den Gegensatz der histologischen und klinisch-experimentellen Untersuchungsergebnisse hin, der durch die inzwischen von *Best* eingeführte Glykogenfärbung mit Carmin augenscheinlich geworden war. Er kann im Tierversuch kein entsprechendes Bild für die menschlichen Verhältnisse sehen. Aus seiner eigenen Beobachtung führt er den Fall eines 24jährigen Diabetikers an, der 24 Stunden p. m. zur Sektion gelangte und bei dem er noch mit der *Pflügerschen* Methode 0,45% Glykogen fand. In einem zweiten, bei dem außerdem eine Sepsis vorlag, war der Wert nur ein Drittel des früheren. *Helly* folgert daraus, daß der Glykogen-schwind im Verlauf eines Diabetes eine parallele, sekundäre Erscheinung oder Komplikation bedeute, nicht aber die notwendige Grundbedingung.

Anläßlich von Untersuchungen über den Gehalt der Leber an Fett und Glykogen im diabetischen Koma hat schließlich noch *Gelmyden* nach der *Pflügerschen* Methode Glykogenbestimmungen vorgenommen. Neben sehr geringen Werten von 0—0,21% fand er aber auch höhere, davon einen sogar mit 3,02% und kommt so zur Ansicht, daß die Leber von Diabetikern unter Umständen ganz bedeutende Mengen Glykogen enthalten könne. *Burghard* und *Paffrath* führen in ihren Tabellen einen Fall von *Coma diabeticum* mit Nephritis und Pneumonie an, bei welchem sie 1,4% Gesamtkohlenhydrat bestimmen konnten.

Auch hinsichtlich der morphologischen Befunde sind die Angaben im Schrifttum nicht einheitlich. Die beste Übersicht mag daher die Meinung der einzelnen Lehr- bzw. Handbücher gewähren.

So schreibt *Kaufmann*: Eine sehr reichliche Ansammlung von Glykogen in der Leber kommt gewöhnlich bei Zuckerharnruhr vor. In schweren alten Fällen ist die Leber verkleinert und glykogenfrei.

Gierke in *Aschoffs Lehrbuch*: Nach Pankreasentfernung gibt die Leber alles Glykogen ab und verliert die Fähigkeit zu Glykogensynthese und Speicherung. Bei Diabetes kann der Glykogengehalt der Leber wechselnd sein, bei Tod im Koma findet sich meist völlige Glykogenfreiheit.

Sternberg in der letzten Auflage von *Ribberts Lehrbuch* erwähnt Glykogen-reichtum der Leber in erster Linie beim Diabetes mellitus.

Herxheimer: Das Glykogen der Leber verhält sich beim Diabetes wechselnd, zumeist büßen die Leberzellen die Fähigkeit der Glykogenbildung und -bindung in hohem Maße ein und besonders bei im Koma verstorbenen Personen ist fast kein Glykogen mehr hier zu finden.

Hanser in *Henke-Lubarschs Handbuch der pathologischen Anatomie* schreibt, daß die Ansammlung von Glykogen in der Zelle ein Vorgang ist, der hauptsächlich beim Diabetes mellitus angetroffen wird, erwähnt jedoch später, daß es vorerst noch fraglich ist, ob bei der Zuckerharnruhr glykogenhaltige Leberzellen häufiger sind als beim Nichtdiabetiker.

Es wurde danach gestrebt, zur Untersuchung nach Möglichkeit Fälle heranzuziehen, bei denen eine verhältnismäßig geringe therapeutische Beeinflussung vor dem Tode vorgenommen wurde. Wir mußten dafür andererseits in Kauf nehmen, daß diese, die nur kurze Zeit in klinischer Beobachtung standen, in bezug auf ihre Stoffwechselleage ungenau untersucht waren, glaubten aber dennoch ein solches Material deshalb vorziehen zu müssen, weil nur so ein reines Bild der tatsächlichen Verhältnisse gewonnen werden kann. Bei Personen, die in lang dauernder Beobachtung standen und die durch therapeutische und diätetische

Maßnahmen sich in einem gewissen Gleichgewicht ihrer Stoffwechselleage befanden, also im Harn keinen Zucker ausschieden oder auf eine bestimmte Ausscheidung eingestellt waren, ist anzunehmen, daß der Glykogengehalt der Leber nicht den für die diabetische Stoffwechselstörung charakteristischen Befund aufweist. Es ist naturgemäß außerordentlich schwer, im Zeitalter des *Insulins*, da doch gerade die schweren und komplizierten diabetischen Erkrankungen im Spital einer energischen Insulinbehandlung unterworfen werden, ein Material zu gewinnen, das völlig *unbeeinflußt von Insulin* geblieben ist. Es ist aber dennoch gelungen, 4 Fälle heranzuziehen, die nie unter Insulinbehandlung gestanden sind. Andere 14 Fälle waren in mehr oder weniger reichem Ausmaße durch Insulin therapeutisch beeinflußt. Darunter finden sich jedoch einige, die nur unzureichende Mengen und es vereinzelt bekamen. Diese sind also bei der Beurteilung der Frage der Beeinflussung durch Insulintherapie eher den nicht behandelten zuzuzählen, da das Insulin keine Dauerwirkung ausübt und kleinere Mengen bei einer schweren Stoffwechselstörung kaum ins Gewicht fallen können.

Auf die Frage der Insulinbehandlung mußten wir deshalb näher eingehen, da diese ja sicherlich einen wesentlichen Einfluß auf den Kohlenhydratgehalt der Leber ausübt, wenn auch bisher ihre Rolle in dieser Hinsicht noch nicht völlig geklärt ist. So nehmen die einen an, daß das zugeführte Insulin bei Mensch und Tier eine *Erhöhung* des Glykogengehaltes der Leber bewirke. Andere wiederum behaupten, daß beim gesunden Tier durch Insulin ein mächtiger *Abbau des Glykogens* erfolge und daß dieser nicht allein in hypoglykämischen Krämpfen begründet sei. Tierversuche über den Einfluß von Insulin, so von *Meyenburg, Edelmann und Schneider*, konnten ebenfalls nicht ganz eindeutig eine histologisch nachweisbare Veränderung des Glykogengehaltes der Leber feststellen. Bezuglich des *pankreasdiabetischen Tieres* scheint es jedoch festzustehen, daß die Zufuhr von Insulin eine *Zuckerassimilation* in der früher glykogenfreien Leber bewirke. Über den Einfluß des Insulin auf den Glykogengehalt der Leber beim menschlichen Diabetes bestehen Angaben von *Dick*, welche mit der histologischen Methode ihre Untersuchungen anstellt und die keinen einheitlichen Einfluß aus ihren Befunden entnehmen konnte.

Wenn somit ein sicherer Einfluß des Insulins auf den Glykogengehalt der Leber beim Menschen weder in assimilatorischer, noch in dissimilatorischer Hinsicht sicher erwiesen ist, so schien es uns doch wesentlich, die Art und Menge der Insulinzufuhr im einzelnen Falle zu erwähnen. Die sich darauf beziehenden Angaben, soweit sie uns bei Durchsicht der Krankengeschichten erreichbar waren, vermerken wir in der folgenden Tabelle. In mehreren Fällen fand sich neben dem Diabetes eine von diesem unabhängige, abzehrende Erkrankung, Carcinom oder Lebercirrhose oder eine in seinem Verlaufe auftretende Komplikation wie Sepsis.

Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber der von uns untersuchten Diabetiker zeigte Werte von 0,86—8,50%. Der niedrige Wert (0,86%) fand sich bei einem Kranken, der im diabetischen Koma starb, bei dem

Tabelle 2.

Nr.	Alter	Geschlecht	Stunden und Minuten zwischen Tod und Untersuchung	Klinische und anatomische Diagnose	Histologischer Befund der Leber	Histologischer Befund der Niere	Gesamt-KH-Gehalt der Leber	Gesamt-KH-Gehalt der Niere	Vorgeschichte und Krankheitsverlauf
15 54	♀	16	Coma diabeticum, Laennecscche Cirrhose, Pankreascirrhose	In vielen Pseudoacini die Capillaren im Zentrum erweitert, die Zellbalken verschwunden, stellenweise ausgedehnte Verfettung. In blasigen Zellen Glykogen. Kein Kernglykogen	Nicht untersucht	0,86	Bei Aufnahme am 3.3. 2,7 g Sach. im Harn. Aceton negativ. Blutzucker mächtern 163 mg-% am 8. und 12. 3. je zweimal 10 E. Insulin 13. 3. Sach.-Aceton + + 14. 3. Koma: Sach. 9,3 g, Aceton + + + 20 ccm Dextrose und 80 E. Insulin, darauf Blutzucker 153 mg-% 15. 3. Zweimal 50 E. Insulin und 30 ccm Dextrose. Sach. 1,39 g, 4 Stunden vor dem Tode nochmals 70 E. Insulin und 50 ccm Dextrose.	0,42	Seit einem Jahr zuckerkrank. Präkomas eingeleitet: 30. 4. Sach., Aceton +, Blutzucker 378 mg-%. Insulin. Weiterhin dreimal 15 E. Insulin täglich, dabei ungefähr 20 g Sach. Aceton -. Verfällt trotzdem ins Koma und stirbt am 15. 5. 6 und 2 Stunden a. m. je 20 E. Insulin.
33 35	♂	21	Coma diabeticum, Hirnödem, Pankreasatrophie. Diabetesnieren	Spärlich kleintropfige Verfettung. Zellen im allgemeinen glykogenreich. Vorwiegend zentral umschriebene Bezirke mit besonders reichlichen Plasmaglykogen. Vereinzelt Kernglykogen	Glomeruli blutreich. Glykogen im Epithel der Henleschen Schleifen sowie im Lumen, vereinzelt auch in Kernen	1,97	30. 4. Sach. 7,7 % Aceton +, Blutzucker 378 mg-%. Insulin. Weiterhin dreimal 15 E. Insulin täglich, dabei ungefähr 20 g Sach. Aceton -. Verfällt trotzdem ins Koma und stirbt am 15. 5. 6 und 2 Stunden a. m. je 20 E. Insulin.	0,42	Seit einem Jahr zuckerkrank. Präkomas eingeleitet: 30. 4. Sach., Aceton +, Blutzucker 378 mg-%. Insulin. Weiterhin dreimal 15 E. Insulin täglich, dabei ungefähr 20 g Sach. Aceton -. Verfällt trotzdem ins Koma und stirbt am 15. 5. 6 und 2 Stunden a. m. je 20 E. Insulin.
34 68	♀	23	Akute Pankreatitis mit Fettgewebsnekrose. Cholangitis. Glykosurie	Mäßige zentrale Verfettung. Reichlich, besonders am Lappchenrand, Glykogen in verfetteten und nicht verfetteten Zellen. Ganz vereinzelt Kernglykogen	Nicht untersucht	2,50	10. 5. Cholecystektomie und Pankreasgangspaltung. Vorher schon Sach. und Aceton + +. 11. 5. zweimal 250 ccm 20% Dextrose und 15 E. Insulin intravenös. 13. 5. Blutzucker 250 mg-%. 15. 5. Exitus im Koma.		

61	49	♀	16	Diabetes mellitus. Deubitus. Sepsis nach Unterarmphlegmone. Amputation 2 Wochen vor dem Tode	Fleckweise Verfettung. Mäßig reichlich oft in Ausschweemmung begriffenes Glykogen meist zentral; Kernglykogen	Arteriosklerose. Kein Glykogen. Kein Kernglykogen	1,24	0,44	Bei Aufnahme am 24.3. Blutzucker 244 mg-%. Täglich 20 bis 40 E. Insulin, vom 3.6. an täglich 40 E. Sacch. immer + + +. 5. 6. Tod.
72	58	♀	25	Pankreascarcinom auf den Magen übergreifend. Lebermetastasen. Glykosurie. Marasitus	Gallethromben und beginnende Nekrose, hauptsächlich in der Läppchenmitte. Vereinzelt Herde glykogenhaltiger Zellen, meist periportal. Kein Kernglykogen	Kein Glykogen. Kein Kernglykogen	2,51	0,39	Bei Aufnahme am 11.4. Blutzucker 240 mg-%. Sacch. 14 g Aceton -. Dauernd dreimal 6 bis 20 E. Insulin bei 40 g KH-Zufuhr, dabei Sacch. 0 bis Spuren. Aceton -. Vom 1. 6. bis zum Tod am 7. 6. kein Insulin. Seit mehreren Jahren Basedow-Symptome. Einen Tag vor dem Tode komatos eingeliefert. Sacch. und Aceton + +, Blutzucker 643 mg-%. Innerhalb von 8 Stunden 530 E. Insulin. Blutzucker 1 Stunde a. m. 560 mg-%. Tod 2½ Stunden nach der letzten Einspritzung.
101	30	♂	33	Coma diabeticum, Pankreasatrophie	Geringe periportale Fettinfiltration. Glykogen sehr reichlich, oft ausschweamt, besonders periportal, oft auch in und um Fettzellen. Kernglykogen in allen Läppchenzellen	Nicht untersucht	3,46		Ber Aufnahme am 23.4. 5 g Sacch. Aceton + +. Dauernd 15-50 E. Insulin täglich. In den letzten Tagen vor dem Tod bei zweimal 15 E. Insulin und 30 g KH-Zufuhr 1-3 g Harnzucker, Aceton -. 3. 7. Tod.
102	74	♀	28	Hochgradige Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Gangrän des linken Fußes. Lobu läarpneumonie. Diabetes mellitus leichter Grades	Parenchyomatose Degeneration. Spärlich Glykogen in allen Läppchenzellen. Sehr reichlich Kernglykogen, nicht nur am Läppchenrand	Nicht untersucht	1,19		Seit 4 Jahren zuckerkrank. Vom Aufnahmstag, 29.6., ständig 30 bis 50 E. Insulin täglich bei KH-Zufuhr von 60-70 g. Zuckerauscheidung bis 50 g. Aceton +. 2. 7. Blutzucker 280 mg-%. Extitus cardiacus.
107	74	♀	19	Diabetes mellitus. Gangrän einer Zeh. Diabetesnioren	Protoplasma stellenweise stark wabig. Glykogen nur an einzelnen Stellen, ganz besonders reichlich Kernglykogen an der Peripherie der Läppchen	In den Epithelen der Henleschen Schleifen Glykogen	1,57	0,76	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr.	Alter	Geschlecht	Stunden zwischen Tod und Untersuchung	Klinische und anatomoische Diagnose	Histologischer Befund der Leber	Histologischer Befund der Niere	Gesamt-KH-Gehalt der Leber	Gesamt-KH-Gehalt der Niere	Vorgeschichte und Krankheitsverlauf
125	52	♂	28	Coma diabeticum, Lipomatosis cordis destruens	Geringgradige Verfettung, sehr reichlich, oft ausgeschwemmtes Glykogen. Kein Kernglykogen	Nicht untersucht	3,09	0,38	Unbehandelt, sanitätspolizeilich obduziert.
146	57	♀	25	Diabetes mellitus. Sepsis nach Hohlhandphlegmone	Protoplasma stellenweise wabig. Glykogen nur in Spuren. Kein Kernglykogen, nur vereinzelt großblaßige Kerne	Parenchyomatose Degeneration. Kein Glykogen	1,26	0,38	Seit 3 Jahren zuckerkrank. 30.7. Operation wegen Karbunkel Sacch. 1,3-2,6%. Aceton +. 6. 7. 40 E. Insulin. 11. 7. Incision einer Hohlhandphlegmone, nachher zweimal 30 E. Insulin. 3. 7. Tod.
169	54	♂	23	Coma diabeticum, Pankreasatrophie, Lobulärpneumonie	Alle Leberzellen von sehr viel Glykogen erfüllt. Mäßiggradige periphere Verfettung mit Glykogenraum um Fettlücken. Kein Kernglykogen	Leichte Angiosklerose. Glykogen nachweisbar	8,50	0,79	Bei Aufnahme am 26. 10. 3,7% Harnzucker. Aceton +++. 27. 10. 96,6 g Harnzucker. 30. 10. Koma: Harnzucker 86 g, Aceton +++. Tod.
172	75	♀	6	Coma diabeticum	Hochgradige Steatose, reichlich Glykogen, besonders in den spärlichen, peripher gelegenen fettreichen Zellen. Glykogen auch oft um Fettvakuolen angeordnet. Periportal reichlich Kernglykogen, auch in Plasmaglykogen führenden Zellen	Aufsteigende Pyelonephritis. Glykogen in den Epithelien der Henleschen Schleifen und Tubuli kontorti, zwischen Glomerulusschlingen sowie auch in der Lichtung der Kanälchen, weiters in Eiterzellen	2,54	1,64	Bei Aufnahme am 21. 11. Sacch. +++, Aceton -. 22. 11. Sacch. 262 g, Aceton -. 23. 11. Koma. 25 Minuten a. m. 30 E. Insulin in Blutadern.

173	70	♂	14	Metastatischer Plattenepithelkrebs der Wirbelsäule mit Kompression des Rückenmarks. Empysem, Atherosklerose, Diabetes	Peripher reichlich Glykogen, im Zentrum spärlich. Manchorts Verfettungsherde mit Glykogen	Geringgradige Arteriosklerose. Glykogen im Epithel der Henleschen Schleifen.	4,22	0,48	7. 11. Aufnahme wegen kalten Abscesses unter Annahme einer Wirbelsäulertumore. Sacch. +. 14. 11. Incision, Besserung. Im Harn andauernd Zucker. Am 23. 11. Herztod. Nie Insulin.
175	66	♀	52	Brustdrüsenabszessierung und exulceriertem und vereiterndem Krebs. Diabetes mellitus	Zentrale Stauung, peripher reichlich Glykogen, ebenso viel Kernglykogen; dieses Epithelender-Henleschenen Schleifen oft in Plasmaglykogen führenden Zellen	Beinträchtliche Angiosklerose. In den Epithelender-Henleschenen Schleifen reichlich Glykogen, ebenso im Lumen	2,84	0,98	10. 11. Operation. 11. 11. Sacch. +, dreimal 15 E. Insulin und 100 ccm 15% Dextroselösung. 14. 11. bei dreimal 20 E. Insulin Sacch. und Aceton -. Vom 15. bis 21. 11. 5-20 E. Insulin täglich sowie Dextrose intravenös. 24. 11. Herztod.
177	63	♀	6		Hirnblutung mit Kammereinbruch. Diabetes mellitus. Diabetesmieren	Peripher Steatose, mäßig reichlich Glykogen. Kein Kernglykogen	1,96	0,66	Starbend eingeliefert. Aceton und Sacch. +. 12 stündige Beobachtung. Im ganzen, zuletzt, 6 Stunden a. m. 60 E. Insulin unter die Haut und 20 E. in Blutbadem, danach 60 ccm 10% Dextroselösung intravenös, 4 Stunden a. m. Sacch. in Spuren, Aceton +.

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr.	Alter	Geschlecht	Klinische und anatomische Diagnose	Histologischer Befund der Leber	Histologischer Befund der Niere	Gesamt-KH-Gehalt der Leber	Gesamt-KH-Gehalt der Niere	Vorgeschichte und Krankheitsverlauf	
178	58	♂	42	Coma diabetorum, Diabetesnieren	Sehr reichlich in allen Läppchenzellen mit ausgedehnter Ausschwemmung. Starke Ver- saum von Fetttröpfchen. Reichlich Kernglykogen auch in glykogenführenden Zellen	Reichlich Glykogen in den Epithelien der Henleschen Schleifen und deren Lumen. Vereinzelt Kernglykogen	4,79	0,73	Unbehandelt, sanitätspolizeilich obduziert.
180	59	♂	29	Diabetes mellitus. Chronische Lungentuberkulose. Pankreasatrophie. Diabetesnieren	Geringgradige Stauung in der Läppchenmitte. Alle Zellen einheitlich von besonders reichlichem Glykogen erfüllt. Ausschwemmungsscheinungen deutlich. Am Läppchenrand reichlich Kernglykogen in glykogenhaltigen Zellen	Sehr reichlich Glykogen in den Epithelien der Henleschen Schleifen und im Lumen, stellenweise auch ins Zwischengewebe ausgeschwemmt	3,36	0,65	Seit 2 Jahren zuckerkrank. Ein-tägige Beobachtung im Spital. Bei Aufnahme Blutzucker 387 mg. ^{0/10} Sacch. und Aceton ++. Im ganzen 190 E. Insulin, dazu Traubenzucker per os, im Klyisma und in Blutadern.
182	70	♂	16	Pneumonie. Diabetes mellitus. Prostataobsc. Blutendes Duodenalgeschwür. Diabetesnieren	Peripher reichlich Glykogen, daneben sehr viele Glykogenkerne, oft in glykogenführenden Zellen, in den zentralen Teilen vereinzelt Glykogenkerne in plasmaglykogenfreien Zellen	Glykogen in den Epithelien der Henleschen Schleifen	3,20	0,71	11.12. Aufnahme wegen Strikturitis urethrae. 12. 12. 2,6% Sacch. Aceton —. Vor dem Tode 50 E. Insulin.

aber gleichzeitig die Leber im Sinne einer *Laennecschen Cirrhose* verändert war. Hier wurde in ausgiebiger Weise bis zum Tode Insulin und Traubenzucker in Blutadern zugeführt. Daß der Wert hier so niedrig ist, dürfte wohl mit der starken Verminderung des spezifischen Parenchyms zusammenhängen. Unter den anderen Fällen, bei denen der Diabetes durch eine nebenherlaufende oder in seinem Gefolge auftretende Erkrankung verwickelt erschien, zeigten zwei, bei denen gleichzeitig eine Sepsis bestand, Nr. 61 und 146, nur einen Gehalt von 1,24 bzw. 1,26%. Der eine von ihnen, Nr. 61, stand dabei durch lange Zeit unter dauernder Insulinwirkung, während der andere, der zwei Tage nach Öffnung einer Hohlhandphlegmone septisch zugrunde ging, in dieser Zeit nur wenig Insulin bekommen hatte. Dennoch findet sich in beiden Fällen kein Unterschied. Ein niedriger Wert bei der Sepsis stimmt mit der schon früher erwähnten Beobachtung *Hellys* überein. Im Gegensatz zu diesen verhältnismäßig niedrigen Werten konnte in einer Reihe anderer Fälle wo neben dem Diabetes eine andere Erkrankung bestand, *ein wesentlich höherer Gehalt* festgestellt werden. Wir wollen besonders auf die drei Fälle von Carcinom hinweisen, wo 4,22, 2,51 und 2,84% gefunden wurden. Bei allen diesen dreien erfolgte der Tod nicht im Koma. Der eine bekam niemals Insulin, ein anderer, bei dem sich ein Pankreascarcinom mit einem mäßigen Diabetes fand, nicht in der letzten Woche vor dem Tode. Hier war auch im Harn kein Zucker oder höchstens Spuren. Der Tod erfolgte unter zunehmender Krebskachexie. In einem dritten Fall von geschwürig zerfallenen Brustdrüsengeschwüren trat der Tod unter den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz ein. Diese Fälle erscheinen deshalb besonders bemerkenswert, weil sie zeigen, daß *trotz hochgradiger Kachexie, wo bei sonst gleichen Erkrankungen bedeutend niedrigere Werte gefunden werden, diese bei einem gleichzeitig bestehenden Diabetes um ein mehrfaches höher sind*. Bei zwei 74jährigen Personen mit allgemeiner hochgradiger Atherosklerose bestand gleichzeitig ein erst im hohen Alter aufgetretener Diabetes. Der eine von ihnen, Nr. 102, schied bei einer Behandlung mit zweimal 15 Einheiten Insulin täglich bis zum Schluß nur 1—3 g Zucker und kein Aceton aus. Es bestand hier zugleich eine Gangrän des linken Fußes mit Fieber. Der Tod erfolgte, wie auch in einem anderen Fall, nicht im diabetischen Koma. Beide Male fand sich nur ein Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,19 und 1,57%. Es handelt sich hier wohl um eine leichtere Form der Zuckerharnruhr, die als Alterserscheinung in der Arteriosklerose begründet ist. Bei einer akuten Pankreatitis mit weitgehender Zerstörung des Gewebes der Bauchspeicheldrüse, bei der 5 Tage vor dem Tod eine Cholecystektomie und Spaltung der Pankreaskapsel vorgenommen wurde und wo die Kranke auch nach der Operation Insulin und Dextrose in Blutadern erhielt, aber trotzdem ins Koma verfiel und starb, fand sich ein Wert von 2,50%. Von dem Bestehen einer Zuckerharnruhr vor der akuten Erkrankung

war nichts bekannt geworden. Obwohl dieser Fall als akute Pankreasinsuffizienz aus der Reihe der übrigen herausfällt, zeigt er, was den Glykogengehalt der Leber betrifft, doch kein unterschiedliches Verhalten. In den anderen, jetzt nicht erwähnten Fällen fanden wir Werte von annähernd 2—8,50%. Hierher gehören auch die drei weiteren Fälle, von denen wir mit Sicherheit wissen, daß sie nicht unter Insulinbehandlung gestanden sind. Es sind dies Nr. 125, 169 und 178, bei denen einheitlich höhere Werte erhoben werden konnten. *Wenn wir diese Werte mit den bisher gefundenen vergleichen, so können wir feststellen, daß sie bei weitem über denen liegen, wie wir sie sonst bei den an abzehrenden Erkrankungen Verstorbenen finden und denen gleichkommen, wie wir sie bei den akut Verstorbenen antrafen, obwohl auch hier schwere, abzehrende Erkrankungen vorlagen. Es besteht also beim Diabetes sicherlich keine Verminderung des Gesamtkohlenhydratgehaltes in der Leber.* Berücksichtigt man, daß es sich ja um einen chronischen Krankheitszustand handelt, vergleicht man ihn also mit anderen abzehrenden Erkrankungen, so wäre er, an diesen gemessen, wesentlich erhöht. 7 der untersuchten Diabetiker, abgesehen von der Laennecschen Cirrhose, starben *unter den klinischen Erscheinungen* eines Komas. Die Werte sind hier durchaus hohe, 2,50—8,50%, lediglich in einem etwas niedriger 1,97%.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, Beziehungen zur *Insulinbehandlung* zu suchen. Wir finden nun zunächst bei drei im Koma Verstorbenen *hohe Werte, ohne daß sie jemals Insulin bekommen hätten*. Zwei davon starben überhaupt ohne jede ärztliche Behandlung und wurden sanitätspolizeilich obduziert. Als dritter schließt sich an der *Fall 169 mit dem höchsten von uns gefundenen Wert mit 8,50% Gesamtkohlenhydratgehalt*. Dem steht gegenüber z. B. der Fall Nr. 101, bei dem in den letzten 12 Stunden vor dem Tode insgesamt 530 Einheiten Insulin zugeführt wurden. Trotzdem zeigt er dieselbe Größenordnung. In einem anderen Fall, Nr. 33, — Tod ebenfalls im Koma — wurde, wenn auch nicht so reichlich, doch bis zum Schluß Insulin gegeben, hier fand sich 1,97%. Unter den Fällen, in denen der Tod nicht im Koma eintrat, waren solche, die *trotz dauernder Insulinbehandlung* verhältnismäßig niedrige Werte hatten, z. B. Nr. 61 und 107, andererseits zeigte 173, der nie Insulin bekam, einen Gesamtkohlenhydratwert von 4,22%. Wir konnten auch nicht dort, wo unmittelbar vor dem Tode größere Mengen gegeben wurden, wie dies außer bei 101 auch bei 177 und 180 der Fall war, dadurch eine wesentliche Beeinflussung des Wertes nach irgendeiner Richtung feststellen. Auch die anderen Fälle, die oft nur wenig, oder einige Zeit vor dem Tode gar kein Insulin bekamen, zeigen nichts Kennzeichnendes.

Auf einen sicheren Zusammenhang zwischen dem im Harn ausgeschiedenen Zucker und dem Gesamtkohlenhydratgehalt in der Leber zu schließen, war uns nicht möglich, wenn auch in Fall 169 mit dem höchsten Wert auch im Harn sehr viel Zucker und Aceton zu finden war und auch sonst bei großen Mengen in der Leber, im Harn immer Zucker ausgeschieden wurde. Doch finden wir auch bei

solchen mit niedrigen Gesamtkohlenhydratwerten höhere Zuckerausscheidung. Eine Mengenbestimmung fehlte uns allerdings in vielen Fällen, was in der bereits erwähnten Art des Materials begründet ist. Auch dort, wo neben Insulin Dextrose zugeführt wurde, zeigte sich nichts Charakteristisches. Wir wollen noch bemerken, daß alle von uns untersuchten Diabetiker bis auf Nr. 101 über 50 Jahre alt waren, dieser eine 30 Jahre.

Im *histologischen Bild* konnte in allen Fällen Glykogen nachgewiesen werden (sämtliche Stücke wurden in absoluten Alkohol fixiert). Seine Menge war wohl nicht von der Höhe, wie man sie bei nichtdiabetischen Fällen bei dem entsprechenden Wert erwarten könnte, sie war vielmehr oft beträchtlich geringer. Nur im Fall Nr. 101, 169, 178 und 180 fand sich eine völlige Übereinstimmung, indem hier diffus sehr reichlich Glykogen nachgewiesen werden konnte und auch ein chemischer Wert von 3,46, 8,50, 4,79 und 3,36% gefunden wurde. Es war in jeder Leberzelle und immer sehr reichlich Glykogen abgelagert, manchmal lag es auch ausgeschwemmt im Gewebe, oft um Fettvakuolen. Als lehrreiches Beispiel einer hochgradigen Glykogenablagerung mit reichlich Glykogen in jeder Zelle des Läppchens bei einem Fall von Coma diabeticum sei Nr. 169 (nicht insulinbehandelt) mit einem Gehalt von 8,50% abgebildet (Abb. 4). Bei Nr. 61 war histologisch verhältnismäßig viel mehr Glykogen, als nach dem Kohlenhydratgehalt zu erwarten gewesen wäre. Bei Fall Nr. 72 gerade umgekehrt. In allen übrigen war wohl eine an nähernde Parallelität zwischen den chemischen Werten und histologischen Befunden zu beobachten, nur war das gegenseitige Verhältnis gegenüber den sonstigen Fällen derart verschoben, daß einem bestimmten chemischen Wert ein wesentlich niedriger einzuschätzender histologischer Befund entsprach. Die Tatsache jedoch, daß eine gewisse Übereinstimmung doch einheitlich zu erheben ist, ist deswegen hervorzuheben, weil sie dafür spricht, daß die chemisch gefundene Menge doch einem vorher vorhandenen Glykogen gleichzustellen ist, daß jedoch nur ein verhältnismäßig geringer Teil der histologischen Untersuchung zugänglich war. *Damit ergibt sich gleichzeitig, daß ebenso wie in bezug zum chemischen Gehalt sich auch histologisch viel mehr Glykogen bei den im Koma Verstorbenen fand.* Ebenso liegt auch im *histologischen Bild* keine deutliche Vermehrung nach Insulinzufuhr vor, da z. B. Nr. 125 und 169 sehr reichlich bestpositive Stoffe zeigten, ohne daß Insulin gegeben wurde, während umgekehrt bei Nr. 107 und 102 bei ausgiebiger Insulinzufuhr nur verhältnismäßig wenig gefunden wurde. In den vier erwähnten Fällen mit hohen Werten fand sich eine diffuse Anordnung des Glykogens. In zwei Fällen mit 1,24 bzw. 1,97% war eine vorwiegend zentrale Lage rung, viermal fand sich eine interlobuläre Anordnung. Ausschwemmungserscheinungen in Gewebsspalten und Gefäßen fanden sich in 8 Fällen und zwar meist bei solchen mit verhältnismäßig hohen Werten. Kernglykogen war in 11 Fällen, dabei zweimal in Spuren, anzutreffen. Wenn wir Fall 15, eine *Laennecsche Cirrhose*, abziehen, fehlte es somit in

6 Fällen. Eine Beziehung des Kernglykogens zur Gesamtkohlenhydratmenge konnte nicht aufgedeckt werden. Wichtig ist, daß im Fall 169 mit dem Wert von 8,5% Kernglykogen fehlte. In Nr. 180 und 182 mit Werten von 3,36 und 3,20% war es an der Peripherie auch in glycogenhaltigen Zellen anzutreffen. In Nr. 101 war es diffus über das

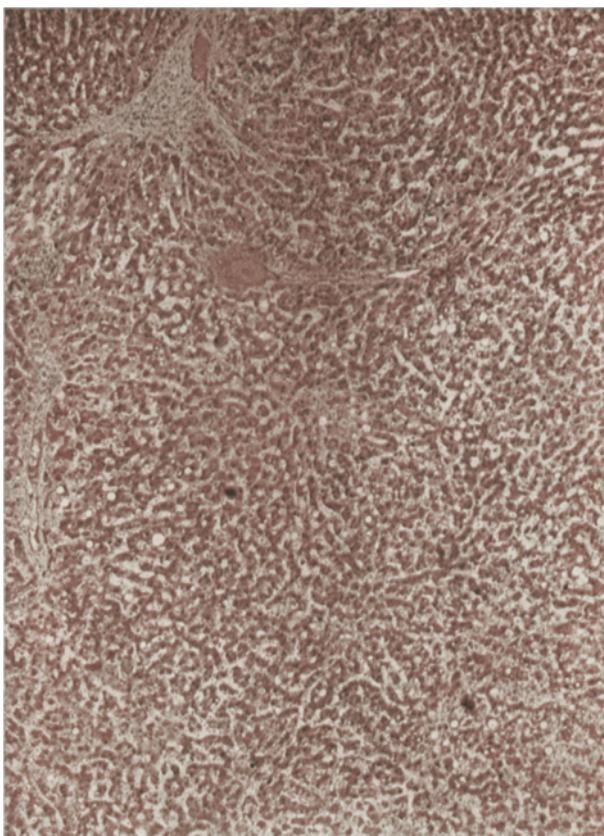


Abb. 4. Coma diabeticum (Nr. 169). Reichliche totale Glykogenablagerung.
Gesamtkohlenhydrate: 8,50%.

Läppchen verteilt. Nach der Meinung von *Askanazy* und *Huebschmann* ist gerade für den Diabetes ein reichlicher Gehalt an Kernglykogen charakteristisch, welche Anschauung auch *Rößle* bestätigen konnte. *Klestadt* konnte in allen 9 untersuchten Diabetesfällen Kernglykogen in der Leber nachweisen; in 28 Vergleichsfällen 15mal. *Rosenberg*, der ebenfalls eine größere Anzahl von Diabetikern untersuchte, konnte jedoch bei ihnen keinen höheren Prozentsatz an positiven Fällen finden wie

bei den sonstigen Erkrankungen und macht daher andere Ursachen, eventuell Stauung verantwortlich. Unsere Befunde sprechen somit auch dafür, daß wohl bei diabetischer Erkrankung häufiger Kerglykogen anzutreffen ist als sonst, von einem regelmäßigen Vorkommen jedoch nicht gesprochen werden kann.

In 12 Fällen fand sich eine Verfettung der Epithelien, einmal eine trübe Schwellung. Hier war chemisch der niedrigste Wert. Im Falle 172 mit einem chemischen Wert von 2,54% war eine schwere Steatose zu sehen, eine ausgedehnte Verfettung auch bei Nr. 178, wo der Gesamtkohlenhydratgehalt 4,79% beträgt. In den anderen 10 Fällen war die Fettinfiltration mäßig und meist peripher. Was ihr Verhältnis zu der Höhe der chemischen Werte anlangt, so fand sie sich außer bei den zwei septischen Fällen mit niedrigen Werten sonst eher bei denen mit verhältnismäßig hohem Gesamtkohlenhydratgehalt. Glykogen in fetthaltigen Zellen wurde 6mal vorgefunden, darunter in den Fällen mit den höchsten Werten.

Wenn wir somit die gesamten vorliegenden Ergebnisse überblicken, so drängt sich der Eindruck auf, daß in den Fällen, wo entweder ein *Coma diabeticum* oder ein *Diabetes* vorlag, der als Nebenbefund einer interkurrenten, zum Tode führenden Krankheit anzutreffen war, die gefundenen Werte an Gesamtkohlenhydratgehalt weitaus höher sind als die sonst erhobenen, wenn man die nach einer länger dauernden Krankheit verstorbenen Personen mit einer anatomisch nicht oder nur wenig veränderten Leber als Vergleich nimmt. Zieht man jedoch dazu die Ergebnisse heran, die man bei akut verstorbenen Personen mit anatomisch unveränderter Leber antrifft, so finden wir hier wie dort annähernd die gleichen Werte, wenn auch einzelne der Diabetiker noch weit über diese hinausgehen. Von vornherein war es näherliegend, die Diabetiker mit der ersten Gruppe zu vergleichen, da ja auch bei der Zuckerharnruhr an und für sich der Tod meist nach einer länger dauernden Agone und vorangehendem Kräfleverfall eintritt. Anderseits findet sich auch bei dem Teil des Materials, wo zwar ein *Diabetes mellitus* bestand, der Tod jedoch im Gefolge einer anderen, nebenher bestehenden abzehrenden Erkrankung eintrat, gleichfalls ein hoher Gesamtkohlenhydratgehalt.

Zieht man nun die histologischen Ergebnisse in Betracht, so finden wir auch hier fast regelmäßig einen beträchtlichen Gehalt an best-positiven Stoffen, der wohl, wie schon oben erwähnt, im allgemeinen geringer ist, als nach den chemischen Befunden zu erwarten wäre, der aber sehr wohl in seiner Höhe, wenn auch auf einer etwas niederen Stufe mit diesen parallel geht. Aus dem Gesagten geht somit hervor, daß hier sicherlich ein nicht unbeträchtlicher Gehalt an Gesamtkohlenhydraten vorliegt, die wohl als Glykogen zu werten sind. Trachtet man, den somit sich ergebenden Schluß, daß in der Leber des Diabetikers das Glykogen sicherlich nicht vermindert, wahrscheinlich aber gegenüber der Norm als erhöht zu betrachten ist, mit den bisher im Schrifttum vorliegenden Angaben in Einklang zu bringen, so wäre zuallererst die Tatsache zu erörtern, ob vielleicht eine etwaige *Insulinbehandlung* für diesen

Glykogengehalt verantwortlich sei. Dieser Einwand erscheint von vornherein möglich, da aus der Literatur die Tatsache feststeht, daß *Insulin beim pankreasdiabetischen Hunde eine beträchtliche Glykogenanreicherung in der Leber herbeiführt*. Was nun unser Material betrifft, so finden sich in ihm vier Fälle, die sicherlich *insulinfrei* waren, sowie eine Reihe anderer, wo die Insulinzufuhr nur eine verhältnismäßig geringe war. Bei allen diesen fanden sich ebenso wie bei den ausgiebig behandelten, *hohe Werte*. Eine Erhöhung des Gesamtkohlenhydratwertes durch Insulin ist jedenfalls aus diesen Befunden nicht festzustellen. Auffällig ist eher, daß gerade die unbehandelten Fälle die höchsten Werte zeigen, was zwar bloß ein Zufall sein kann. Daran anknüpfend sei erwähnt, daß auch kein Einfluß einer gleichzeitigen Dextrosezufuhr festgestellt werden konnte.

Schließlich sei hier noch hervorgehoben, daß Herr Professor *Maresch*, wie er uns mündlich mitteilte, in den Jahren 1910—1923, zu einer Zeit also, wo eine Insulinbehandlung überhaupt noch nicht möglich war, Gelegenheit hatte, eine besonders große Anzahl von Diabetikern, die zum großen Teil im Koma verstorben waren, zu sezieren, und das meistens schon ganz kurze Zeit nach dem Tode. *Er ließ in nahezu allen Fällen den Glykogengehalt histologisch untersuchen und konnte fast immer sehr reichlich Glykogen nachweisen*. Somit ist wohl das Insulin für die Höhe der Werte nicht verantwortlich zu machen.

Bezüglich des Widerspruches gegenüber dem Verhalten des pankreasdiabetischen Hundes wäre hervorzuheben, daß es sich beim menschlichen Diabetes, ja selbst bei den in schwerem Koma verstorbenen Fällen, niemals um eine derartige akute Erkrankung handelt, wie sie einer vollständigen Pankreasentfernung entspricht und der Tierversuch somit hier nicht als Analogie in Betracht kommt. Eher könnten die Versuche am Sandmayerhund als Vergleich herangezogen werden, bei dem ein Teil der Bauchspeicheldrüse entfernt wird und wo erst meist nach geraumer Zeit die diabetischen Stoffwechselstörungen auftreten. Bei diesen Hunden wurde, so unter anderem in letzter Zeit von *Langfeldt*, Glykogen in der Leber gefunden. In gleicher Weise hat auch *Gelmuyden* die Beziehungen des menschlichen Diabetes zum Tierversuch gedeutet. Was nun den Widerspruch mit den histologischen Untersuchungen anderer beim Menschen betrifft, die beim Diabetes den Glykogengehalt herabgesetzt finden, sowie die Nichtübereinstimmung zwischen den Höhen des histologischen und des chemischen Wertes unserer Untersuchungen, so könnten als Erklärung Angaben von *Lesser* herangezogen werden, der bei Durchströmungsversuchen an der isolierten Froschleber nachweisen konnte, daß bei einem p_H von 6,45 der Glykogenabbau doppelt so stark sei als bei p_H von 7,08. Zu diesem Ergebnisse, daß Ansäuerung eine beträchtliche Vermehrung der Diastasewirkung hervorbringe, war vorher auch schon *H. Elias* gelangt und kommt

auch *E. Langfeldt. Pflüger* hat übrigens bereits vermutet, daß die dia-statischen Fermente in der Diabetikerleber besonders stark wirksam seien. Es könnte so der Widerspruch geklärt werden, daß sich verhältnismäßig höhere Gesamtkohlenhydratwerte finden, da diese dem prä-existenten Glykogen entsprechen könnten, während bei einer histologischen Untersuchung, die erst geraume Zeit nach dem Tod vorgenommen wird, oder eventuell bei einer direkten chemischen Bestimmung das Glykogen bereits längst zu einem Großteil in niedrige Kohlenhydrate umgewandelt ist. Diese Annahme stünde auch mit dem Umstand in Übereinstimmung, daß beim Diabetes mellitus nach *Askanazy* und *Huebschmann* besonders reichlich Kernglykogen anzutreffen ist, während sie einen besonderen Plasmaglykogenreichtum nicht feststellen konnten. Es könnte das eben in der bekannten höheren Widerstandskraft des Kernglykogens gegenüber der Diastase seine Erklärung finden. Auf den Gehalt der Leber an Blutzucker diese Erhöhung zurückzuführen, schließt sich wohl von selbst aus, da es sich ja hier um eine ganz andere Größenordnung handelt.

Die Tatsache eines vermehrten Kohlenhydrat- oder Glykogengehaltes an und für sich zu erklären, steht nicht im Bereiche unserer Möglichkeit, da es sich ja hier um die Frage der Entstehung der diabetischen Stoffwechselstörung überhaupt dreht und dadurch die alte Streitfrage aufgeworfen wird, ob es sich um eine Störung der Verbrennung oder um eine gesteigerte Kohlenhydratbildung handelt. Es kann aber nicht in den Kreis von Untersuchungen, die an Leichenlebern vorgenommen werden, fallen, diese Frage zu klären. Dennoch könnten unter anderen folgende Möglichkeiten erwogen werden. Entweder wäre daran zu denken, daß der Diabetiker während des Todeskampfes weniger Glykogen abbaue. In diesem Falle wäre vor der Agone die Leber nicht glykogenreicher als sonst. Erst das Sterben würde diesen Unterschied herbeiführen. Oder es wäre an das Vorhandensein beträchtlicher Mengen komplexer Kohlenhydrate, die vielleicht gerade beim Diabetiker vorkommen, eventuell auch anderer Stoffe zu denken, die nicht Glykogen sind, jedoch die Indolreaktion geben. Die histologischen Befunde könnten diese Ansicht wohl nicht unterstützen.

G. Endokrine Störungen.

Im Anschlusse an die eben beschriebenen Fälle von Diabetes mellitus seien aus unserem Material alle diejenigen zusammengestellt, bei denen es sich um eine Störung der inneren Sekretion handelte, die entweder die Todesursache bildete oder als Nebenbefund bei der Sektion vorgefunden wurde. Es sind dies vorerst 4 Fälle von *Morbus Basedow*. Bei dem einen handelte es sich um eine basedowifizierte Struma mit einer Grundumsatz erhöhung von 69%; der Patient ging kachektisch zugrunde. Der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber betrug 0,51%.

In zwei Fällen von Basedowstrumen erfolgte der Tod rasch nach einer Strumektomie und zwar einen, bzw. zwei Tage nach der Operation. Beide Male deckte die Obduktion einen sog. Status thymicolymphaticus auf. Es fand sich in dem einen rasch nach der Operation verstorbenen chemisch 0,29% Gesamtkohlenhydrat und histologisch kein Glykogen, während sich in dem zweiten bei mäßig reichlichem Plasmaglykogen und spärlichem Kernglykogen 1,02% Kohlenhydrat zeigte. Schließlich sei noch ein Fall von Basedow erwähnt, wo bei Bestehen einer Herzinsuffizienz der Tod durch Embolie der Lungenschlagader erfolgte, also akuter Tod. Hier fand sich histologisch mäßig reichlich Kernglykogen und 0,52% Gesamtkohlenhydrat, jedoch kein Plasmaglykogen. Bei Berücksichtigung dieses wohl verhältnismäßig kleinen Materials drängt sich immerhin der Eindruck auf, als ob in diesen Fällen von Hyperthyreoidismus der Glykogengehalt ein sehr geringer ist, besonders wenn man den Umstand berücksichtigt, daß es sich in drei Fällen um einen ziemlich rasch einsetzenden Tod ohne Todeskampf handelte. Der Fall mit dem etwas höheren Wert befand sich schon zwei Tage nach der Operation, so daß man hier bereits an ein Nachlassen des Hyperthyreoidismus denken könnte.

Mit diesem eben erwähnten Befund eines niedrigen Glykogengehaltes der Leber bei Morbus Basedow stehen auch im Schrifttum niedergelegte Ergebnisse aus *Tierversuchen* im Einklang. So konnte unter anderen Fukui im Fürthschen Laboratorium bei Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten eine starke Herabsetzung des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Leber finden und verwendete diese regelmäßige Wirkung als Methode zur Auswertung von Schilddrüsenpräparaten. Ebenso konnten Cramer und Krause nach Verfütterung von frischer Schilddrüsensubstanz bei Ratten und Katzen nur mehr Spuren von Glykogen in der Leber nachweisen.

Außerdem seien noch die anderen uns zugänglichen Fälle von endokrinen Störungen erwähnt, wenn es sich auch um Einzelfälle handelt, aus denen sich wohl keine allgemeinen Schlüsse ziehen lassen. Ein eosinophiles Adenom der Hypophyse, bei dem klinisch die Zeichen eines Diabetes mellitus bestanden, zeigt bei besonders reichlichem Kernglykogen und mäßigem Plasmaglykogen einen Wert von 1,27%. Ein Diabetes insipidus bei reichlichem Plasmaglykogen einen Gesamtkohlenhydratgehalt von 2,92% und endlich fand sich bei einer chronischen Tuberkulose beider Nebennieren bei vereinzeltem Plasmaglykogen 0,43% Gesamtkohlenhydrat (s. hingegen die oben erwähnte Cirrhose S. 835).

Tierversuche, die O. Schwarz an Ratten, denen beide Nebennieren entfernt wurden, anstellte, ergaben einen nahezu vollständigen Schwund des Glykogens. Bei gleichzeitiger Verfütterung mit Traubenzucker konnte jedoch trotzdem eine beträchtliche Anreicherung von Glykogen in der Leber erzielt werden. Ähnliche Befunde zeigten Versuche von Shigenobu Kuriyama. Artundo beobachtete bei nebennierenlosen Ratten in den ersten 8 Tagen ein Absinken, nach 2 Wochen einen Anstieg des Glykogengehaltes über die Norm und 5 Wochen nach Entfernung der Nebennieren normale Werte.

Zum Schluß seien noch zwei Fälle kurz angeführt, deren Leber infolge einer besonderen anatomischen Beschaffenheit vollkommen aus dem Rahmen der bisherigen Erörterungen herausfällt. Eine *lymphatische Leukämie* mit typischem makroskopischen und histologischen Befund zeigte vereinzelt Kernglykogen, kein Plasmaglykogen und 0,28% Gesamtkohlenhydrat.

Eine allgemeine *Amyloidose* bei einer *Tabes dorsalis* zeigte in der Leber das typische Bild der intermediären Ablagerung des Amyloids. Es fanden sich histologisch vereinzelte glykogenhaltige Zellen und 0,53% Gesamtkohlenhydrat.

H. Untersuchungen verschiedener Stellen derselben Leber.

Wir wollen nun dazu übergehen, eine Reihe von Untersuchungen zu besprechen, bei denen in Stückchen aus verschiedenen Teilen der Leber Bestimmungen vorgenommen wurden und zwar geschah es teils aus dem Grund, weil verschiedene Teile ein anderes anatomisches Bild boten, in anderen Fällen jedoch in einer anatomisch einheitlich gebauten Leber aus Gründen methodischer Untersuchung. Nahezu alle hier beschriebenen Fälle wurden bereits in dem oben mitgeteilten besprochen.

a) Verschiedene Stellen einer Leber.

Um festzustellen, ob eine Abhängigkeit des Gesamtkohlenhydratwertes von der Stelle bestehe, von der das untersuchte Leberstück stammt, wurde in 7 Fällen aus rechten und linken Leberlappen Organstückchen entnommen und untersucht. Es befindet sich unter ihnen auch je ein Fall von *Cirrhose* und *Coma diabeticum*.

Tabelle 3.

Rechter Lappen	Linker Lappen	
0,52	0,60	
0,39	0,42	
0,79	0,86	
1,86	1,94	
1,10	1,03	
0,38	0,40	<i>Cirrhose</i>
1,89	2,04	<i>Coma diabeticum</i>

In allen diesen Fällen zeigt sich, wie aus der angeführten Tabelle hervorgeht, daß ein *wesentlicher Unterschied im Kohlenhydratgehalt des rechten und linken Leberlappens nicht besteht*, vielmehr scheint die Verteilung auch unter pathologischen Verhältnissen im allgemeinen regelmäßig zu sein. Die Unterschiede überschreiten kaum die Fehlergrenze der Methode, wenn sie auch im Prozentgehalt etwas höher erscheinen

mögen. Diese Befunde stehen auch im Einklang mit den Ergebnissen früherer Untersucher bezüglich der Glykogenverteilung in der Tierleber. So konnte unter anderem *Küllz*, desgleichen *Grube* annähernde Übereinstimmung feststellen, wobei dieser niemals größere Unterschiede als 5% fand.

b) Abhängigkeit von der Zeit.

Burghard und *Paffrath* beschreiben, wie bereits erwähnt, daß bis zu einer gewissen Grenze, zum Unterschied von Glykogen, der Kohlenhydratwert unabhängig ist von der Zeit, die zwischen dem Tod und der chemischen Untersuchung verstreicht. Wir haben in 3 Fällen orientierende Untersuchungen darüber angestellt und konnten nach diesen ihre Befunde vollkommen bestätigen. Es wurde nämlich die erste Untersuchung wie gewöhnlich nach der Sektion angesetzt und zwar in diesen Fällen 17 bzw. 18 Stunden nach dem Tode. Gleichzeitig wurden aber zwei große Stücke des Organs entnommen und das eine bei Zimmertemperatur, das andere im Eisschrank, das ist im Mittel bei einer Temperatur von etwa 4° C, 24 Stunden stehen gelassen. Aus diesen großen Stücken wurde nach dieser Zeit wieder je 1 g zur Untersuchung entnommen. Nachfolgende Tabelle zeigt, daß zwischen den einzelnen Werten kein wesentlicher Unterschied besteht. *Daraus ergibt sich, daß bis zu einer Zeit von 41 Stunden nach dem Tode ein bedeutendes Absinken des Wertes nicht eintritt* und daß auch die Temperatur dabei keine Rolle spielt. Es besteht kein Grund anzunehmen, daß diese Verhältnisse in der Leiche andere sind als am herausgenommenen Organ. Bei unseren Untersuchungen wurde diese Zeit nur in Ausnahmsfällen überschritten, nämlich bei dem sanitätspolizeilichen Material. Doch bietet gerade dieses unsere höchsten Werte.

Tabelle 4.

Zeit der Untersuchung nach dem Tode		Weitere 24 Stunden später	
Stunden	Wert	bei Zimmertemperatur	im Eisschrank
18	0,83	0,84	0,90
17	1,07	1,08	1,16
17	0,37	0,33	0,35

c) Fleckförmige Verfettung.

Dreimal, wo sich in der sonst pathologisch nicht schwer veränderten Leber fleckweise subcapsuläre Verfettungen des Parenchyms fanden, suchten wir durch makroskopische Präparation diese Teile zu isolieren und machten getrennte chemische Bestimmungen.

Ein Vergleich der Werte dieser verfetteten Anteile gegen die unveränderten ergab annähernde Übereinstimmung. Jedenfalls läßt sich nicht sagen, daß diese makroskopisch so gut sichtbaren verfetteten Teile,

Tabelle 5.

Diagnose	Unverändert	Verfettet
Brustdrüsengeschwulst	0,44	0,60
Lobulärpneumonie	0,65	0,44
Glomerulonephritis, Urämie	1,30	1,31

die allerdings histologisch sich gegenüber dem sonstigen Leberparenchym auch mit Fettfärbung nur wenig unterscheiden, chemisch in bezug auf ihren Gesamtkohlenhydratwert von diesem stark abweichen.

d) Regenerate.

In zwei Fällen, einer alten Stauung und einer *Laennec'schen* Cirrhose, in denen große, durch Präparation aus dem übrigen Gewebe ausschälbare Regenerate sichtbar waren, wurden in diesen im Vergleich mit dem übrigen Gewebe die Gesamtkohlenhydrate bestimmt.

Tabelle 6.

Diagnose	Lebergewebe	Regenerate
Stauung	0,98	0,96
Cirrhose	0,45	0,76

Bei der Stauung ergab sich eine völlige Übereinstimmung, während bei der Cirrhose die Regenerate etwas mehr Kohlenhydrate enthielten.

e) *Zahnsche* Infarkte.

In 4 Fällen wurde das Gewebe aus dem Bereich der sog. *Zahnschen* Infarkte mit der übrigen Leber verglichen, da es wissenswert schien, wie sich unter diesen Umständen das Leberglykogen verhält, wo in der unveränderten Leber ein Vergleich vorliegt, der im übrigen ganz gleichen Bedingungen untersteht. Es lässt sich jedoch, wie aus folgender Tabelle hervorgeht, keine einheitliche Reaktion feststellen. In einem Falle fand sich kein Unterschied, in zweien war eine beträchtliche Vermehrung, in einem vierten jedoch mit infiziertem Embolus eine Verminderung im Gesamtkohlenhydratgehalt des Infarktgewebes.

Tabelle 7.

Diagnose	Unverändertes Lebergewebe	Infarkt
Hernia incarcerata	0,76	1,00
Eitrige Bauchfellentzündung mit eitriger Pylephlebitis	0,88	0,41
Gebärmutterkrebs	0,83	0,81
Paratyphus B	0,38	0,52
Pankreaskrebs mit Glykosurie	2,51	0,81

Unser wohl sehr geringes Material erlaubt wohl keinerlei Schlüsse.

5. Gewächse.

Als Übergang zur Besprechung der in Lebermetastasen erhobenen Befunde seien zwei Leberkrebs erwähnt. Der eine, eine bereits angeführte Cirrhose mit Leberzellkrebs ergab im spindelzelligen Geschwulstgewebe einen Wert von 0,35%, wobei sich histologisch vereinzelt Glykogen in Ausschwemmung nachweisen ließ. In der cirrhotisch veränderten Leber jedoch, wie schon beschrieben, wesentlich mehr. Der zweite Fall, ein Gallengangskrebs, zeigt in Krebs und Leber kein Glykogen, chemisch enthielt der Krebs 0,32%, das übrige Gewebe noch weniger, 0,24%.

Der Glykogengehalt der Geschwülste erscheint deswegen von Interesse, da ja gerade die Forschungen der letzten Jahre gezeigt haben, daß eines der wesentlichsten Charakteristica des Geschwulstwachstums ein geänderter Kohlenhydratstoffwechsel ist. Die chemische Untersuchung stößt hier auf besondere Schwierigkeiten, da nicht so wie in der Leber ein homogenes Gewebe vorliegt, sondern dieses meist ausgedehnt durch regressive Metamorphosen verändert ist. Wir suchten diesem Übelstand teilweise wenigstens dadurch zu begegnen, daß wir Metastasen bösartiger Gewächse in der Leber heranzogen und hier vorwiegend kleinere derartige Knoten, die erfahrungsgemäß meist weniger nekrotisch sind, und in erster Linie die meist am besten erhaltenen Randteile verwendeten. Alle makroskopisch auf Nekrose verdächtigen Abschnitte wurden entfernt. Die Untersuchung von Metastasen neben Teilen des unveränderten Organs ergibt so auch eine leichte Möglichkeit, Gewächs und parenchymatoses Organ miteinander zu vergleichen, unter im übrigen gleichen äußeren Bedingungen.

Histologische Untersuchungen über den Glykogengehalt in Tumoren gibt es in großer Menge. So hat Lubarsch vor längerer Zeit über ein Material von über 2000 Beobachtungen berichten können. Aus allen diesen Untersuchungen ging schließlich hervor, daß nahezu alle Gewächse, bös- und gutartige, falls sie möglichst bald nach dem Tod untersucht wurden, Glykogen enthielten. Einzelne, wie Hypernephroidome, erscheinen besonders glykogenreich, dürften auch ihre bestposiven Stoffe verhältnismäßig lange nach dem Tode festhalten. Die Annahme von Brault, daß der Glykogengehalt ein Kennzeichen für ein besonders bösartiges Wachstum sei, konnte von anderen Untersuchern, wie von Fichera, nicht bestätigt werden. Auf chemischem Wege konnte Cori mit der Pflügerschen Methode in Mäusegewächsen und zwar sowohl in spontanen wie Impfgewächsen 0,2% Glykogen nachweisen. An Adenocarcinomen von Ratten fand Borghi bei gut genährten Tieren 0,305% bis 0,284%. In frisch extirpierten menschlichen Gewächsen fand in letzter Zeit Bernhard 0,17—0,68% Glykogen bei einem Gehalt an Gewebszucker von 0,063—0,067%. Besonders schwierig erscheint die Untersuchung im Gewächsgewebe, weil hier neben einem sicherlich starken Zustrom von Kohlenhydraten während des Lebens auch die schon erwähnte starke glykolytische Zerstörung besteht, die sogar noch längere Zeit nach dem Tode anhält, so daß sicherlich ein Teil der im Zeitpunkt des Todes vorhandenen Kohlenhydrate zur Zeit der Untersuchung bereits verschwunden ist, daher die gefundenen Werte nur als Mindestwerte aufzufassen sind.

Ein Überblick der 11 untersuchten Gewächsmetastasen zeigt Kohlenhydratwerte zwischen 0,28 und 1,45%, doch handelt es sich in diesem Fall um einen ausnahmsweise hohen Gehalt. Im allgemeinen schwankt er zwischen 0,35 und 0,81%. Eine Beziehung zur histologischen Struktur konnte nicht aufgezeigt werden. So sehen wir kleinzellige Metastasen nach Magenkrebs mit 0,60 und 1,45% oder Zylinderzellkrebs mit 0,81 und 0,27%. Am ehesten könnte man noch an eine Beziehung zur Menge des bindegewebigen Gerüstes denken, da die stromareichen Krebse etwas weniger Kohlenhydrat enthalten. Beziehungen zur Ausdehnung der Metastase, Nekrosenbildung, auch zu einem etwaigen Ikterus fehlen, schließlich steht der Wert auch in keinerlei Zusammenhang mit Sitz und Art des Ursprungsgewächses.

Wenn man den Gehalt der Metastase mit dem der unveränderten Leber vergleicht, so ist vorerst zu bedenken, daß es sich hier durchwegs um Menschen handelt, die nach länger dauernder, mit Kachexie einhergehender Krankheit langsam starben. Die hier angetroffenen Werte gehören zu den niedrigsten unserer Untersuchungen und es wurde auch in der Leber nie mehr als 1% gefunden. Das Verhältnis des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Metastase zur unveränderten Leber schwankt stark. In 5 der 11 untersuchten Fälle enthielt das Gewächs weniger als die Leber, in 4 beide annähernd das gleiche, zweimal war im Gewächs doppelt so viel Kohlenhydrat als in der übrigen Leber. Histologisch war in keinem Fall in der Geschwulst Glykogen nachweisbar, obwohl der Großteil der Präparate in absolutem Alkohol fixiert worden war und in der Leber manchmal eine positive Reaktion bestand.

Betrachtet man diese Ergebnisse, so scheint der *Gesamtkohlenhydratgehalt der Metastase in keinerlei Abhängigkeit zu stehen von seinem morphologischen Bau oder auch vom Glykogengehalt des übrigen Organs*, der ja in inniger Beziehung zum Stoffwechsel des ganzen Organismus steht, vielmehr scheint er in einem unabhängigen Stoffwechselvorgang begründet zu sein, abhängig einerseits von dem starken Verbrauch, andererseits von der Zuckerzufuhr. Der schließlich in der Leiche gefundene Wert ist so eigentlich nur zufällig aus dem ganzen auf und ab des Zuckerstoffwechsels herausgegriffen. Außerdem ist bemerkenswert, daß trotz oft verhältnismäßig hohem Kohlenhydratwert Glykogen nicht nachgewiesen werden konnte, was auch mit der starken Diastase zusammenhängen könnte, da andere Autoren, wohl nach besonders rascher Fixierung nach dem Tode, histologisch positive Befunde erheben konnten. Möglicherweise sind aber auch im Gewächs bedeutend mehr niedrige Kohlenhydrate.

6. Nieren.

Zur Ergänzung der Untersuchungen in der Leber wurde auch ein anderes parenchymatoses Organ, die Niere, herangezogen. Dies erschien

uns auch deshalb wichtig, da bekanntlich beim Diabetes mellitus hier histologisch fast immer und sehr reichlich Glykogen nachgewiesen werden kann, sonst solches aber fast völlig fehlt. Bei der Entnahme für die chemische Untersuchung wurde darauf geachtet, Rinde und Mark möglichst gleichmäßig zu verwenden.

In 13 Fällen von *nicht diabetischen Leichen* wurde der Gesamtkohlenhydratgehalt bestimmt und hierbei Werte zwischen 0,28 und 0,69%, im Mittel um 0,4% erhoben. 6 dieser Fälle gehören in die Gruppe der akut Verstorbenen, einer starb akut nach einer abzehrenden Erkrankung, während die restlichen langsam starben. Hier zeigte sich jedoch im Gegensatze zu den Verhältnissen bei der Leber keine Beziehung der Werte zum Todesverlauf. So finden wir bei einem akuten Tod, mit einem Leberwert von 4,18% nur 0,28% in der Niere. Daraus geht hervor, daß der Kräfteverbrauch während des Todeskampfes die Kohlenhydrate der Niere wesentlich weniger beeinflußt; außerdem ist hervorzuheben, daß der Gehalt bedeutend weniger schwankt als bei der Leber. Ob es sich in diesen Fällen um Glykogen handelt oder um andere Kohlenhydrate, kann hier nicht entschieden werden, da histologisch in keinem Fall Glykogen nachgewiesen werden konnte, obwohl ein großer Teil des Materials in Alkohol fixiert wurde. Auch sonst läßt sich keine Beziehung zum Gesamtkohlenhydratwert in der Leber erheben, so steht z. B. zu dem oben erwähnten Fall ein anderer im Gegensatz, wo Leber und Niere ungefähr gleich viel enthalten, nämlich 0,45 bzw. 0,46%. Was einen Zusammenhang zu dem pathologisch-histologischen Befund des Organs betrifft, so lassen sich auch hier keine sicheren Unterschiede erkennen, wenn es auch auffällt, daß in den zwei untersuchten Fällen von Angiiosklerose besonders wenig gefunden wurde (0,28 und 0,29%), ein Umstand, der vielleicht in dem hier vorhandenen Gewebsschwund, der Rindenverschmälerung, begründet sein kann. Drei Fälle von Stauung zeigten keine erheblichen Unterschiede, ebenso zwei von *Basedowscher* Krankheit.

Bei 13 Leichen mit *Diabetes mellitus* wurde die Niere untersucht und hierbei ein Gesamtkohlenhydratgehalt von 0,38 bis 0,98% bestimmt, daneben noch in einem Fall 1,64%. Im Mittel betrug der Wert 0,7% (s. die in der Tabelle 2 angeführten Werte). Es scheint also beim Diabetes der Kohlenhydratgehalt der Nieren etwas höher zu sein als in anderen Fällen, wenn auch ein so deutlicher Unterschied wie in den Lebern nicht festzustellen ist. Was die Beziehung des Gesamtkohlenhydratgehaltes der Niere zu dem der Leber anlangt, so konnte auch hier kein paralleles Verhalten beobachtet werden, da höhere Werte in der Niere mit verhältnismäßig niedrigen in der Leber einhergehen und umgekehrt. So entspricht dem höchsten Nierenwert von 1,64% ein solcher der Leber mit 2,54%, anderseits bei einem Gehalt von 0,46% in der Niere, ein solcher in der Leber mit 4,22%. Histologisch fand sich Glykogen in

der größeren Zahl der Fälle. Auch hier war wie bei den Lebern zwischen histologischem Befund und chemischem Wert ein deutlicher Zusammenhang, da im großen und ganzen, wenn Glykogen histochemisch nachweisbar war, sich chemisch ein höherer Gehalt fand, während bei einem niedrigerem, der in seiner Höhe ungefähr den Werten in nicht diabetischen Nieren entsprach, sich histologisch meist kein Glykogen fand. Die Grenze, bei der sich im histologischen Präparat bereits Glykogen zeigte, liegt ähnlich wie bei der Leber bei einem Gesamtkohlenhydratgehalt von einem halben Prozent.

Was die Verteilung im mikroskopischen Schnitt betrifft, so fand sich in allen bestpositiven Fällen Glykogen im Epithel der *Henleschen Schleifen*, in dreien war hier auch Kernglykogen, in einem von diesen deutlich an jenen Stellen abgelagert, wo im Protoplasma Glykogen fehlte. In dem Fall mit dem besonders reichlichen Kohlenhydratgehalt waren sogar in den Lichtungen der gewundenen Kanälchen und zwischen Glomerulusschlingen im *Bowmannschen Raum* reichlich Glykogenkörnchen zu sehen, ein von *Löschke* bereits beschriebener Befund. Ein Zusammenhang dieser Werte mit pathologisch-histologischen Veränderungen wie mit Angioklerose fehlt vollständig. Da beim Diabetes reichlich Glykogen in den *Henleschen Schleifen* abgelagert ist, dürfte die Rindenverschmälerung viel weniger ins Gewicht fallen als sonst. Zu erwähnen wäre noch, daß bei den niedrigsten Werten eine trübe Schwellung bestand.

Ein deutlicher Zusammenhang sowohl des chemischen Gehaltes als auch des histochemischen Befundes zu einem Tod im Koma läßt sich aus unseren Zahlen nicht ableiten, ebenso fehlt ein solcher mit einer vorausgegangenen Insulinbehandlung oder intravenösen Dextrosezufuhr. Der Fall mit dem höchsten ermittelten Wert von 1,64% mit auch histologisch besonders reichlich nachweisbarem Glykogen bekam nur ein einziges Mal, knapp vor dem Tode, 30 Einheiten Insulin.

7. Schlußbetrachtung.

Es erübrigt sich noch ein kurzer Überblick über die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen am gesamten Material. Dabei zeigt sich im wesentlichen *eine annähernde Übereinstimmung zwischen Gesamtkohlenhydratwert und dem im nach Best gefärbten Schnitt feststellbaren Glykogen*. Diese Tatsache berechtigt so, die histologische, qualitative Untersuchung in gewisser Hinsicht auch mengenmäßig zu verwerten und zwar findet man die Schwelle, bei der im Schnitt Plasmaglykogen nachweisbar wird, ungefähr bei $1/2\%$ Gesamtkohlenhydrat. Ein anderes Verhältnis fand sich, wie bereits erwähnt, *bei den Diabetikern*, indem bei diesen wohl ein Zusammenhang zwischen chemischem und histologischem Wert besteht, jedoch in einem anderen Verhältnis, da, wenn auch absolut sehr große Mengen gefunden wurden, bei einem hohen

Gesamtkohlenhydratgehalt verhältnismäßig weniger Glykogen färbbar war. Umgekehrt lag dies bei den *Cirrhosen*, wo einer geringen Gesamtkohlenhydratmenge verhältnismäßig mehr Glykogen im Schnitt entsprach. Fast völlig fehlte eine Parallelität bei Verschluß der großen Gallenwege durch ein Gewächs, wobei ein schwerer Ikterus sich eingestellt hatte. Was die Ursache der vorhandenen Unterschiede bildet, wurde oben bereits erörtert und beim Diabetes die hier vermehrte Diastasewirkung erwogen, bei den Cirrhosen die Uneinheitlichkeit des Gewebsaufbaues als Ursache angenommen. Das Kernglykogen ist in Beziehung mit dem Kohlenhydratgehalt ähnlich zu werten wie das Plasmaglykogen, indem seine Menge sich ebenso im chemischen Werte auswirkt.

Die Lagerung des Glykogens war in verschiedenen Formen anzutreffen. Meist fand sich eine unregelmäßige Form und es war eine Beziehung zur Läppchentopographie nicht festzustellen. Auch in der Zusammensetzung von *Arndt* über Tierlebern ist die Zahl der Fälle mit unregelmäßiger Ablagerung sehr groß. Am häufigsten fanden sich einzelne Glykogen enthaltende Zellen oder ganz kleine Gruppen von solchen über das ganze Läppchen verstreut, wobei das umliegende Gewebe Glykogen vermissen ließ. Dies sah man auch in einzelnen Fällen von plötzlichem Tod oder Diabetes mellitus, sowie bei alimentärer Intoxikation von Säuglingen. Seltener jedoch war das Bild, daß wohl in nahezu allen Zellen Glykogen nachweisbar war, aber immer nur einzelne Körnchen. Schließlich waren manchmal ohne Rücksicht auf die Läppchentopographie größere Herde von besonders glykogenreichen Zellen darstellbar, die ebenfalls in einem im übrigen glykogenfreien Gewebe lagen. Diese Zellen zeigten sonst keinen morphologischen Unterschied gegenüber den anderen. Zwischen ihnen fand sich oft auch starke Ausschwemmung. Ob diese Ablagerungsformen erst durch den diastatischen Abbau aus einer gleichmäßigen Lagerung über das ganze Läppchen entstanden sind, kann von uns nicht entschieden werden. Dafür würde der Umstand sprechen, daß dort, wo sich bloß derartige größere Herde fanden, ziemlich viel Kohlenhydrate bestimmt wurden. Manchmal war jedoch eine bestimmte Richtung eingehalten, oft eine regionäre Ablagerung, so vorwiegend am Rand der Läppchen, während intermediäre Zone und Zentrum glykogenfrei waren, sehr selten eine ausgesprochen zentrale Speicherung, wie sie von *Rosenberg* als Befund unter normalen Verhältnissen z. B. bei gesunden Tieren aufgefaßt wurde. Als Nebenbefund sei noch hervorgehoben, daß in den zwei Fällen, wo sich eine intermediäre Form der Stauung fand und die einen beträchtlichen Glykogengehalt aufwiesen, sich die Bestreaktion hauptsächlich in den ungestauten Abschnitten, vorwiegend an den Rändern, aber auch in der Läppchenmitte zeigte, während das gestaute Gebiet selbst glykogenfrei war. Es entspricht das dem Bild, das *Arndt* zentral-periphere oder vaso-regionäre Ablagerung genannt und in 4 Fällen bei Tieren gefunden hat,

und zwar bei zwei verendeten und zwei tuberkulösen. Viermal waren in glykogenreichen Lebern im Protoplasma der Leukocyten bestpositive Stoffe.

In ungefähr einem Drittel aller untersuchten Fälle ließen sich mehr oder weniger reichlich sog. *Glykogenkerne* nachweisen, 11mal auch in Lebern, die kein Plasmaglykogen besaßen; mehrmals in Zellen, die auch Plasmaglykogen gespeichert hatten, während es sonst in glykogenfreien Bezirken gelegen war. Auch im Schrifttum wird der Umstand, daß Kernglykogen fast nur in glykogenfreien Zellen auftritt, festgelegt und so daraus, z. B. von *Huebschmann*, auf das vikariierende Eintreten für Plasmaglykogen geschlossen.

Bezüglich der Frage, ob sich der Kernglykogengehalt auch chemisch auswirke, sind diejenigen Fälle wichtig, wo Plasmaglykogen fehlte und wo bei ausgedehntem Vorkommen von Kernglykogen sich über 1% Gesamtkohlenhydrate fanden. Es ist das ein Beweis dafür, daß es sich bei den bestpositiven, auch speichellöslichen Stoffen, die man in Kernen findet, um Kohlenhydrat handelt. Das Kernglykogen bevorzugt nahezu immer Lagerung am Läppchensaum, nur ganz vereinzelt wurde es auch intermediär angetroffen. Die Zellen, in denen es lag, waren meist wesentlich größer als die übrigen und sind als hypertrophisch aufzufassen, eine Tatsache, die bereits öfters festgestellt wurde. Auffallend erscheint, daß sich bei Berücksichtigung des ganzen Materials ungefähr in einem Drittel der Fälle Glykogenkerne fanden, bei akut Verstorbenen jedoch nur sehr selten solche. Bei Diabetes mellitus andererseits fanden sich in mehr als der Hälfte der Fälle glykogenhaltige Kerne.

Nahezu nur in ausgeschwemmer Form konnte Glykogen ungefähr in einem Zehntel der Fälle gefunden werden, 24mal wurde es in der Leber vollständig vermißt.

Im ganzen betrachtet finden wir in den Lebern einen Gesamtkohlenhydratgehalt, der zwischen 0,24 und 8,50% schwankte. Dieser höchste Wert wurde bei einem Diabetiker gefunden. Hier war also etwa ein Drittel der Trockensubstanz des Organs Kohlenhydrat. Was die niedrigen Werte betrifft, wo histologisch selbstverständlich kein Glykogen mehr gefunden wurde, ist wohl der Schluß berechtigt, daß der hier gefundene Gehalt an Gesamtkohlenhydrat nur zum geringsten Teile auf tatsächliches Glykogen zu beziehen ist, sondern daß es sich hier um Restkohlenhydrate, wie Blut- und Gewebszucker, an die Eiweißkörper gebundene Kohlenhydrate, eventuell Pentosen handle. Aus Tierversuchen ist zur Genüge bekannt, daß es durch Hunger, schwerste Arbeit oder Strychninkrämpfe gelingt, die Leber völlig glykogenfrei zu machen und es ist anzunehmen, daß Inanition oder agonaler Kräfteverbrauch manchmal gleichfalls zu einem solchen Schwund führen können. Auch in den Nieren ist der niedrigste Wert von gleicher Größenordnung, was ebenfalls zu dem Schluß berechtigt, daß mit ungefähr 0,2% die Menge der Restkohlenhydrate

zu bewerten ist. Es ist bemerkenswert, daß *Burghard* und *Paffrath* nach Tierversuchen ebenfalls die Menge der andersartigen Kohlenhydrate in derselben Höhe bewerten und ihre Ergebnisse mit dieser Zahl auf Glykogen berichtigten. Auffallend ist jedoch, daß verhältnismäßig selten auch bei schweren, abzehrenden Erkrankungen und selbst bei Cirrhosen dieser niedere Wert erreicht wurde, was darauf hindeutet, daß weder schwere Krankheit, noch mangelnde Nahrungszufuhr und auch nicht der Todeskampf immer diesen vollkommenen Glykogenschwind herbeiführen können, selbst bei vermindertem funktionierendem Leberparenchym.

Was die Beziehung der Glykogenspeicherung zur Fettablagerung anbelangt (Schrifttum bei *Arndt*), so sei zuerst des bereits mehrfach erwähnten Bildes gedacht, daß sich das Glykogen *manchmal vorwiegend in den verfetteten Bezirken* ablagert. Es fand sich dies in 26 Fällen und zwar wurde dabei folgendes Verhalten gesehen. Entweder lag das Glykogen in nicht vakuolisierten Zellen in verfetteten Bezirken oder aber in diesen selbst, indem am Rand der Fettvakuole besonders reichlich Glykogenkörner abgelagert waren, die wie ein Ring oder Halbmond die Vakuole umgaben, manchmal waren auch in der Vakuole selbst Glykogenkörner nachzuweisen. Ob dies aber Kunstprodukt ist oder ob Glykogen tatsächlich im Fett selbst lag, dürfte sich kaum erweisen lassen. Endlich war oft in den Gewebsspalten zwischen den verfetteten Zellen reichlich ausgeschwemmt Glykogen nachzuweisen. Diese nahe Beziehung zwischen Fett und Glykogen wurde von einzelnen Forschern hervorgehoben, so von *Arndt*, *Devaux* und *Gierke*. Die physiologische Bedeutung dieser innigen Beziehung, inwieweit es sich um eine Umwandlung dieser beiden Körper ineinander handelt, entzieht sich unserer Beurteilung. Wir fanden dieses Bild wahllos bei allen beschriebenen Typen von Lebern und unabhängig vom Gesamtkohlenhydratwert. Es könnte dies der Ausdruck einer bestimmten Stoffwechsellage, vielleicht in Beziehung mit Kohlenhydratverbrennung oder Nahrungsaufnahme sein. *Daß die sogenannte Fettleber besonders glykogenarm sei, wie dies einzelne Untersucher annehmen, konnte nicht bewiesen werden, wie sie überhaupt keinen charakteristischen Gesamtkohlenhydratgehalt besitzt, vielmehr richtet sich dieser nach anderen bestimmenden Ursachen, so daß wir in ausgesprochenen Fettlebern bei einem Coma diabeticum oder akut Verstorbenen sehr hohe Werte, bei anderen dagegen oft einen sehr geringen Gehalt finden.*

8. Zusammenfassung.

1. Es wurde bei 177 Personen nach der von *Dische* und *Popper* angegebenen colorimetrischen Methode mit Indol und Schwefelsäure der Gesamtkohlenhydratgehalt von Lebern menschlicher Leichen bestimmt und gleichzeitig nach *Best* das Glykogen histologisch untersucht.

2. Der Vergleich beider Methoden ergab meist eine *annähernde Übereinstimmung zwischen dem Gesamtkohlenhydratgehalt und der histologisch schätzbarer Menge*, wofern auch das Kernglykogen berücksichtigt wird. Der Schwellwert, bei dem sich im histologischen Bild bereits Glykogenmengen nachweisen lassen, liegt ungefähr bei $1/2\%$ Gesamtkohlenhydrat.

3. Bei *plötzlich verstorbenen* Personen ohne vorhergehende, abzehrende Erkrankung fand sich bis auf einzelne besprochene Ausnahmen ein Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,56—6,17% und beträchtliche histologisch bestimmbarer Glykogenmengen. *Bei nach Todeskampf an einer abzehrenden Erkrankung Verstorbenen* wurde 0,24—1,53% gefunden. Dementsprechend histologisch nichts oder wenig. Bei Personen, die während einer abzehrenden Erkrankung plötzlich starben, fand sich ein mittlerer Wert.

4. Es wurden Beziehungen zwischen dem Gesamtkohlenhydratgehalt und dem histologischen Bild und verschiedenen pathologischen Veränderungen der Leber, sowie funktionellen Zuständen des gesamten Organismus untersucht, sowie auch die verschiedenen Formen der Glykogenablagerung betrachtet.

5. Die Untersuchung an 22 *Lebercirrhosen* von Personen, die langsam starben, zeigte Werte von 0,38—0,94%, somit solche von annähernd normaler Höhe. Histologisch zeigte sich im Verhältnis dazu etwas mehr Glykogen.

6. Die Untersuchung von 17 *Diabetikern* ergab chemisch 1,19 bis 8,50%, somit *einen wesentlich höheren Wert als bei an chronischer Erkrankung Verstorbenen* und gleich viel oder etwas mehr als die Fälle mit akutem Tod. Histologisch wurde immer und meist reichlich Glykogen nachgewiesen.

7. Die Untersuchung von 26 *Nieren* ergab Werte von 0,28—1,64%. 13 hiervon stammten von Diabetikern und zeigten einen etwas höheren Gehalt als die anderen.

8. In 11 *Lebermetastasen* verschiedener *Ursprungsgewächse* zeigte sich 0,28—1,45% Gesamtkohlenhydrat, histologisch nie Glykogen. Eine Beziehung zum Gehalt der Leber, ebenso zur Todesart wurde vermißt.

Die Untersuchungen werden besonders in bezug auf den Diabetes mellitus und auch mit gleichzeitiger direkter chemischer Bestimmung des Glykogens fortgesetzt.

Schrifttum.

Arndt, H. J.: Berl. tierärztl. Wschr. 28 (1923). Virchows Arch. 253, 254 (1924).
Beitr. path. Anat. 79, 69. — *Arnold, J.:* Virchows Arch. 193 (1908). —
Artundo: C. r. Soc. Biol. Paris 97, No 22. — *Askanazy, M. u. P. Hübschmann:*
Zbl. Path. 18, 641 (1907). — *Bernhard:* Klin. Wschr. 25, 184 (1928). —
Borghs: Boll. Soc. Biol. sper. 2, 6. — *Braultz, A.:* Zbl. Path. 6, 233 (1895). —
Burghard u. Paffrath: Z. Kinderheilk. 45, 68 u. 79 (1928). — *Cori, Cori and*

Pucher: J. of Pharmacol. **21**, 377 (1921). — *Cori, C.*: J. of Pharmacol. **25**, 1 (1925). J. of Biol. Chem. **64**, 11 (1925). — *Cramer u. Krause*: Proc. roy. Soc. Lond. Serie B 86. — *Devaux, Ch.*: Beitr. path. Anat. **41**, 596 (1907). — *Dick, A.*: Schweiz. med. Wschr. **57**, Nr 32 (1927). — *Dische u. Lasslo*: Biochem. Z. **175**, 412 (1926). — *Dische u. Popper*: Biochem. Z. **175**, 370 (1926). — *Edelmann, H.*: Beitr. path. Anat. **75**, 589 (1926). — *Ehrlich, P.*: Z. klin. Med. **6** (1883). — *Elias, H.*: Biochem. Z. **48**, 121 (1913). — *Fahr, Th.*: Virchows Arch. **223** (1917) u. *Henke-Lubarsch*: Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. VI/1, S. 270—273. — *Fichera, G.*: Beitr. path. Anat. **36**, 273 (1904). — *Fukui*: Pflügers Arch. **210**, 410 (1925). — *Gelmyden*: Acta med. scand. (Stockh.) **53**, 381 (1920). — *Gierke, E.*: Beitr. path. Anat. **37**, 502 (1905). — *Helly*: Z. exper. Path. u. Ther. **15**, 164 (1914). — *Holm, K.*: Virchows Arch. **254**, 236 (1925). — *Huebschmann, P.*: Frankf. Z. Path. **3**, 413 (1906). — *Klestadt, W.*: Frankf. Z. Path. **4**, 444 (1910). — *Langfeldt*: J. of biol. Chem. **46**, 391 (1921). — *Lesser*: Biochem. Z. **119**, 108 (1921). — *Löschke*: Zbl. Path. **21**, 945 (1910). — *Lubarsch, O.*: Virchows Arch. **183**, 188 (1906). — *Meixner, K.*: Beitr. gerichtl. Med. **1** (1911). — *Meyenburg, H.*: Schweiz. med. Wschr. **49**, 1121 (1924). — *Myjauchi, K.*: Frankf. Z. Path. **18**, 447 (1916). — *Noorden, v.*: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1907. — *Pflüger*: Das Glykogen, 1905; s. auch dort Literatur. — *Rosenbaum*: Mschr. Kinderheilk. **31**, 15 (1926). Z. Kinderheilk. **45**, 441 (1928). — *Rosenberg, O.*: Beitr. path. Anat. **49**, 284 (1911). — *Rößle, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. **11** (1907). — *Schneider, P.*: Ann. d'Anat. path. **2**, H. 6 (1925); [zit. nach Zbl. **38**, 269 (1926)]. — *Schwarz, O.*: Pflügers Arch. **184**, 259 (1910). — *Shigenobu Kuriyama*: J. of biol. Chem. **34**, 287 (1918).

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. *R. Maresch*.])

Zur Kenntnis der angeborenen Herzkrankheiten.

I. Mitteilung.

Truncus arteriosus communis persistens und seine formale Entstehung.

Von

A. Feller.

Mit 24 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 22. September 1930.*)

I. Einleitung.

Unter den zahlreichen Fehlbildungen im Bereich des Truncus-Bulbus-Septums sind gewiß die durch vollständigen oder teilweise vorhandenen Mangel dieser Scheidewände bedingten, welche ein vollständiges oder partielles Bestehenbleiben des Truncus arteriosus communis zur Folge haben, am wenigsten häufig. Bedenkt man, daß im Weltschrifttum kaum mehr als 10 sichere Fälle von völlig erhalten gebliebenem Truncus bekannt sind, so wird die Seltenheit solcher Fehlbildungen allein schon eine Beachtung weiterer derartiger Fälle rechtfertigen. Auch die etwas öfter zu beobachtenden Fälle von partieller Erhaltung des Truncus arteriosus verdienen unseres Erachtens keine geringere Aufmerksamkeit, um so mehr als die bei ihnen etwas weiter fortgeschrittene Scheidewandbildung in der Höhe des Ventiles des ursprünglich gemeinsamen großen Schlagaderrohres gerade darnach angetan ist, den Einfluß der Septierung auf die Klappenentwicklung zu zeigen; diese Fälle werden daher ganz besonders zu einer auf den Ergebnissen der entwicklungsgeschichtlichen Forschung beruhenden Erklärung des Erhaltenbleibens des Truncus überhaupt beitragen können. Außerdem werden, vielfach gerade infolge der nur teilweise erfolgenden Entwicklung der in Rede stehenden Scheidewände ihre gegenseitigen Beziehungen aufgezeigt, ein Umstand, der schon wegen der dadurch möglichen vergleichenden Ausblicke auf die normale Entwicklungsgeschichte Beachtung verdient und später eingehender gewürdigt werden soll.

Überblickt man dagegen die im Schrifttum veröffentlichten Fälle von Bestehenbleiben des Truncus communis, so zeigt sich, daß man sich auch in den beschriebenen sichergestellten Fällen von echter Truncus-

persistenz nach den Angaben der verschiedenen Untersucher häufig nur schwer ein Bild machen kann, wie sich die nur angedeuteten Ansätze zur Entwicklung eines Truncus-Bulbus-Septums gestaltlich verhalten. Diese Teile sind — ohne genaue Berücksichtigung der durch die Embryologie gegebenen Tatsachen — vielfach auch nicht sehr genau beschrieben. Wir hoffen in der Folge zeigen zu können, wie sich unter Zugrundelegung der Forschungsergebnisse der neuzeitlichen Entwicklungsgeschichte gerade die Formenstehung der bei Truncuspersistenz vorliegenden Befunde an den Klappen und im Bereiche des Truncus-Bulbus-Septums beinahe restlos klarstellen läßt.

Abgesehen von den mitgeteilten Umständen, welche die in Rede stehende Herzmißbildung schon über den rein theoretischen Standpunkt hinaus bemerkenswert erscheinen lassen, sei übrigens darauf hingewiesen, daß manche derartige Fälle wegen des verhältnismäßig hohen Alters, das die mit dieser Fehlbildung Behafteten erreichen, auch die Aufmerksamkeit des Praktikers in Anspruch nehmen dürfen. So hat z. B. *Sieg-mund* ein vollständiges Erhaltenbleiben des Truncus communis bei einer 33jährigen Frau, *Klemke* ein solches bei einem 24jährigen Mann beschrieben. Allerdings kann hier schon bemerkt werden, daß es sich dabei um Fälle handelte, bei welchen das Bestehenbleiben des Truncus als alleinige Mißbildung auftrat, wo also andere schwere Fehlbildungen des Herzens, wie wir sie in der Mehrzahl der bekannten Fälle mit der Truncuspersistenz vergesellschaftet finden, fehlten; nur so ist es verständlich, daß die Kranken in den erwähnten Fällen ein so hohes Alter erreichen konnten.

Auffallend ist und verdient deshalb vielleicht gleich am Beginne unserer Ausführungen erwähnt zu werden, daß in den bekannten Fällen von Truncuspersistenz an dem einzigen vorhandenen arteriellen Ostium gewöhnlich nur drei halbmondförmige Klappen beschrieben werden; ganz vereinzelt (*Preisz*) wurden vier halbmondförmige Klappen aufgefunden. Dies führte *Hülse* zu der Annahme, daß von vornherein in den Fällen von Truncuspersistenz nur drei distale Bulbuswülste angelegt werden. Wie wir ausführen möchten, sind mehrere Umstände geeignet, diese Annahme *Hülses* in Frage zu stellen. Dazu ist eine genaue Untersuchung der Klappenverhältnisse bei Truncuspersistenz, namentlich auch mit Berücksichtigung der Länge der einzelnen Klappen erforderlich, ferner die genaue Beobachtung der Abgangsstellen der Kranzschlagadern, schließlich noch die Feststellung, wohin die Ausläufer des bei teilweisem Bestehenbleiben des Truncus entwickelten Septum aortico-pulmonale und des Septum interpulmonale zu verfolgen sind.

II. Entwicklungsgeschichtliche Vorbemerkungen.

Bevor wir an die Besprechung der vier von uns beobachteten Fälle von Bestehenbleiben des gemeinsamen Truncus gehen, seien in Kürze

die verwickelten Verhältnisse im Truncus- und Bulbusbereich, wie sie sich bei der normalen Entwicklung abspielen, erörtert.

Nach *Tandler* sind an der Septierung des „Ausströmungsrohres“ 3 Bestandteile beteiligt, das Septum aortopulmonale, die distalen und die proximalen Bulbuswülste. Jenes schiebt sich mit einem nach unten konkaven Rand gegen die sich erst später vereinigenden distalen Bulbuswülste 1 und 3 vor, die sich wieder in die proximalen Bulbuswülste A und B verfolgen lassen, durch deren Verschmelzung schließlich im proximalen Bulbusbereich ebenfalls eine Trennung in zwei Rohre zustandekommt.

Etwas abweichend von den Schilderung *Tandlers* wird die Darstellung dieser Verhältnisse von *Mönckeberg* gegeben, der eine Unterscheidung in proximale und distale Bulbuswülste ablehnt und dessen Beschreibung im wesentlichen auf den Untersuchungen von *Broman* und *Born* fußt. Das Septum aorticopulmonale (seu *trunci*) käme nach seiner an *Broman* anschließenden Auffassung dadurch zustande, daß zwei Längswülste im Truncus entstehen, die sich, von oben nach unten fortschreitend, mit ihren Rändern vereinigen und ihre caudale Fortsetzung in Längsleisten des Bulbus finden, die ebenfalls, aber erst später mit ihren freien Rändern verwachsen und so das Septum bulbi formen, welches an das Septum *trunci* nach unten anschließt.

Wir möchten eine kurze Erörterung der verwickelten Verhältnisse der Scheidewandbildung in der Höhe des Ventiles an der Hand eines nach Angaben von *W. Wirtinger* entworfenen Schemas (Abb. 1) versuchen. Das Schema ist kombiniert und zeigt prospektiv Verhältnisse, die in den ersten Anfängen einer Drehung im Bereich des Ventiles auftreten, auf ein unge drehtes Stadium bezogen. Die Verhältnisse entsprechen etwa denen bei einem Embryo von 7—8 mm größter Länge. Man sieht hier von vorne auf den Truncus arteriosus und den Bulbus, in welchen an der Vorderwand in der Höhe der distalen Bulbuswülste ein Fenster geschnitten ist.

Das Septum aorticopulmonale (ap) erweist sich hier als eine frontal eingestellte Platte, die mit einem konkav gestalteten freien unteren

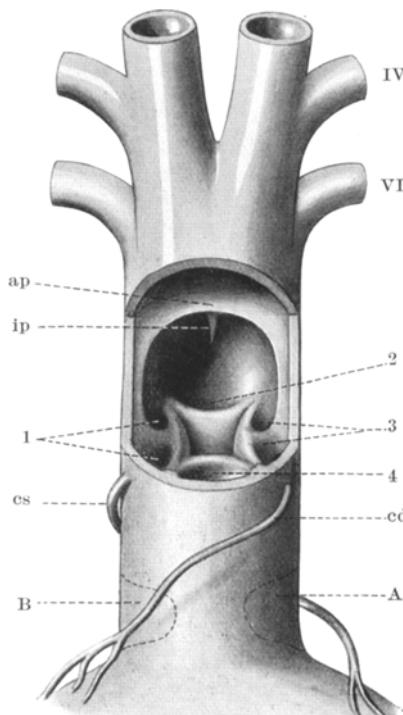


Abb. 1. Kombiniertes Schema des Truncus arteriosus und Bulbus cordis bei einem Embryo von etwa 7—8 mm, entworfen nach Angaben von *W. Wirtinger*. ap Septum aortopulmonale; cd, es rechte, linke Coronararterie; ip Septum interpulmonale; A, B proximale Bulbuswülste; 1, 2, 3, 4 distale Bulbuswülste, bzw. die aus ihnen entstandenen Taschen.

des Truncus arteriosus und Bulbus, in welchen an der Vorderwand in der Höhe der distalen Bulbuswülste ein Fenster geschnitten ist.

Rand endet. Durch die beiden Ausläufer dieser Scheidewand, den rechten wie den linken, sind die den distalen Bulbuswülsten entsprechenden Taschen 1 und 3 (Abb. 1; 1 u. 3) bereits je in eine vordere und hintere Hälfte zerlegt gedacht. Die Bulbuswülste 2 und 4 (d. s. der hintere und vordere) und ihre Taschen (Abb. 1; 2 u. 4) sind und bleiben einheitlich. Bekanntlich ist es allgemein üblich, diese 4 distalen Bulbuswülste mit

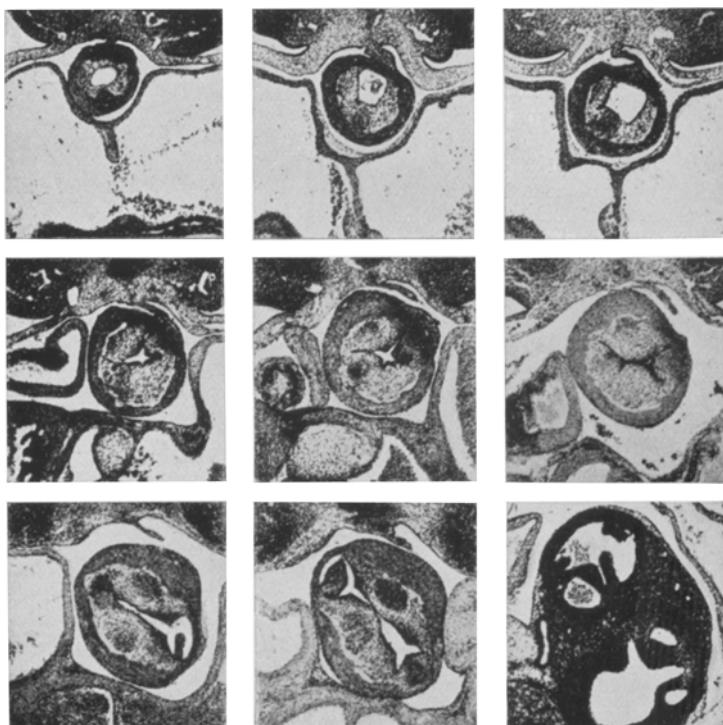


Abb. 2. Frontalschnitte durch eine Reihe von Schweineembryonen (6—15 mm gr. L.) in der Höhe der distalen Bulbuswülste. Abbildung nach *W. Wirtlinger*.

1—4 zu numerieren, wobei der rechts gelegene mit 1, die folgenden in der Richtung des Uhrzeigers mit 2—4 bezeichnet werden. Die beiden Kranzschlagadern entspringen aus den vorderen Hälften der Bulbus-taschen 1 und 3 in der Höhe der Truncus-Bulbusgrenze nahe dem 4, wobei bemerkenswerter Weise, wie aus den Untersuchungen von *Wirtlinger* hervorgeht, die rechte (cd) zunächst aus einer links gelegenen Bulbus-tasche, die linke (cs) aus einer rechts gelegenen hervorgeht. Diese Gefäße entspringen also vorerst seitenverkehrt und sind prospektiv in spiralem Verlauf um das Bulbusrohr angenommen. An der hinteren Wand des Truncus communis sieht man den hinteren Ausläufer des Septum inter-

pulmonale (ip), welches gegen die Mitte der Bulbustasche 2 herunterzeigt. A und B sollen die Lage der proximalen Bulbuswülste (Abb. 1; A, B) andeuten, die sich dann später mit den distalen Bulbuswülsten 1 und 3 verbinden.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung kommt es nun in der Höhe des Ventiles zu einer Drehung um fast 180° , wodurch der Abgang der Kranzschlagadern in die hintere Hälfte der Taschen der Bulbuswülste



Abb. 3. Mikrophotogramm. Frontalschnitt durch die distalen Bulbuswülste des menschlichen Embryo „An“ von 8,5 mm gr. L. Die Ziffern 1—4 am Rande der Abbildung dienen der Bezeichnung der entsprechenden Bulbuswülste. Vergr. Zeiß A, Ok. 1.

1 und 3 verlegt wird, so daß diese nunmehr seitengerecht abgehen. Diese Drehung wurde durch *Wirtinger* bei einer Reihe von Schweineembryonen an Schnitten durch den Truncus arteriosus communis gezeigt¹. Durch das Verhalten des „Frenulum“, einer gekröseartigen Herzbeutelfalte, die bei den jüngsten Stadien sagittal eingestellt ist und allmählich nach rechts gleichsam ausgesponnen wird, wird die Tatsache dieser Drehung um fast 180° bewiesen (Abb. 2).

Die tatsächlichen Verhältnisse der vier distalen Bulbuswülste mögen aus dem beigegebenen Lichtbild ersehen werden, welches aus einer

¹ Verh. anat. Ges. 37. Vers. 1928.

Schnittreihe eines menschlichen Embryos von 8,5 mm gr. L. herröhrt¹. Man sieht hier (Abb. 3) besonders deutlich, wie die beiden seitlichen Bulbuswülste 1 und 3 (rechter und linker) die beiden andern (2 und 4) an

Größe und Stärke der Ausbildung wesentlich übertreffen.

Die nebenstehende lineare Zeichnung (Abb. 4), welche die Stellung der distalen Bulbuswülste vor der Drehung, nach der Drehung und die Ableitung der aus ihnen entstandenen Pulmonal- und Aortenklappen zeigt, sei hier nur zum leichteren Vergleich mit den pathologischen

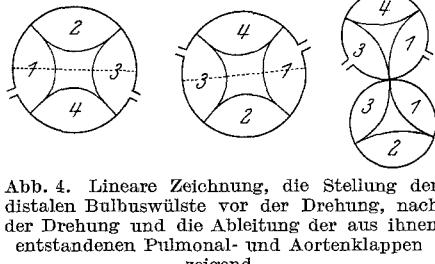


Abb. 4. Lineare Zeichnung, die die Stellung der distalen Bulbuswülste vor der Drehung, nach der Drehung und die Ableitung der aus ihnen entstandenen Pulmonal- und Aortenklappen zeigt.

Klappenbefunden bei Erhaltenbleiben des Truncus arteriosus communis, mit denen wir uns nunmehr beschäftigen, beigegeben.

III. Eigene Fälle.

Den Anlaß zur vorliegenden Untersuchung gab der an erster Stelle zu beschreibende Fall ab².

Fall 1: Mädchen der Therese M., 2 Tage alt, gestorben am 29. 9. 28 (III. Frauenklinik des Wr. Allgem. Krankenhauses).

Vorgesichte: Mutter gesunde 25jährige Zweitgebärende, Wa.R. negativ. Erste Entbindung angeblich ohne Schmerzen, sonst erste Schwangerschaft o. B. Diese Geburt etwa 4 Wochen vor dem normalen Ende (9. L. M.) in I. H. H. L. am 27. 9. 28. Mutterkuchen normal, Fruchtwasser vermehrt, sonst normal. Jetziges Kind 2300 g Geburtsgewicht, 45 cm lang, wenig lebhaft. Am 2. Tag gestorben. Gewichtsverlust seit der Geburt 100 g.

Klinische Diagnose: Debilitas vitae, Pneumonie?

Die *Obduktion* (Sekt.-Prot. Nr. 179037/2107) ergab äußerlich neben den Zeichen der Unreife eine bläuliche Verfärbung der Haut. Abgesehen vom Herzen, dessen Beschreibung getrennt erfolgen soll, fanden sich an den Eingeweiden die Zeichen einer Stauung, sowie einer kleintropfigen Verfettung der Leberzellen.

Beschreibung des Herzens: Im Herzbeutel geringe Mengen einer klaren, leicht gelblich gefärbten Flüssigkeit. Das Herz (Abb. 5) verhältnismäßig groß, größte Länge des Kammeranteiles $3\frac{1}{2}$ cm, größter Umfang desselben 9 cm. Herz regelrecht geformt, nur fehlt an der rechten Kammer eine dem Conus arteriosus entsprechende Vorwölbung. Herzspitze stumpf, von beiden Kammern gebildet. Sulcus interventricularis vorne und hinten deutlich, von regelrechtem Verlauf. Regelrechte Einmündung der Hohlvenen und der Lungenvenen. Das einzige an der Herzkrone austretende arterielle Gefäß (tc) auffallend weit, gehört anscheinend zum größeren Teile der rechten Kammer. Nach Eröffnung der Kammern zeigt sich, daß es über

¹ Der Embryo „An“ stammt aus dem Embryologischen Institut der Wiener Universität. Der Vorstand des Institutes, Herr Prof. Fischel, war so liebenswürdig, uns die Schnittreihe zwecks Herstellung eines Lichtbildes zur Verfügung zu stellen, wofür ihm hiemit bestens gedankt sei.

² Die Präparate der Fälle 1–3 wurden in der Sitzung vom 18. 3. 29 der Vereinigung patholog. Anatomen Wiens vorgewiesen. C. Path. 46 (1929).

beiden Kammern entspringt, dabei aber wohl mit dem größeren Teile seines Umfanges über der rechten gelegen ist. Jedenfalls steht es über dem freien Rand, den der obere und vordere Anteil der Kammerscheidewand aufweist. Die einzelnen Klappen zunächst überhaupt nicht zu unterscheiden, da sie bei der Betrachtung von der Kammerlichtung aus als mächtige, geradezu polypenähnliche Gebilde erscheinen. Bei genauerer Untersuchung, die vor allem durch die Aufsuchung der Sinus Valsalvae ermöglicht wird, lassen sich 4 Klappen feststellen, eine vordere rechte und linke, sowie eine hintere rechte und linke (vgl. Skizze Abb. 6a u. 6d). Aus dem rechten vorderen und dem hinteren linken Sinus Valsalvae, deren hinteren Kommissuren genähert,

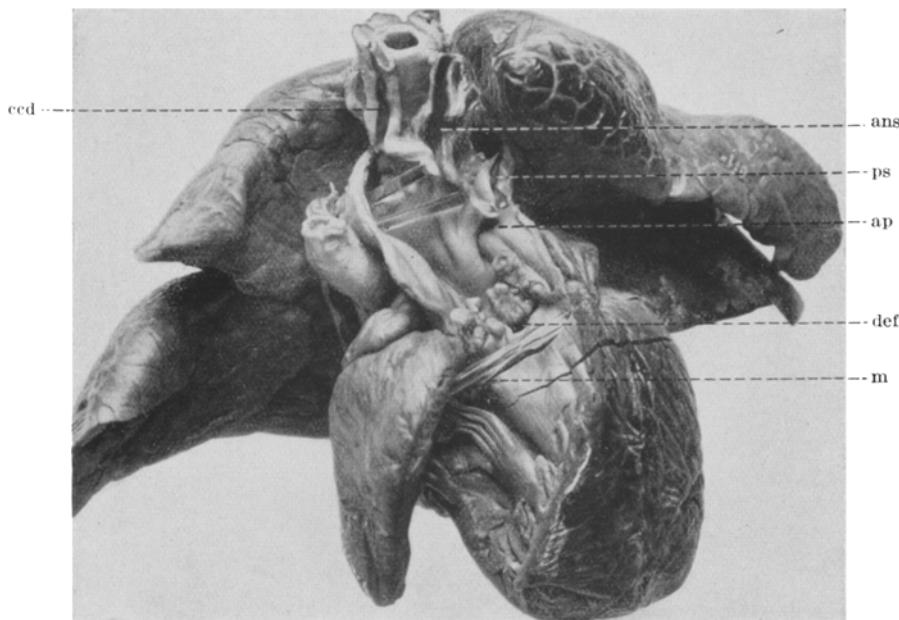


Abb. 5. Brusteingeweide von Fall 1: Partielle Persistenz des Truncus arteriosus communis mit „fetaler Endokarditis“. ans Arteria anonyma sinistra; ap Septum aortopulmonale; ccd Arteria carotis communis dextra; def Lücke in der Kammerscheidewand; m Muskelleiste zwischen A und B; ps linke Lungenschlagader. $1\frac{1}{3}$ fache nat. Gr.

entspringen die regelrecht verlaufenden Kranzschlagadern, die rechte dabei ziemlich tief im Sinus, während die linke etwas oberhalb vom freien Rand der Klappe abgeht. Unterhalb der ganzen linken hinteren und noch teilweise unter der rechten hinteren Taschenklappe eine annähernd querovale, 5:3 mm in ihren Durchmessern haltende Öffnung, welche aus der linken Kammer in den gemeinsamen Bulbus führt (def.). Linke vordere und hintere Klappe liegen über der linken Kammer, die beiden rechten über der rechten. Umfang des gemeinsamen einzigen Schlagaderrohres oberhalb der Klappen 28 mm. Verfolgt man nun dieses Gefäß in seinem weiteren Verlauf, so zeigt sich, daß es 6 mm oberhalb des Ostiums an seinem linken Umfang die Lungenschlagader abgibt und dann nach Art einer rechtsläufigen Aorta über den rechten Stammbronchus hinwegzieht, um im absteigenden Teile rechts von der Speiseröhre zu liegen. Vom Bogen gehen die Äste in folgender Anordnung ab: Arteria anonyma sinistra (ans), Carotis communis dextra (ccd), Subclavia dextra (sd).

Verfolgt man die am Ursprung der Gefäße entstandenen Sporne, so zeigt sich, daß das am Abgang der Arteria pulmonalis gebildete Septum aortopulmonale mit einem hinteren, tiefer nach abwärts reichenden Ausläufer annähernd gegen

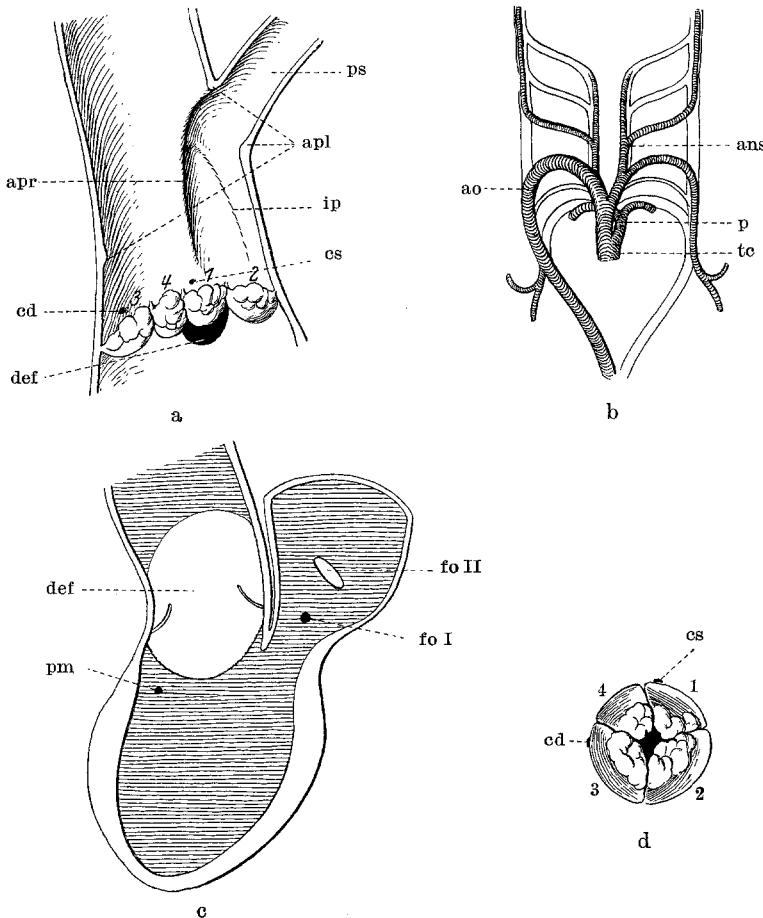


Abb. 6a-d. Erklärende lineare Skizzen zu Fall 1. 6a Strichzeichnung des anatomischen Präparates (schematisiert). apl, apr linker, rechter Ausläufer des Septum aortopulmonale; ed, cs rechte, linke Coronararterie; def Lücke in der Kammerscheidewand; ip Septum interpulmonale; ps linke Pulmonalarterie; 1, 2, 3, 4 Klappen am Truncusostium mit der zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten 1-4. 6b Strichzeichnung der Arterienverzweigungen. ans Arteria anonyma sinistra; ao Aorta; p Arteria pulmonalis; tc Truncus communis. 6c Schema, das Ausmaß der Defekte in den verschiedenen Herzsepten zeigend. def Lücke im Truncus-Bulbusseptum; fo I Foramen ovale I.; fo II Foramen ovale II.; pm Gegend der Pars membranacea septi. 6d Aufsicht auf das Truncusostium von oben mit der den Klappen zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten 1-4. cd, cs rechte, linke Kranzarterie.

die Mitte der linken hinteren halbmondförmigen Klappe zu verfolgen ist (daher mit 1 zu bezeichnen), während der vordere (linke) Ausläufer viel höher oben in der Wand des gemeinsamen Schlagaderrohres endet, ohne daß anzugeben wäre, gegen welche Klappe er hinweist. Der interpulmonale Sporn annähernd gegen die

Mitte der linken vorderen Klappe (daher 2) verfolgbar. Knapp unterhalb des Ostiums verläuft in der rechten Kammer eine Muskelleiste (m) von der Kammerscheidewand gegen die Kammervorderwand, einer Verbindung der Bulbuswülste A und B entsprechend. Eine Crista supraventricularis nur wenig ausgeprägt. Pars membranacea septi an gewöhnlicher Stelle unterhalb des Septumsegels der Tricuspidalis, wodurch der Ansatz des Segels in zwei annähernd gleiche Hälften geteilt wird. Venöser Klappenapparat unverändert, regelrecht gebildet. Wand der rechten Kammer 3, die der linken 5 mm dick. Kammerscheidewand, abgesehen von der oben erwähnten Öffnung, normal. Auch alle übrigen Scheidewände des Herzens o. B. Foramen ovale II. als eiförmiger Schlitz erhalten, nicht überdeckt. Foramen ovale I. geschlossen. Ductus Botalli fehlt.

Bei genauerer Betrachtung finden sich also 4 halbmondförmige Klappen, deren Größenverhältnisse, Lage und Ursprung der Kranzschlagadern aus den linearen Skizzen (Abb. 6 a u. 6 d) zu entnehmen ist. Durch Verfolgung der Ausläufer des Septum aorticopulmonale und des Septum interpulmonale, ferner durch die Lokalisation der Coronarostien lassen sich die 4 Klappen in dem oben (S. 874, vgl. Abb. 4) besprochenen Sinne bezeichnen (Aufsicht auf das Ostium von oben her, Abb. 6d). Das Schema 6c soll das Ausmaß des Defektes im Septum trunci et bulbi zeigen; die Verzweigungen und der Verlauf der hier rechtsläufigen Aorta ergeben sich aus dem Schema 6b.

Die mikroskopische Untersuchung der mit den polypösen Wucherungen bedeckten Klappen ergab keinerlei frische, entzündliche Veränderungen. Entsprechend der schon makroskopisch erkennbaren Form erweisen sich die Klappen auch bei mikroskopischer Untersuchung sehr unregelmäßig gestaltet.

In einem Schnittbild (Abb. 7) etwa in der Mitte der Klappe, der Gefäßlichtung zugewendet, ein umschriebener Wucherungsherd (w) im subendokardialen Gewebe, innerhalb dessen Fasern senkrecht zur Klappenoberfläche aufsteigen und auch die meisten Zellen mit ihrer Längsachse senkrecht gegen die Oberfläche angeordnet sind. Dort wo dieser Wucherungsherd der bindegewebigen Grundplatte der Klappe (fg) anliegt, ist diese etwas aufgefaserst und ein dichter Zug grenzt den Herd an seiner Basis ab. Auch sind es die Fasern der bindegewebigen Platte, welche, wie man bei Färbung nach van Gieson sieht, senkrecht gegen die Oberfläche aufsteigen. In der Gegend des freien Randes die Klappe durch Wucherung des gleichen Gewebes (w') keulenförmig verdickt, wobei auch hier die fibröse Grundplatte ganz aufgefaserst ist. Eine dünne, oberflächliche Gewebslage verläuft dem oberflächlichen Kontur der Klappe entlang; sie entspricht dem Endokard. Die Zellen der Wucherungsherde, zum Teil spindelig, zum Teil sternförmig wie Myxomzellen. Das feinfaserige Zwischengewebe zwischen diesen Zellen nimmt meist eine blaßbläuliche Farbe und nur zum Teil einen blassen Eosinton an.

Zusammenfassung: Im vorliegenden Falle (1) ist also ein Septum aorticopulmonale tatsächlich angelegt, jedoch noch hoch oben stehen geblieben. Die Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste A und B ist — wenn auch unvollkommen — erfolgt, jedoch ist eine Berührung zwischen Truncus- und Bulbus-Septum unterblieben. Auf diese Weise ist ein großer gemeinsamer Defekt im Bereiche des Truncus- und Bulbusseptums erhalten geblieben (Abb. 6c). Das nicht ent-

sprechende Herabrücken des ersteren hat gleichzeitig eine normale Verschmelzung der distalen Bulbuswülste 1 und 3 gestört, so daß im Bereiche des Ventils eine ungewöhnliche Klappenbildung entstanden ist, die vollkommen der gleicht, wie wir sie während der embryonalen Entwicklung vorübergehend im noch gemeinsamen Truncus arteriosus

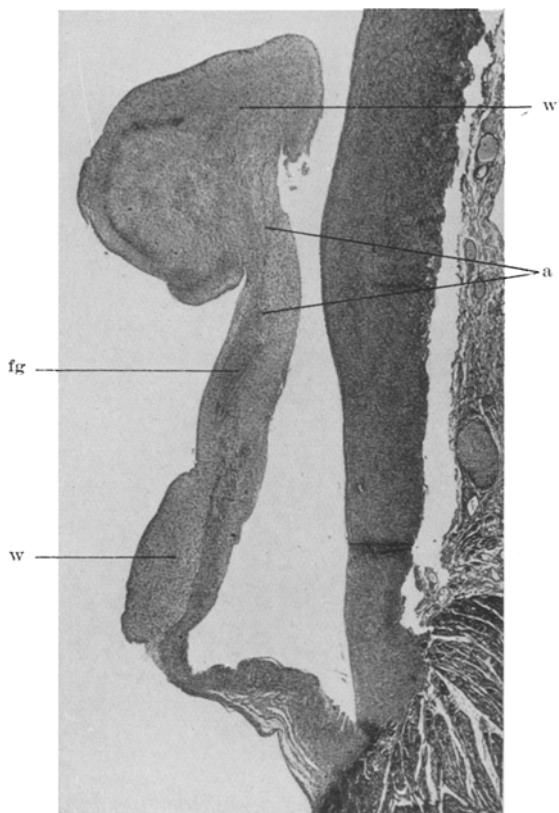


Abb. 7. Schnittbild aus einer mikroskopischen Schnittreihe durch eine Klappe des Truncus in Fall 1. a Aufsplitterung der bindegewebigen Grundplatte; fg bindegewebige Grundplatte; w, w' Wucherungsherde aus subendokardialem Gewebe. Vergr. Zeiß Planar 50 mm.

finden. Die Drehung im Bereiche des Truncus-Bulbusrohres ist dabei in regelrechtem Sinne erfolgt, jedoch in geringerem Ausmaß, um etwa 45° weniger als gewöhnlich. Die übrigen Anteile des Septums, Pars membranacea und auch das Foramen ovale primum sind geschlossen. Das Foramen ovale secundum ist, anscheinend infolge der abnormen Kreislaufverhältnisse, etwas weiter offen geblieben als gewöhnlich.

Die mikroskopische Untersuchung der verdickten Klappen des Truncus konnte keine sicheren entzündlichen Veränderungen oder Überbleibsel

nach solchen feststellen. Auch im Herzmuskel fehlten Zeichen einer stattgehabten Entzündung, weshalb wir wohl berechtigt sein dürften, diese abwegige Gestaltung der Klappen auf eine Entwicklung anomalie zurückzuführen, bestehend in einem Wachstumsexzeß des subendokardialen Gewebes¹.

Die beiden folgenden Fälle stammen aus der Sammlung des pathologisch-anatomischen Institutes der Wiener Universität.

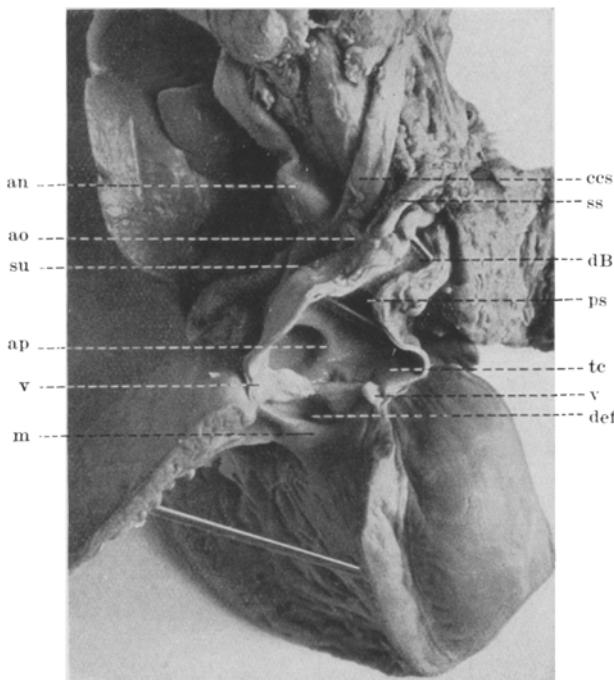


Abb. 8. Herz von Fall 2 (rechte Kammer eröffnet). Truncus arteriosus communis persistens partialis. an Arteria anonyma; ao Aorta; ap Septum aortopulmonale; ccs Arteria carotis communis sinistra; dB Ductus Botalli; def Lücke in der Kammerscheidewand; m muskuläre Brücke zwischen A und B; ps Arteria pulmonalis sinistra; ss Arteria subclavia sinistra; su Furche an der Außenfläche des Truncus communis; te Truncus communis; v vordere Semilunarklappe am Truncusostium. 1/2 d. nat. Gr.

Fall 2: Dieses Präparat wurde am 8. 6. 96 vom gerichtlichen Institut der Wiener Universität der Anstalt überlassen und stammt von einem *mehrere Monate alten Kinde*.

Herz (Abb. 8): $5\frac{1}{2}$ cm größte Länge des Kammeranteils, 7 cm größter querer Durchmesser, von welchem 5 cm auf die rechte, 2 cm auf die linke Kammer entfallen.

¹ In einem anderen Abschnitt unserer Arbeit sollen derartige Klappenveränderungen eine entsprechende Würdigung finden, weshalb sie hier nicht eingehender berücksichtigt werden sollen.

Wand der rechten Kammer 5 mm, die der linken 6 mm dick. Herzspitze von rechter Kammer gebildet. Sulus interventricularis vorne und rückwärts sehr

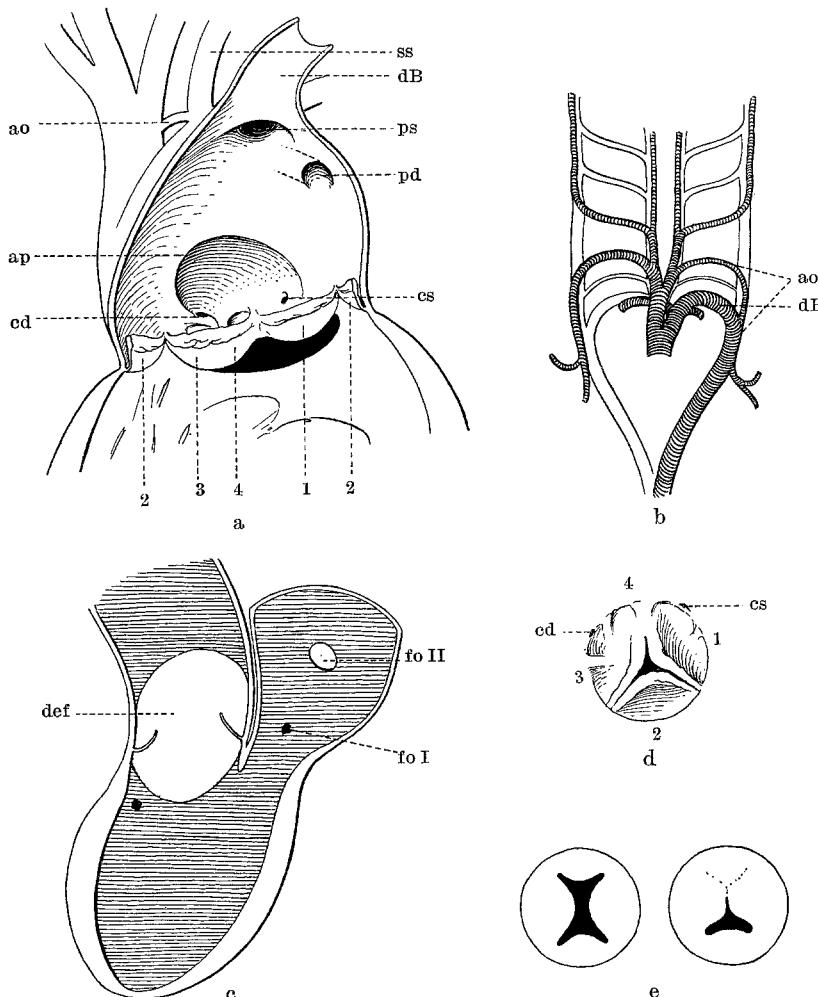


Abb. 9a–e. Erklärende Strichzeichnungen zu Fall 2. 9a Schematische Zeichnung des anatomischen Präparates. ao Aortenbogen; ap Septum aortopulmonale; cd, cs rechte, linke Coronararterie; dB Ductus Botalli; pd, ps rechte, linke Pulmonalarterie; ss linke Arteria subclavia; 1, 2, 3, 4 Klappen am Truncusostium mit der zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten. 9b Schematische Skizze der Arterienverzweigung. ao Aortenbogen und absteigende Aorta; dB Ductus Botalli. 9c Schema, das Ausmaß der Defekte in den verschiedenen Herzsepten zeigend. 9d Aufsicht auf das Truncusostium von oben her (schematisiert) mit der Bezeichnung 1, 2, 3, 4 zur Darstellung der den Klappen zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten. 9e Mutmaßliche schematische Ableitung der Klappen des Truncusostiums im Vergleich zur Regel.

deutlich, eine dem Conus arteriosus entsprechende Vorwölbung wird vermißt. Während Hohlvenen und Lungenvenen in normaler Weise einmünden, entspringt

an der Herzkrone nur ein auffallend weites arterielles Gefäß (tc), welches anscheinend aus beiden Kammern hervortritt. Es ist sehr weit, sein Umfang beträgt über den Klappen 7,2 cm. An ihm schon von außen eine tiefe, annähernd vertikale Furche (su) sichtbar und nach Eröffnung des Herzens und dieses Gefäßes zeigt sich, daß letzteres über beiden Kammern reitet und infolge eines im obersten, vordersten Anteil des Kammerseptums gelegenen Defektes (def) auch von beiden Kammern aus zugänglich ist. Nach unten der Defekt durch eine dicke Muskelleiste (m), die offenbar A und B verbindet, begrenzt. Crista supraventricularis nicht stark entwickelt. Am Ostium 3 sehr große (etwa 1 cm breite) Semilunarklappen mit leicht wulstig verdickten Rändern, eine vordere (v), eine linke und eine rechte hintere. Während die vordere Klappe mit den beiden anschließenden an den Commissuren regelrecht zusammentrifft, sind rechte und linke hintere Klappe miteinander vereinigt. Vorderer Sinus Valsalvae glatt und durchaus normal. Dagegen an der Wand des gemeinsamen Gefäßes im linken und rechten Sinus Valsalvae (vgl. Skizze Abb. 9a u. d) Leisten. Eine vertikale verläuft an der Wand des linken Sinus und deutet eine Trennung dieses Sinus in eine vordere und hintere Hälfte an, wobei aus der hinteren Hälfte dieser Tasche die linke Kranzschlagader entspringt.

Besonders verwickelt sind die Verhältnisse im Bereich der rechten hinteren Semilunartasche. Hier zunächst eine deutlich ausgeprägte, näher der Commissur mit der vorderen Klappe gelegene, vertikale Leiste an der Wand des Rohres und nach hinten von ihr ein Coronarostium, das rechte, und zwar oberhalb der Höhe des freien Klappenrandes gelegen. Dann bemerkt man aber auch noch eine zweite vertikale, weiter hinten gelegene Leiste und eine horizontale in der Tiefe des Sinus Valsalvae etwa dem freien Klappenrand parallel verlaufende. Sie verursachen weitere Unterteilungen des Sinus. Die Deutung dieser beiden letztgenannten ist uns nicht gelungen. Man könnte daran denken, sie nicht als vorgebildet, sondern als erst durch die Härtung entstanden aufzufassen. Dagegen ist die zuerst beschriebene, weiter vorne gelegene vertikale Leiste an der äußeren Sinuswand ohne weiteres als rechter Ausläufer des gleich zu beschreibenden Septum aortopulmonale zu erkennen. Der linke Ausläufer dieses Septums hat die Leiste an der äußeren Wand des linken hinteren Sinus Valsalvae gebildet.

Verfolgt man nun den weiteren Gefäßverlauf, so ist als besonders auffälliger Befund eine sichelförmig zugeschräfte, nach unten offene Scheidewand (ap) festzustellen, welche entsprechend der schon bei der äußeren Beschreibung erwähnten tiefen Einkerbung auch im Inneren eine weitgehende Zweiteilung des Rohres andeutet. Der sonach mehr nach hinten gelagerte schwächere Anteil des Rohres läßt sich nach oben in eine regelrecht gelegene und entsprechend starke Anonyma (an) und Carotis communis sinistra (cos) verfolgen. Nach Abgabe dieser Äste setzt sich der hintere Anteil des Truncusrohres, im Bogen nach links verlaufend, als ganz dünnes, etwa 2 mm im Durchmesser haltendes Gefäß (ao) fort, welches mit dem vorderen, stärkeren Hauptast des am Ostium gemeinsamen Truncus in Verbindung steht. Von diesem geht gerade an seiner Vereinigungsstelle mit dem dünnen Gefäß die linke Subclavia (ss) ab; das Gefäß selbst setzt sich dann als ziemlich dickes Rohr in die absteigende Aorta fort und schwingt sich dabei über den linken Stammbronchus. Die beiden Lungenarterienäste (pd, ps) entspringen getrennt aus dem vorderen Teile des unten gemeinsamen Rohres an dem linken und hinteren Umfang desselben. Dabei geht zuerst 4 cm oberhalb des Ostiums von der linken Wand der Ast für die rechte Lunge ab, der hinter dem großen Arterienrohr an den Lungenhilus gelangt. 1 cm oberhalb davon läuft, mehr aus der Hinterwand entspringend, ein selbständiges Gefäß zum linken Lungenhilus (ps). Die Lücke in der Kammerscheidewand (def) liegt unterhalb der beiden hinteren Klappen und ist annähernd von querovaler Form, $1\frac{1}{2}$ cm breit und nicht über 5 mm hoch. Sie wird an ihrem unteren Rande von dem schon erwähnten kräftigen Muskelwulst (m) begrenzt, der von der Scheidewand zur Vorderwand der rechten

Kammer zieht. Crista supraventricularis wenig ausgeprägt. Septum membranaceum an gewöhnlicher Stelle und hat mit dieser Lücke nichts zu tun. Die linke hintere Taschenklappe und der linke Teil der rechten hinteren liegen über der linken Herzkammer. Übrige (venöse) Klappen unverändert, regelrecht gebildet, ebenso sämtliche Scheidewände des Herzens, abgesehen von der in der Kammerscheidewand beschriebenen Lücke. Foramen ovale secundum als etwa linsengroßes Loch offen geblieben.

Fassen wir zusammen, so ist hier (Fall 2) die Drehung im Bereiche des Ventils in richtiger Weise vor sich gegangen. Es sind drei große halbmondförmige Klappen entwickelt, eine rechte und linke hintere, sowie eine vordere (Abb. 9a, 9d). Das Septum aorticopulomale (ap) ist hier weiter herunter gerückt als in Fall 1. Der interpulmonale Sporn ist hier noch gar nicht entwickelt, wodurch die beiden Pulmonalisäste jeder selbständig etwa 4 cm oberhalb vom Ostium des Truncus aus dem gemeinsamen Stamm desselben abgehen. In bemerkenswerter Weise ist hier linkerseits der 6. (Pulmonalis-) Bogen des Kiemenarteriensystems kräftig entwickelt und offenbar an Stelle des hier außerordentlich dünnen 4. Bogens (Aortenbogens) getreten (Abb. 9b). Dieser macht dadurch auf den ersten Blick den Eindruck eines Ductus Botalli. In Wirklichkeit verbindet der Ductus Botalli, der etwa bleistiftdick ist, den Truncus communis mit dem absteigenden Teil der Aorta und täuscht daher zunächst den Bogen vor. Die genauere Besichtigung der Taschenklappen ergibt, daß der Bulbuswulst 2 in der Regel entsprechender Weise angelegt ist, 1 und 3 sind mit ihrem freien Rand in den hinteren Anteilen vereinigt. Sie lassen sich nach der Lage der Coronarostien mit Sicherheit bestimmen. Der rechte Ausläufer des Septum aorticopulmonale reicht in die Tasche des Bulbuswulstes 3 herunter und deutet bereits eine Zweiteilung desselben in eine vordere und hintere Hälfte an, ebenso weist der in die Bulbustasche 1 herunterreichende linke Ausläufer des aortopulmonalen Septums auf eine unvollkommene Unterteilung in eine vordere und hintere Abteilung dieser Tasche hin. Das Derivat des Bulbuswulstes 4 ist von dem des 3 nur durch eine zarte Leiste, die an der Truncuswand entspringt, abgegrenzt. Die Klappe selbst ist für 3 und 4 gemeinsam. Die mutmaßlichen Verhältnisse der Klappenbildung sind aus dem Schema (Abb. 9e) zu ersehen.

Es handelt sich also auch hier um einen unvollständigen, gemeinsamen Defekt im Bereiche des Bulbusseptums und Truncusseptums, der etwas kleiner ist als im Falle 1. Pars membranacea septi und Foramen ovale primum sind geschlossen, das Foramen ovale secundum ist offen geblieben. Die proximalen Bulbuswülste sind verschmolzen — vermutlich allerdings nicht vollständig —, es ist daher auch im Bereiche des Bulbus eine Teilung in zwei Rohre zustande gekommen. Ähnlich wie im Falle 1 ist die Crista supraventricularis wenig entwickelt. Wenn sich auch in der Höhe des Ventiles des gemeinsamen Truncus *nur 3 Klappen entwickelt* haben, so ist *doch aus den Leisten an der Wand*

der Sinus Valsalvae deutlich die Zusammensetzung aus ursprünglich 4 Klappen erkennbar. Der distale Bulbuswulst 4 ist, wenn auch nicht zur Ausbildung gekommen, in Resten vorhanden.

Fall 3: 1 Woche alt, männlich (Findelhaus, 1891), M. N. 5258: Brustorgane.

Herz (Abb. 10): Verhältnismäßig groß, größte Länge der Kammern 4 cm, größter Querdurchmesser $3\frac{1}{2}$ cm, wovon 1 cm auf die Breite der rechten, $2\frac{1}{2}$ cm auf die der linken Kammer entfallen. Herzspitze ausschließlich von der linken Kammer gebildet. Erhaltene linke obere Hohlvene, sonst Venen normal. An der Herzkrone nur eine große Arterie (tc), die der rechten Herzkammer angehört und oberhalb



Abb. 10. Brustorgane des Falles 3. Truncus arteriosus communis persistens totalis. an Arteria anonyma; ccs Arteria carotis communis sinistra; def große Lücke der Kammerscheidewand; pd rechte Pulmonalarterie; te Truncus communis. $\frac{4}{5}$ d. nat. Gr.

der Klappen einen Umfang von 2 cm besitzt. An ihrem Ostium 3 Klappen, eine rechte und linke hintere sowie eine vordere, die durchwegs groß, zart und wohlgebildet sind; rechte 10, linke 8, vordere 6 mm im Querdurchmesser. An der äußeren Wand des Sinus Valsalvae der rechten hinteren Klappe am oberen Rande desselben 2 Halbbogen, durch welche eine Unterteilung dieser auch besonders großen Tasche in eine vordere und hintere Hälfte angedeutet wird (Abb. 11a). Kranzschlagadern gehen aus den beiden hinteren Taschen ab, die linke mehr der hinteren Commissur der linken Klappe, die rechte mehr der vorderen Commissur der rechten Klappe genähert. Unterhalb des Ostiums ein mächtiger Muskelwulst, welcher, nach unten konkav, mit einem zweiten, nach oben konkav geformten eine etwa kleinmünzengroße, rundliche Lücke der Kammerscheidewand (def) begrenzt. Gemeinsames venöses, von 3 Klappen umsäumtes Ostium. Foramen ovale I. und II., weit offen. Wand der linken Herzkammer 5, die der rechten 3 mm dick; Dicke der Kammerscheidewand 7 mm. Bei der Verfolgung des gemeinsamen Arterienrohres in seine Äste beiderseits vor dem Übergang in den Bogen je ein Ast, der zum rechten und linken Lungenhilus verläuft, entsprechend den beiden hier noch völlig getrennten

Lungenschlagaderästen (Abb. 11a, ps, pd). In seinem weiteren Verlauf entspricht das Gefäß völlig dem Charakter der Aorta, es verläuft bogenförmig über den linken Stammbronchus und gibt am Bogen in gewöhnlicher Weise die 3 großen Äste ab.

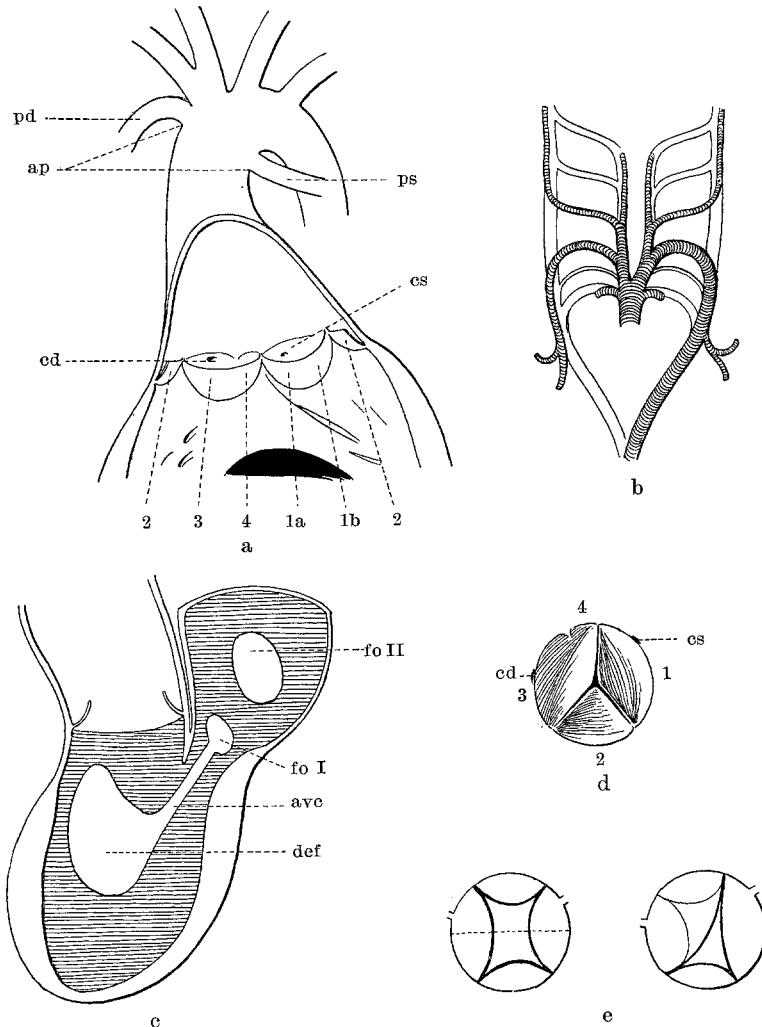


Abb. 11a—e. Erklärende schematische Zeichnungen zu Fall 3. 11a Schema des anatomischen Präparates. ap beiderseitige aortopulmonale Sporne; cd, cs rechte, linke Coronararterie; pd, ps rechte, linke Pulmonalarterie; 1, 2, 3, 4 Bezeichnungen der Klappen am Truncusostium nach ihrer zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten. 11b Schematische Darstellung der Arterienverzweigungen. 11c Schema der Defektbildungen in den verschiedenen Septen. ave Ostium atrioventriculare commune; def großer Defekt der Kammerscheidewand; foI, foII Foramen ovale I., II. 11d Schematische Darstellung einer Aufsicht auf das Truncusostium von oben mit den Bezeichnungen 1, 2, 3 und 4 als Ausdruck der zugrunde gelegten Ableitung der Klappen aus den distalen Bulbuswülsten. cd rechte, cs linke Coronararterie. 11e Schematische Darstellung der mutmaßlichen Verschmelzung der aus den Bulbuswülsten 3 und 4 abzuleitenden Taschen im Vergleich zur Regel.

Zusammenfassend besteht also hier eine vollkommene Persistenz des Truncus arteriosus communis (vgl. Skizze Abb. 11a). Es ist auch noch nicht zur Bildung eines gemeinsamen Lungenschlagaderstammes gekommen, das Septum aorticopulmonale (ap) ist demnach noch paarig, beiderseits durch einen Sporn angedeutet. Die Verhältnisse der, abgesehen von der Pulmonalis der Regel entsprechenden Arterienverzweigungen sind aus dem Schema zu entnehmen (Abb. 11b). Die Bildung eines Ductus Botalli ist, wie auch in unserem Fall 1, nicht erfolgt. Die 3 entwickelten halbmondförmigen Klappen am Ostium lassen sich aus der Lage der Coronarostien ihrer Herkunft nach erklären: Während die distalen Bulbuswülste 1, 2 und 3 in normaler Weise angelegt sind, 1 und 3 naturgemäß ohne Teilung, da ja kein Truncusseptum entwickelt ist, ist der rudimentäre Bulbuswulst 4 mit dem 3 verschmolzen, eine Teilung wird nur an der Truncuswand angedeutet; diese Klappe (3) ist daher auch wesentlich breiter als die beiden anderen. Die letzten Strichzeichnungen (e) der Abb. 11 sollen diese Vorgänge erklären und darstellen, wie man sich eine solche Verschmelzung vorstellen könnte. Unterhalb einer an das Truncusostium anschließenden, etwa 1 cm breiten Fleischbrücke besteht eine große Lücke nicht nur im vorderen, sondern im ganzen oberen Anteil der nur unvollständig hinaufgewachsenen Kammerscheidewand (Abb. 11 a u. c). Die Pars membranacea septi ist nicht entwickelt, sondern fällt in den Bereich der großen Kammerscheidewandlücke. Der Ohrkanal ist ebenfalls nicht unterteilt, es besteht ein gemeinsames Ostium venosum. Ebenso ist das Foramen ovale primum infolge mangelhaften Herabrückens des Septum atriorum primum nicht verschlossen. In seinem Bereich findet sich außerdem ein großes, offenes Foramen ovale secundum. Das vollkommene Fehlen eines gemeinsamen aortopulmonalen Septums ging also auch mit einer mangelhaften Scheidewandbildung im ganzen Herzen einher. Trotzdem ist jedoch — wie wir gleich sehen werden — vermutlich eine, wenn auch nicht ganz der Regel entsprechende, Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste A und B erfolgt.

Während jedoch in Fall 1 und 2 der Truncus communis auf der Herzkammerscheidewand, deren oberer Teil unvollständig war, reitend gefunden wurde, ist in diesem letzten Fall das Ostium des gemeinsamen Truncus nur von der rechten Kammerabteilung her zugänglich. Es müßte hier also zur Erklärung entweder angenommen werden, daß eine Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste A und B unterblieb und daß der Fleischwulst unterhalb des Ostiums nicht dem fleischig gebliebenen proximalen Abschnitt des Bulbusseptums, sondern dem mit Fleisch überdeckten Bulboaurikularsporn entspricht oder die Crista supraventricularis ist wohl entwickelt und ihr Fleisch ist es, welches den Bulboaurikularsporn überdeckt. Schließt man sich der letzteren Deutung an, so ist der Aortenanteil des Bulbusrohres durch eine

stärkere Wucherung der Muskulatur verschlossen, so daß nur der Pulmonalisteil offen geblieben ist, welcher dann, entsprechend weit, naturgemäß nur von der rechten Kammer aus zugänglich sein kann. Wie man sich bei dieser Annahme die Entwicklung der proximalen Bulbuswülste, bzw. ihre Verschmelzung vorzustellen hätte, soll sich aus den schematischen Skizzen (Abb. 12) ergeben. Die ersten 2 Zeichnungen sollen die normalen Verhältnisse darstellen, wobei in der zweiten zu sehen ist, wie sich nach Verschmelzung der Bulbuswülste A und B Muskelbündel zwischen die Anfangsteile der Ausströmungsrohre einschieben. Die Vorstellung, die wir für die Ausbildung nur eines Bulbusrohres und zwar des Pulmonalisteiles in unserem Fall 3 als Erklärung zugrunde legen möchten, ist in der dritten Zeichnung zum Ausdruck gebracht.

Wenn wir in der Folge noch über einen Fall von partiellem Erhaltenbleiben des Truncus arteriosus communis berichten, so geschieht dies vor

allem, weil sich auch bei ihm — als besonders seltener Befund — an dem gemeinsamen arteriellen Ostium 4 halbmondförmige Klappen fanden, weil an seinen Klappen die Veränderungen einer „fetalen Endokarditis“ bestanden und außerdem deswegen, weil über diesen mehrere Wochen hindurch beobachteten Fall genaue klinische Angaben

vorliegen. Es handelte sich um ein $2\frac{1}{2}$ Monate altes Mädchen, welches am 30. 7. 30 im Säuglingsheim Baden bei Wien mit der klinischen Diagnose „angeborener Herzfehler“ verstorben war¹.

Fall 4: Aloisia P., $2\frac{1}{2}$ Monate alt.

Vorgesichte: Beide Eltern angeblich herzleidend. Von überstandenen Krankheiten der Mutter Pneumonie und Grippe und im Jahre 1925 „Apicitis“ bekannt. Über Krankheiten während der Schwangerschaft nichts angegeben. Kind am 1. 7. 30, $1\frac{1}{2}$ Monate alt, wegen schlechten Gedeihens in die Anstalt aufgenommen.

Krankheitszustand: Kind blaß, blaßsüchtig, Mikropolyadenie. *Herz:* Spitzensstoß außerhalb der Mamillarlinie im 5. Intercostalraum, verbreitert und hebend. Herzdämpfung absolut und relativ verbreitert; absolute Herzdämpfung rechts zwei Querfinger auswärts vom Brustbeinrande, nach oben am oberen Rand der 3. Rippe. Über der Mitrals ein langgezogenes sausendes Geräusch im Anschluß an den 1. Ton, der 2. Ton ist klappend. Über der Aorta Herztöne dumpf und unrein, 2. Pulmonalton akzentuiert. *Puls:* rhythmisch, 140 in der Minute. *Organe:* Milz unter dem Rippenbogen tastbar, ebenso die Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Lunge o. B.; um so auffallender respiratorische Einziehungen an den Zwerch-

¹ Für die freundliche Überlassung der Organe und Mitteilung der klinischen Daten sei an dieser Stelle Herrn Primarius Dr. Wengraf, dem Leiter des Säuglingsheimes, besonders gedankt.

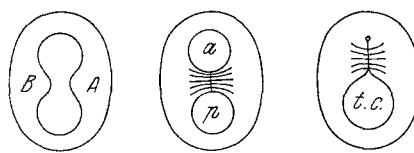


Abb. 12. Schematische Darstellung der Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste A und B in der Regel (1. und 2. Zeichnung) und eine mutmaßliche solche in Fall 3 mit Verschließung des Aortenteiles des Bulbusrohres (3. Zeichnung).



Abb. 13. Herz von Fall 4. Partielle Persistenz des Truncus communis, „Endocarditis fetalis“. Ansicht des Herzens von außen. ao Korperschlagader; dB Botallischer Gang; p Stamm der Lungen- schlagader; tc Truncus communis, $\frac{5}{6}$ d. nat. Gr.

Abb. 14. Herz von Fall 4. Truncus communis, teilweise erhalten und „fetale Endokarditis“. Rechte Kammer und Truncus eröffnet; ap aortopulmonales Septum; def Fissure in der Kammerscheidewand; hi, hr hintere linke, hintere rechte Semilunarklappe; ip interpulmonaler Sporn; vr, v1 Vordere linke, vordere rechte Semilunarklappe.

fellansätzen beiderseits. *Blutbefund*: 4,7 Millionen rote, Sahli unkorrigiert 69. *Harnbefund*: Eiweiß negativ, im Sediment spärlich granulierte Zylinder.

Krankheitsverlauf: Kind hat in der Folgezeit mäßig zugenommen. Andauernd erhöhte, bis subfebrile Temperaturen. Von Digitalisierung wird abgesehen, da Erbrechen auftritt. 27. 7. 30. Verschlechterung des Allgemeinbefindens, zunehmende Blässe, Gewichtsabnahme, im Harn zahlreiche Leukocyten, spärliche rote Blutkörperchen, Eiweiß positiv. Unter zunehmender Herzschwäche Tod am 30. 7. 30.

Klinische Diagnose: Pyurie, Vitium cordis congenitum.

Bei der *Obduktion* der übersandten Organe (Dr. Feller) fand sich:

Herz auffallend groß, größter Umfang im Kammeranteil $16\frac{1}{2}$ cm, größte Länge desselben 6 cm. Vergrößerung erstreckt sich auf beide Herzkammern, jedoch auf die rechte mehr als auf die linke (Abb. 13). Einmündung der Hohl- und Lungenvenen regelrecht; am oberen Rand des Kammeranteils, mehr rechts gelegen, nur ein großer Arterienstamm (tc), aus welchem einerseits die Äste des Aortenbogens (ao), andererseits die beiderseitigen Lungenschlagadern (p) entspringen. Linke Pulmonalarterie dabei durch einen noch nicht ganz verschlossenen Ductus Botalli (dB) mit der Konkavität des Aortenbogens verbunden. Eine von oben her einschneidende Furche teilt den im unteren Abschnitt gemeinsamen großen Arterienstamm in einen links gelegenen Anteil, der in seinem weiteren Verlauf dem einer normalen Körperschlagader entspricht, und in einen rechts gelegenen ganz kurzen Stamm, aus welchem die Hauptäste der Lungenarterie hervorgehen, der also als kurzer Lungenarterienstamm anzusehen ist. Durchmesser des gemeinsamen Arterienstammes oberhalb der Klappen 16 mm. Bei der Eröffnung des gemeinsamen Truncus (Abb. 14) an dem ebenfalls gemeinsamen Ostium 4 Klappen und zwar je eine vordere und hintere rechte (vr, hr) sowie eine vordere und hintere linke (vl, hl). Die beiden rechts gelegenen und die vordere linke annähernd gleich groß (querer Durchmesser etwa 8 mm), linke hintere (hl) aber wesentlich kleiner, querer Durchmesser bloß 5 mm. Am hinteren Ende des rechten vorderen Sinus Valsalvae noch unterhalb des freien Randes der Klappe das rechte Coronarostium, linkes knapp oberhalb der Commissur zwischen den beiden hinten gelegenen halbmondförmigen Klappen, dabei aber doch schon eher in den Bereich der linken hinteren Semilunartasche gehörig. Klappen selbst wulstig und unregelmäßig höckerig, bestehen aus einer eigenartigen, etwas durchscheinenden, grauen Gewebsmasse. Unmittelbar unterhalb vom Ostium und zwar unterhalb der beiden hinteren Semilunarklappen eine annähernd querovale, 12×8 mm in ihren größten Durchmessern haltende Lücke im obersten Anteil der Kammerscheidewand (def). Das gemeinsame Ostium liegt somit über dem Scheidewanddefekt, wobei die beiden hinteren Klappen über die linke, die beiden vorderen über die rechte Kammer zu liegen kommen. Aortopulmonales Septum (ap), welches entsprechend der Einkerbung des Truncus communis von außen her am eröffneten Gefäß zu sehen ist, hoch oben als Leiste stehen geblieben. Sein hinterer Ausläufer endet mehr als 2 cm oberhalb vom linken Coronarostium in der hinteren Truncuswand, während der vordere Ausläufer sich ebenfalls nach kurzem Verlauf in der Vorderwand des Truncus verliert, ohne daß man bestimmen könnte, wohin er strebt. Übriger Klappenapparat unversehrt, auch sonstige Scheidewandbildung, abgesehen von der beschriebenen Lücke, in richtiger Weise erfolgt. Septum membranaceum nicht in den Scheidewanddefekt einbezogen. Beide Kammerabschnitte sehr dickwandig, linke Kammer bis 9 mm, rechte bis 11 mm dick. Rechter Vorhof etwas größer als der linke, Vorhofwand rechts 3, links 2 mm dick. Der Lage der embryonalen Bulbuswülste A und B entsprechend finden sich zwei fleischige Höcker, wovon der eine (A) unterhalb des freien Randes der Kammerscheidewand gelegen ist, der andere (B) unterhalb der rechten vorderen Semilunarklappe zu finden ist. Die beiden Fleischwülste sind nur durch eine ganz schmale (etwa 1 mm breite) Muskelleiste in Verbindung, welche mit ihrem freien oberen Rand zum Teil dem Ansatz des vorderen Segels des Tricuspidalis anliegt.

Die Crista supraventricularis an der Vorderwand der rechten Kammer in gewohnter Lage und kräftig ausgebildet.

Organbefund: Lungen rostbraun, von zäher Konsistenz, in den Bronchialästen schleimige Flüssigkeit. Dementsprechend in den dorsalen und basalen Lungenabschnitten ausgedehnte dunkelrote, atelektatische Herde infolge Verstopfung der Bronchiallumina. Leber, Milz und Nieren venös-hyperämisch.

Mikroskopische Untersuchung: *Niere* trübe Schwellung, keine Zeichen für eine aufsteigende Entzündung. *Milz:* Capillare Venen stark mit Blut gefüllt, keine Bindegewebsvermehrung. *Lunge* sehr blutüberfüllt, ausgedehnte Blaustritte

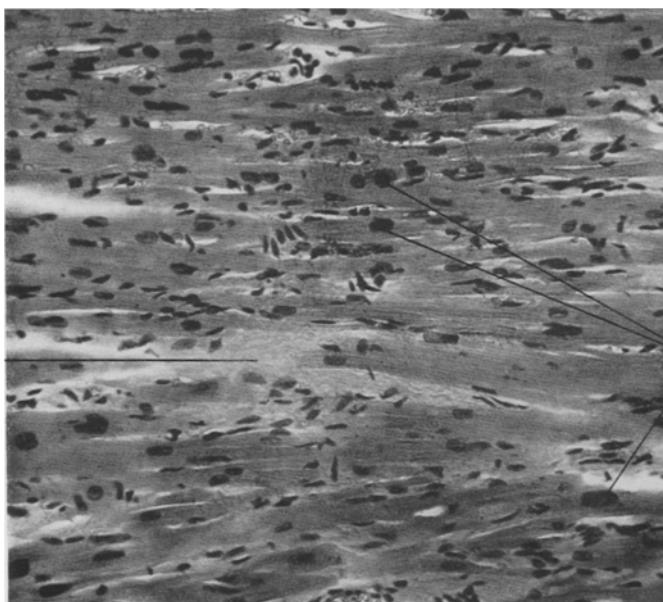


Abb. 15. Schnittbild aus dem Herzmuskel von Fall 4. h Hypertrophische Herzmuskelzellen; s Myokardschwiele. Vergr. Zeiß C, Ok. 1.

in der Lichtung der Lungenbläschen (Stauungsinfarkte). Ziemlich umfängliche Abstoßung des Alveolarepithels. *Leber:* Diffuse, feintropfige, mäßig hochgradige Verfettung der Epithelzellen. Capillaren reichlich mit Blut gefüllt, dabei viele weiße Blutkörperchen, besonders Leukocyten enthaltend. Periportale Felder im ganzen etwas verbreitert, ohne Zelleinlagerung. Außerdem diffus verstreut kleine Granulomherde aus Fibroblasten, Epitheloidzellen und Lymphocyten. Interstitielles Bindegewebe im *Herzen* stellenweise verbreitert, mit Bildung kleiner Schwien (Abb. 15s); in der Umgebung von solchen die Herzmuskelzellen teilweise hypertrophisch (Abb. 15h). *Eisenreaktion* in den Leberzellen, den Reticulumzellen der Milz und in den Bindegewebzellen der Alveolarsepten der Lunge positiv, in der Niere negativ.

Die Untersuchung der *Klappen des Truncus* (Abb. 16) ergab in einem Schnittbild mehrfach höckerige Vorwölbungen des subendokardialen Gewebes, sowohl an der dem Sinus Valsalvae zugewendeten Oberfläche, als auch an der der Gefäßlichtung zugekehrten (w). Die Zellen dieser Wucherungsherde zum größeren Teil

spindelig, vielfach wieder vom Aussehen von Myxomzellen. Bei den spindeligen Zellen eine Anordnung senkrecht zur Längsachse der Klappe häufig, auch steigen zahlreiche Fasern senkrecht zur Oberfläche auf. Bindegewebige Grundplatte (fg) liegt, wie man namentlich in einem nach van Gieson gefärbten Schnitt erkennt, annähernd zentral, durchwegs aufgefaserst (a), besonders an solchen Stellen, wo ihr die gewucherten subendokardialen Herde anliegen.

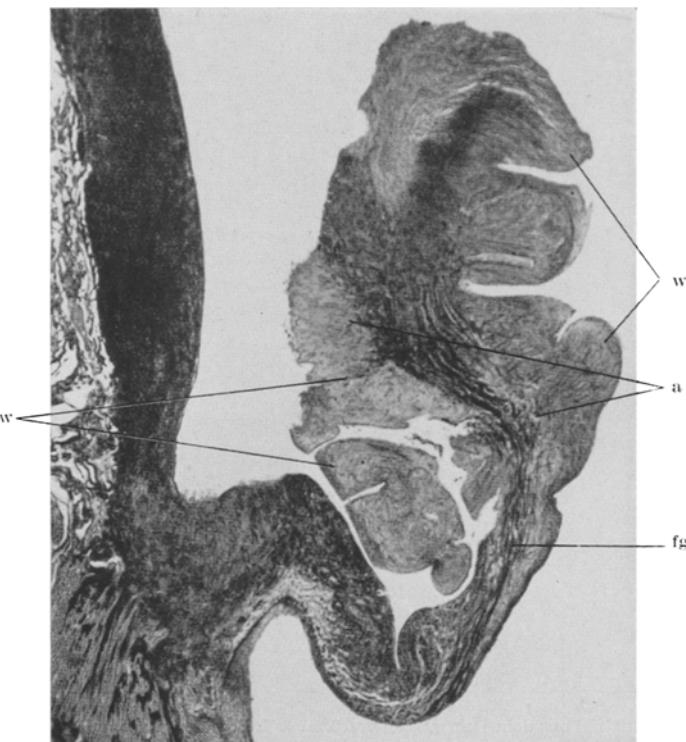


Abb. 16. Mikroskopisches Schnittbild aus einer Schnittreihe der linken vorderen Taschenklappe des Truncusostiums. a Aufsplitterung der bindegewebigen Grundplatte; fg bindegewebige Grundplatte; w Wucherungsherde aus subendokardialem Gewebe. Vergr. Zeiß Planar 50 mm.

Zusammenfassung: Darnach handelt es sich um ein partielles Erhaltenbleiben des Truncus arteriosus communis mit 4 Klappen am gemeinsamen Truncusostium. Die Drehung im Bereich des Ventiles ist in normalem Sinne, jedoch im Vergleich zur Regel, ebenso wie in dem von uns beschriebenen Falle 1, in etwas geringerem Ausmaße erfolgt (um etwa 30—40° zu wenig). Die einzelnen Taschenklappen lassen sich nach dem Abgang der Kranzschlagadern entsprechend ihrer Herkunft aus den distalen Bulbuswülsten mit 1—4 bezeichnen, wie dies durch die beigegebene schematische Zeichnung (Abb. 17) veranschaulicht wird. Das

aortopulmonale Septum, sowie auch der interpulmonale Sporn sind so hoch oben stehen geblieben, daß es nicht möglich ist, festzustellen, wohin ihre Ausläufer streben. Wie bei allen bisher beschriebenen Fällen von Truncuspersistenz erstreckt sich auch hier der Defekt nicht nur auf das Truncus-, sondern auch auf das Bulbusseptum, wodurch eine gemeinsame Lücke im Truncus-Bulbusseptum entsteht. Eine Verschmelzung der Bulbuswülste A und B ist, wenn überhaupt, nur in ganz geringem Ausmaße erfolgt und vielleicht durch die in der Beschreibung erwähnte schmale, quere Muskelleiste angedeutet. Die Lücke im Septum stellt sich am ausgebildeten Herzen als großer Defekt im obersten Teil der Kammerscheidewand dar, über welchem das gemeinsame Truncusrohr reitet, wobei es mit seinem größeren Teil über der rechten, mit seinem kleineren Anteil über der linken Kammer gelegen ist. Die Pars membranacea septi ist unabhängig vom Defekt im Bulbusseptum in normaler Weise angelegt. Sogar das Foramen ovale secundum ist verschlossen. Als Seltenheit — auch bei partieller Truncuspersistenz — ist ein Ductus arteriosus Botalli vorhanden, der noch nicht ganz verödet und eben für eine ganz feine Sonde durchgängig ist. Bisher fand sich ein solcher bloß noch in unserem Falle 2 ausgebildet.

Aus dem Organbefund sei zusammenfassend hervorgehoben, daß sich eine positive Eisenreaktion in Lunge, Leber und Milz fand, was auf eine längere Dauer der Kreislaufstörung hinweist. Auch die Verfettung der Leber wäre in diesem Sinne zu deuten, ebenso die beschriebenen Lungenveränderungen, welche für Stauungslunge kennzeichnend sind. Die im Herzmuskel auftretenden spärlichen Schwielenherde mit hypertrofischen Muskelzellen in der Umgebung können dafür sprechen, daß die plumpen und wulstigen Verdickungen an den Semilunarklappen eine entzündliche Ursache haben. Bekanntlich hat seinerzeit *B. Fischer* darauf hingewiesen, daß bei angeborener „Herzklappenentzündung“ der gleichzeitige Befund von Veränderungen im Herzfleisch auch für die entzündliche Natur der Veränderungen an den Klappen beweisend sei. Auch der Umstand, daß die Längsachse der Zellen in den subendokardialen Wucherungsherden vielfach senkrecht zur Oberfläche verläuft, ebenso der Befund von aufsteigenden Fasern innerhalb der Herde mit Aufsplitterung der bindegewebigen Grundplatte könnten die Annahme einer entzündlichen Klappenveränderung weiter stützen.

IV. Schrifttum.

Beschreibungen von Fällen mit nur einem aus der Herzbasis entstehenden Arterienrohr reichen zeitlich weit zurück und einer der

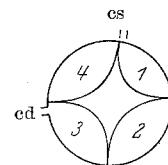


Abb. 17. Schematische Darstellung der Klappen am Truncostium in Fall 4 mit Bezeichnung der mutmaßlichen Herkunft aus den distalen Bulbuswülsten 1—4.

ältesten in diesem Zusammenhang immer wieder angeführten Fälle dürfte der von *Wilson* (1798) sein. Es handelte sich bei *Wilson* um ein reifes, 7 Tage altes Kind mit einem Defekt der Bauchdecken, in welchem ein herniöser Sack vorlag, der schon bei Lebzeiten infiziert und brandig wurde. Bei einem umfänglichen Zwerchfelldefekt lag das Herz ungewöhnlich tief, im Bereiche des Bauchdeckendefektes. Seine nähere Beschreibung soll — schon wegen der geschichtlichen Bedeutung des Falles — nach dem Original einer Übersetzung von *Wilson*s Arbeit im *Reilschen Archiv* wiedergegeben werden.

„Das Herz bestand nicht aus 4 Höhlen, sondern aus einer Nebenkammer und einer Herzkammer, welche aber beide ungewöhnlich groß waren. Aus der Herzkammer entsprang ein Schlagaderstamm, der zwischen den beiden Lungensäcken, gerade hinter der Brustdrüse in die Brusthöhle hinaufstieg, und sich alsdann in zwey große Äste teilte, von denen der eine aufwärtssteigende die Aorte, der andere zurückweichende die Lungenschlagader war. Sowohl die Aorte als die Lungenarterie verhielten sich in ihrem ferneren Verlaufe als das Normal, außer daß keine Bronchialarterien weder aus der Aorte, noch aus ihren Zerästelungen zu den Lungen gingen. An der Stelle, wo beide Arterien sich trennen, hatte die Aorte genau $1\frac{1}{4}$ Zoll, die Lungenschlagader $\frac{15}{16}$ Zoll im Durchmesser.“ Außerdem bestand eine linke obere Hohlvene statt einer rechten, welche neben der Vena azygos die Lungenvenen aufnahm, worauf sich das Gefäß in die Vorkammer ein senkte. Bronchialarterien und Bronchialvenen fehlten. Bei der Besprechung meint *Wilson*, daß die Herzmißbildung das Kind nicht gehindert hätte, auch jahrelang noch zu leben, da nach seiner Meinung bei dem Fehlen der Scheidewand das Blut kräftiger in die Lungen eingetrieben wurde, daher auch rascher durch die Lungen laufen konnte und außerdem schon stark sauerstoffhaltig war, bevor es zur Lunge gelangte.

Freilich kann bei näherem Zusehen im Schrifttum nur ein verhältnismäßig kleiner Teil als echte Truncuspersistenz anerkannt werden, während sich, wie schon *Vierordt* und *Herxheimer* betonen, eine nicht unbedeutende Zahl der unter dem Titel „*Truncus communis*“ beschriebenen Fälle schließlich als Atresie oder hochgradige Verengung der Pulmonalis oder der Aorta herausstellt, wobei dann das jeweils offen erhaltene Gefäß entsprechend weiter ist und als einziges Gefäß aus der Herzkrone hervorzugehen scheint. Daß außerdem in den älteren Fällen bei dem damaligen Stand der Entwicklungsgeschichte die Beschreibung oft auch lückenhaft ist und gerade für die Deutung notwendige Angaben vermissen läßt, kann wohl begreiflich erscheinen. Die vollständige Aufklärung mancher solcher mitgeteilter Fälle nach dem heutigen Stande der Embryologie muß infolgedessen überhaupt als aussichtslos angesehen werden.

Berücksichtigt man die angedeuteten Umstände, so wird die Zahl der als echt anzusprechenden Fälle von Truncuspersistenz sehr eingeengt.

Wenn von *Vierordt* (1898) eine Einteilung der Fälle von Persistenz des Truncus arteriosus in 3 Gruppen, „partielle Persistenz des embryonalen Truncus, einziges Arterienrohr vom Charakter der Aorta und einziges Hauptgefäß vom Charakter einer Pulmonalis“ vorgeschlagen wird, so bedarf es wohl heute kaum der Erwähnung, daß diese Einteilung vom Standpunkt der neuzeitlichen Entwicklungsgeschichte keine

Berechtigung mehr hat. Zu der 3. Gruppe (Hauptarterie vom Charakter der Pulmonalis) bemerkt außerdem schon *Vierordt* selbst, daß „ein ganz reiner, gut beschriebener Fall dieser Art nicht vorliege“. Der am ehesten zu dieser Gruppe zu rechnende Fall von *Ziegenspeck*, der zudem teilweise auf Rekonstruktion beruht, scheidet selbstverständlich aus, da schon im Obduktionsbefund erwähnt ist, daß an Stelle der aufsteigenden Aorta ein bindegewebiger Strang vorhanden ist. Wie dies schon von anderen Untersuchern (*Mönckeberg, Wirth*) vorgeschlagen wurde, kann heute für die Einteilung der Fälle von Truncuspersistenz nur mehr der Umstand bestimmd sein, ob diese unvollkommen oder vollständig ist.

Ohne weiteres zeigt dabei eine Durchsicht des Schrifttums, daß Berichte über unvollständige Persistenz des Truncus arteriosus weit zahlreicher sind, als solche über vollständige. Wir möchten jedenfalls eine ermüdende Anführung von Fällen der ersten Gruppe vermeiden, was wir um so eher tun können, als zahlreiche leicht zugängliche Arbeiten (z. B. *Pitschel*) über diese Fälle berichten, als außerdem die Zusammenstellungen von *Vierordt* und *Herxheimer* ziemlich eingehende Übersichten von Fällen mit partiellem Bestehenbleiben des Truncus bringen und nicht zuletzt deshalb, weil in den meisten der in diese Gruppe gehörigen Arbeiten — außer daß Beschreibungen von neuen Fällen gebracht werden — kaum der Versuch einer exakten Zurückführung der festgestellten anatomischen Befunde auf die während der Entwicklung vorliegenden Verhältnisse im Bereich des Truncus-Bulbusrohres unternommen wird.

Bei der viel kleineren Zahl der beschriebenen Fälle von vollständiger Persistenz des Truncus arteriosus — es sind ihrer insgesamt 10 — findet sich, offenbar schon in Würdigung des Seltenheitswertes, meist eine mehr sorgfältige und erschöpfende Beschreibung der jeweiligen Herzfehlbildung, wodurch es auch möglich ist, die einzelnen Fälle besser zu verstehen, bzw. vom Standpunkte der Entwicklung aufzulösen. Nicht berechtigt erscheint uns, daß dabei die Gruppe der unvollständigen Truncuspersistenz wiederholt als die weniger wichtige und beachtenswerte hingestellt wird, obwohl gerade, wie bereits eingangs erwähnt, die nur teilweise erfolgende Ausbildung der einzelnen in Betracht kommenden Scheidewände und Sporne weitgehende Möglichkeiten zur Auflösung und zur Zurückführung auf die Verhältnisse bei der normalen Entwicklung bieten. Auch bilden sie mit ihrer verschieden weit vorgeschrittenen Septumbildung im Truncus-Bulbusbereich eine fortlaufende Reihe bis zu dem Zustande des vollkommenen Fehlens jeder Unterteilung des Truncus-Bulbusrohres und verdienen schon deshalb eine entsprechende Beachtung.

Mit Verwendung der neueren Ergebnisse der embryologischen Forschung sind auch gerade die aus den letzten Jahren stammenden Untersuchungen über völlige Truncuspersistenz so abgefaßt, daß sie einerseits

eine willkommene Ergänzung zu den eigenen, von uns beschriebenen Fällen bilden, andererseits sehr wohl gestatten, gewisse Grundformen von erhaltenem Truncus vom Standpunkte ihrer Entstehung aufzustellen. Das sollen auch die Gesichtspunkte sein, die uns veranlassen, über einige im Schrifttum mitgeteilte Fälle von vollständiger Erhaltung des Truncus genauer zu berichten.

Siegmund hat 1928 7 sichere Fälle von vollständiger Persistenz des Truncus communis aus dem Schrifttum zusammengestellt. In zeitlicher Reihenfolge sind dies: *Buchanan* (1864), *Preisz* (1890), *Wenner* 2 Fälle (1909), *Wirth* (1912), *Hülse* (1918), *Klemke* (1925). Dazu kommen noch zwei von *Siegmund* selbst beschriebene Fälle und ein von ihm nicht erwähnter Fall von *Zimmermann* (1927).

Im Falle *Buchanans* reitet bei einem $6\frac{1}{2}$ Monate alten Mädchen der Truncus arteriosus communis genau in der Mitte über einem großen (4 cm im Durchmesser

haltenden) Defekt im vorderen oberen Teil des Kammerseptums. Am Ostium 3 Klappen; eine größere, über der rechten Kammer gelegene, sah dabei aus „wie zwei unvollständig miteinander verschmolzene Klappen“. Beide Kranzschlagadern entsprangen aus dem rechten Sinus Valsalvae. Knapp oberhalb dieses Sinus ziehen zwei getrennte Lungenschlagadern zu den beiden Lungen. Weiterer Verlauf des Truncus nach Art einer rechtsläufigen Aorta.

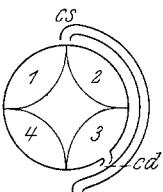


Abb. 18. Schematische Zeichnung der Klappen am Truncusostium und der Coronararterien im Falle von *Preisz*. 1–4 entsprechen der Bezeichnung der von uns zugrunde gelegten Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten.

Hier sei besonders darauf hingewiesen, daß von den 3 Klappen des gemeinsamen Truncus eine größer war und den Eindruck einer unvollkommenen Verschmelzung aus 2 Klappen machte, Befunde, wie sie auch wir in unserem Falle 2 und 3 erheben konnten. Da uns die Arbeit *Buchanans* im Original nicht zugänglich war und

wir nur auf den Bericht von *Wirth* angewiesen sind, müssen wir auf eine Ableitung der Klappen aus den embryonalen distalen Bulbuswülsten verzichten. Eine Rechtsläufigkeit des peripheren Truncusverlaufes, wie sie *Buchanan* beschreibt, finden auch wir in unserem Falle 1.

Preisz beschrieb bei einem 9 Stunden alten Mädchen (Fall 16) einen über der rechten Kammer gelegenen Truncus communis mit vier Semilunarklappen, nämlich mit „einer hinteren und vorderen rechten und mit einer hinteren und vorderen linken“. Eine Kranzschlagader verläuft aus dem vorderen linken Sinus Valsalvae zur rechten Kammer, eine über der Commissur der hinteren Taschen entspringende schlingt sich in ihrem Verlauf links um den Truncus und verläuft zur vorderen Längsfurche. Der Truncus erweitert sich im weiteren Verlauf zu einem Sack, der oben eine Einkerbung aufweist, wodurch eine unvollkommene Teilung in eine rechte Hälfte angedeutet ist, aus der Carotiden und rechte Subclavia hervorgehen und in eine linke Hälfte, aus der Lungenarterien und absteigende Aorta mit linker Subclavia abgehen. 8 mm im Durchmesser haltender Defekt im oberen vorderen Teil des Kammerseptums. Pars membranacea erhalten.

Das beigegebene Schema (Abb. 18) möge die Klappenverhältnisse,

sowie den Abgang der Kranzarterien im Falle *Preissz* zeigen, wobei die von uns eingefügten Ziffern 1—4 die mutmaßliche Herkunft der vorgefundenen Klappen aus den distalen Bulbuswülsten veranschaulichen sollen. Man sieht, daß eine weitgehende Ähnlichkeit mit den in Abb. 4 (Schema 1) skizzierten embryonalen Verhältnissen in der Höhe des Ventiles besteht. Wir müssen hier im Gegensatz zur Regel (etwa 180°) nur eine ganz geringfügige Drehung im Sinne des Uhrzeigers um höchstens 45° annehmen. Auch der Verlauf der linken Kranzarterie, die sich um den Truncus von hinten herumschlängelt (vgl. Abb. 1), scheint uns zu beweisen, daß die Drehung in der Ventilhöhe nur ganz geringfügig war. Allerdings entspricht die Lage des linken Coronarostiums (über der Commissur von 1 und 2) nicht ganz der Regel.

Die Einkerbung auf der Kuppe des sackförmig erweiterten Truncus ist wohl bereits als Ansatz eines aortopulmonalen Septums aufzufassen, so daß also dieser Fall von *Preissz* bereits zu denen von unvollständiger Persistenz des Truncus communis überleitet.

In dem einen von *Wenner* beschriebenen Falle (5) entspringt (bei einem dreitägigen Mädchen) der gemeinsame Truncusstamm mit seinen zwei vorne und rechts gelegenen Dritteln über der rechten und mit seinem links hinten gelegenen Drittel über der linken Kammer und „reitet über einem Defekt im hinteren Teil des vorderen Septums“. Die beiden Lungenschlagadern gehen knapp über dem Ostium jede selbständig aus dem gemeinsamen Truncusstamm hervor. Weiterer Verlauf des Truncus wie eine normale Aorta. 3 Semilunarklappen am gemeinsamen Ostium.

Anordnung und mutmaßliche Wertigkeit der Klappen im Falle *Wenner*s mögen aus dem von uns beigegebenen Schema Abb. 19 ersehen werden, in welchem auch entsprechend den Angaben des Autors der Abgang der Kranzschlagadern eingesetzt ist. Die eingetragenen Ziffern sollen die entsprechenden embryonalen distalen Bulbuswülste bezeichnen. Abgesehen von der Abwesenheit des 2 sieht das Schema der mittleren Skizze in Abb. 4 weitgehend ähnlich. Es hat also eine richtige Drehung und, wie man aus der Stellung von 4 sieht, auch in regelrechtem Ausmaße stattgefunden. Wir müssen entweder annehmen, daß ein Bulbuswulst 2 überhaupt nicht angelegt war oder frühzeitig mit 1 oder 3 verschmolzen ist. Bei der eigenartigen Form des Ostium arteriosum commune im embryonalen Zustand (vgl. Abb. 3) und bei der kennzeichnenden, mitunter schrägen Aneinanderlagerung der distalen Bulbuswülste wäre eine frühzeitige abwegige Verschmelzung von 2 Wülsten leicht vorstellbar, namentlich die eines der anfänglich kleineren (2 oder 4) mit einem der beiden zunächst größeren (1 oder 3).

Im zweiten Falle (8) *Wenner*s (2½-tägiger Knabe) geht aus einer gemeinsamen Kammer an Stelle der Pulmonalis „ein weiter Stamm“ ab, von dem 2 Pulmonal-

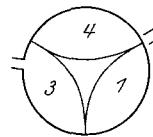


Abb. 19. Schematische Darstellung der Klappen des Truncus communis in Fall 1 von *Wenner* mit Bezeichnung ihrer Ableitung aus den distalen Bulbuswülsten.

arterien abzweigen und dessen sonstiger Verlauf der Aorta entspricht. 3 Klappen, nur 1 Kranzschlagader. Defekt der Kammerscheidewand, Atresie des linken venösen Ostiums, persistente linke obere Hohlvene.

Wirth beschreibt bei einem 1 Stunde alten männlichen Kind einen an der Herzbasis mehr links austretenden Truncus communis mit 3 großen schlüßfähigen Klappen und je einer aus dem vorderen und dem hinteren rechten Sinus Valsalvae entspringenden Coronararterie. $1\frac{1}{2}$ cm ober dem Ostium geht die linke Pulmonalis ab, der weitere Verlauf des Truncus ist der einer rechtsläufigen Aorta. 2 fast gleich-

starke Äste gehen aus dem Anfangsteil der absteigenden Aorta hinter dem Bronchus zur rechten Lunge (Aa. bronchiales). Unterhalb der linken hinteren Klappe ein $1 \times 0,5$ cm großer Septumdefekt. Keine Pars membranacea, fehlender Ductus Botalli. Weit offenes Foramen ovale.

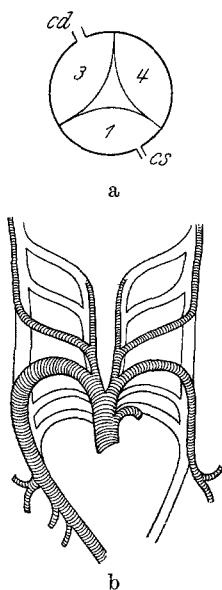


Abb. 20 a und b.
Schematische Darstellung der Klappen am Ostium des Truncus communis (20a) und der Arterienverzweigungen (20b) im Falle von Wirth.

der Kammerscheidewand. An seiner Kammeröffnung finden sich 3 Klappen, eine vordere, eine hintere rechte und eine hintere linke, wobei aus dem Sinus Valsalvae der beiden ersten je die linke, bzw. rechte Kranzschlagader abgeht. Dabei kommt die hintere rechte und die hintere Hälfte der linken Klappe über die rechte Kammer, die vordere Hälfte der linken und die vordere Klappe über den linken Ventrikel zu liegen. An der hinteren Umrandung der Kammerscheidewandlücke eine gewöhnlich große Pars membranacea. Ductus Botalli und Lungen- schlagadern fehlen. Der weitere Verlauf des Truncus communis ist der einer rechtsläufigen Aorta. Aus der Aorta descendens entspringt je eine 1,3 cm im Durchmesser haltende Arteria bronchialis für die rechte und linke Lunge.

Die Beurteilung der 3 Klappen am Ostium bei *Hülse* muß ganz entsprechend der im Falle *Wirth* sein, weshalb die dort angeführte Skizze (Abb. 20a) auch für diesen Fall gelten kann. Es fehlt also bei normaler,

bzw. darüber hinausgehender Drehung in Ventilhöhe wiederum eine Unterlage für den embryonalen Bulbuswulst 2. Die Lücke im Bulbus ist hier ganz besonders groß. Wegen des vollkommenen Fehlens der Lungenschlagadern ist die Verteilung der großen Arterien für diese Grundform so kennzeichnend, daß wir sie durch eine Strichzeichnung (Abb. 21) veranschaulichen möchten. Wie schon angedeutet, will *Hilse* das Fehlen der 6. (Pulmonalis-) Bögen, wofür „fetale Entzündungen“ in Betracht kämen, für die Entstehung der Truncuspersistenz verantwortlich machen.

Klemke fand bei einem 25jährigen Mann, der durch einen Unfall (traumatischer Lungenriß) zugrunde gegangen war, einen gemeinsamen arteriellen Truncus, welcher, über einer $3 \times 2,1$ cm großen Lücke im „Septum membranaceum“ reitend, mit etwas mehr als der Hälfte über der rechten, mit dem Rest über der linken Herzkammer liegt. 3 halbmondförmige Klappen (vordere, rechte, linke), die je um $\frac{1}{4}$ größer sind als gewöhnliche Klappen. An den Commissuren der vorderen Klappe „je ein verkalkter Herd von der Größe eines Haselnußkernes“ eingelagert. Im vorderen und linken Sinus Valsalvae je eine Kranzschlagader. Vom hinteren linken Truncusumfang gehen (vermutlich mehrere Zentimeter über dem Ostium) dicht nebeneinander je eine rechte und linke Lungenschlagader ab, zwischen denen an der Innenfläche des Truncus ein deutlicher Sporn ausgebildet ist. Vom Bogen, der über den linken Stammbronchus läuft, gehen die drei großen Hauptäste in der für die Körperschlagader kennzeichnenden Weise ab.

Wie wir uns im Falle *Klemkes* die Ableitung aus den embryonalen Bulbuswülsten vorstellen, zeigt die Strichzeichnung (Abb. 22). Man sieht, daß auch hier eine Nictanlage, bzw. frühzeitige Verschmelzung des Bulbuswulstes 2 mit 1 oder 3 angenommen werden muß. Die Drehung dürfte in weniger als dem gewöhnlichen Ausmaße (nur um etwa 135°) erfolgt sein (vgl. Abb. 4, Schema 2). Die von *Klemke* beschriebenen, kalkartenen Einlagerungen an den Commissuren von 3 sind in der Skizze durch große Punkte gekennzeichnet. Möglicherweise kann einer dieser beiden Kalkherde einem Rest eines frühzeitig zurückgebildeten oder in der Entwicklung stehengebliebenen Bulbuswulstes entsprechen. Eine derartige Vermutung wurde für einen ähnlichen Herd an der Commissur eines Truncus communis bereits von *Sieg mund* ausgesprochen. Besonders hinweisen möchten wir noch auf den im vorliegenden Falle ausgebildeten interpulmonalen Sporn, der laut unserer Abb. 1 gegen die Mitte von 2 herunterzeigen soll. Da hier nach der Beschreibung *Klemkes* die beiden

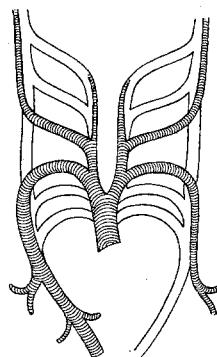


Abb. 21. Schema der Arterienverzweigungen bei dem von *Hilse* beschriebenen Falle von Truncus arteriosus communis.

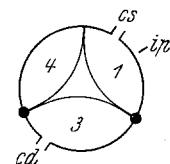


Abb. 22. Schematisierte Strichzeichnung der Klappen am Ostium des Truncus communis im Falle *Klemkes* mit der von uns zugrunde gelegten Ableitung derselben aus den distalen Bulbuswülsten. ipSeptum interpulmonale.

Lungenschlagadern an der „linken hinteren Zirkumferenz“ des Truncus arteriosus entspringen, dürfte dieses angedeutete interpulmonale Septum tatsächlich ziemlich weit links liegen, kann also wirklich annähernd in der Richtung des — wie von uns angenommen — verkümmerten Bulbuswulstes 2 hinweisen. Daß es nicht genau in seine Richtung weist, könnte man sich aus der frühzeitigen Verkümmерung von 2 erklären, wodurch ein für die Wachstumsrichtung des interpulmonalen Septums maßgebender Bestandteil an der Innenfläche des Truncusbulbusrohres fehlte, so daß sich auch sein möglicherweise richtunggebender Einfluß nicht entsprechend auswirken konnte. Auch die mangelhafte Drehung in der Höhe des Ventiles könnte vielleicht zur Erklärung herangezogen werden.

Die an das Ostium anschließende große Lücke im Bulbusseptum hat sich hier bemerkenswerterweise auch über den größten Teil der

Pars membranacea septi erstreckt, was bekanntlich in den meisten anderen Fällen von Truncuspersistenz nicht der Fall ist.

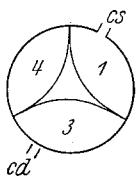


Abb. 23. Lineares Schema der Klappen des von *Zimmermann* beschriebenen Truncus communis.

schiebt sich oben zwischen vordere und rechte hintere Klappe des Truncus, unten berührt sie das mediale Segel der Tricuspidalis. Das Truncostium besitzt eine vordere, sowie eine rechte und linke hintere halbmondförmige Klappe und ist hauptsächlich über der linken Kammer gelegen, nur $\frac{1}{4}$ desselben liegt über der Kammerscheidewandlücke. Der Umfang des Truncus in der Höhe der Klappen 8 cm, diese selbst sehr weit, ihre Sinus Valsalvae tief, die Daumenkuppe fassend. Rechte Kranzschlagader hoch ober dem vorderen Sinus Valsalvae, die linke im linken hinteren Sinus entspringend. Von der Konkavität des Bogens unterhalb der Anomia verläuft ein Gefäß zum linken Oberlappen, sonst die Arcusgefäße normal. Im Brustteil des absteigenden Truncus gehen in kurzer Aufeinanderfolge vier weitere Äste für die übrigen Lungenlappen ab, die wohl zweifellos verstärkten Bronchialarterien entsprechen; ihr Durchmesser wechselt nach den Angaben *Zimmermanns* von 2–12 mm.

Darnach liegt also auch bei *Zimmermann* ein völliges Erhaltenbleiben des Truncus arteriosus communis mit vollständigem Mangel eines Substrates der Pulmonalisbögen und mit einer ausgleichenden Ausbildung der Bronchialarterien vor, denen allein die Blutzufuhr zu den Lungen obliegt. Die Deutung der 3 Klappen des gemeinsamen Truncus muß ganz ähnlich wie im Falle *Klemkes* nach beigegebenem Schema (Abb. 23) erfolgen. Die Drehung ist in Übereinstimmung mit *Klemkes* Fall um etwas weniger erfolgt als in der Regel (um etwa 45° zu wenig). Die Annahme eines

Mangels von Bulbuswulst 2 oder einer frühzeitigen Verschmelzung desselben mit 1 oder 3 müßte also auch hier gemacht werden. Bemerkenswert ist hier außerdem — ebenfalls gleich dem Falle *Klemkes* — daß sich die große Kammerscheidewandlücke auch über den größten Teil der Pars membranacea septi erstreckt.

Wir wenden uns schließlich den beiden von *Siegmund* beschriebenen Fällen zu.

Der 1. Fall betrifft eine 33jährige Frau, die einer schweren Lungentuberkulose erlegen war. Der gemeinsame Truncus, ziemlich genau über der Mitte eines 2×3 cm großen, im oberen Teile des Septum interventriculare gelegenen Defektes stehend, ist demgemäß zu gleichen Teilen von beiden Kammern aus zugänglich. Sein Umfang in der Höhe des Ventils 8,5 cm. An der gemeinsamen Kammeröffnung 3 Taschenklappen, eine vordere linke, eine vordere rechte und eine hintere. Die beiden letzteren, an deren verwachsener Commissur ein erbsengroßer Höcker liegt, sind je 2,5 cm breit, die vordere linke Klappe hat einen Querdurchmesser von 3 cm. Je eine rechte und linke Kranzschlagader, welche regelrecht verlaufend aus dem vorderen rechten, bzw. linken Sinus Valsalvae entspringen. Weiterer Verlauf des Truncus über den rechten Bronchus nach vorheriger, regelrechter Abgabe der 3 großen Äste vom Bogen. An der inneren Wand des Arcus 3 Äste, die hinter den Bronchien am Hilus der Lungen eintreten und offenbar die Rolle von Lungenarterien übernommen haben.

Die Bildung des Truncusbulbusseptums ist also in *Siegmunds* Fall 1 völlig unterblieben, die Wertigkeit der 3 Klappen am Truncusostium könnte man sich unserer Auffassung nach entsprechend der beigegebenen Strichzeichnung (Abb. 24) erklären. Die Drehung wäre darnach in gewöhnlichem Ausmaße erfolgt. Bulbuswulst 2 wäre nicht angelegt oder, was uns hier mit Rücksicht auf die mitgeteilten Größenverhältnisse der Klappen wahrscheinlicher dünkt, frühzeitig mit Bulbuswulst 3 verschmolzen. Die von *Siegmund* vorgeschlagene Lösung, daß der Knoten zwischen vorderer rechter und hinterer Semilunarklappe einem Klappenüberbleibsel entsprechen könnte, möchten wir sowohl mit Rücksicht auf die größere Länge der linken vorderen Klappe als auch mit Rücksicht auf den Abgang der Kranzschlagader eher ablehnen.

Eine Ausbildung von Pulmonalisbögen ist, wie in den Fällen von *Hülse* und *Zimmermann*, auch hier vollständig unterblieben. Der Bogen des Truncus ist rechtsläufig wie in den Fällen von *Buchanan*, *Wirth*, *Hülse* und in unserem Fall 1.

Der 2. von *Siegmund* veröffentlichte Fall betrifft ein 12 Tage altes Mädchen, bei welchem der gemeinsame Truncus über einer großen, die oberen $\frac{2}{3}$ der Kammerscheidewand einnehmenden Lücke entspringt. Von 3 Klappen an der gemeinsamen Kammeröffnung wird nur berichtet, daß aus dem rechten und linken Sinus Valsalvae je eine Kranzschlagader entspringt. 1 cm oberhalb des Ostiums zwei Hauptäste der Lungenschlagader für jede der beiden Lungen. Bogen und seine Gefäße wie bei einer normalen Aorta. Gemeinsames Atrioventrikularostium.

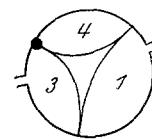


Abb. 24. Schema des Verhaltens der Klappen des von *Siegmund* beschriebenen Falles 1 von *Truncus communis* mit der von uns gemutmaßten Ableitung derselben aus den distalen Bulbuswülsten.

Dieser Fall hat viel gemeinsames mit unserem Fall 3, nur daß bei uns — bei einem Defekt, der sich ebenfalls über den größten Teil der Kammerscheidewand erstreckte — dieser nicht bis an das Ostium reichte, so daß wir also im Gegensatz zu *Siegmunds* Fall die Ausbildung eines proximalen Bulbusseptums annehmen mußten. Durch eine regelwidrige Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste war auch in unserem 3. Falle der Truncus communis rein der rechten Kammer zugeteilt geblieben, wogegen er in *Siegmunds* Fall 2 infolge des Fehlens einer Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste naturgemäß von beiden Kammern aus zugänglich sein mußte. Während also das völlige Fehlen einer Scheidewand im ganzen Truncusbulbusrohr bei *Siegmund* anscheinend auch eine mangelnde Septierung im Kammer- und Vorhofteile des Herzens zur Folge hatte, war bei unserem Fall 3 das proximale Bulbusseptum selbstständig entwickelt, trotzdem in Kammer und Vorhof eine sonst gleichartige, mangelhafte Neigung zur Scheidewandbildung anzunehmen war. Ebenso wie in unserem Fall 3 waren in *Siegmunds* Fall 2 die Anfangsteile der Pulmonalisbögen entwickelt.

V. Zusammenfassung, Ergebnisse.

Wenn die beiden Hauptäste der Lungenschlagader von einem gemeinsamen Stamm entspringen, wenn es also zur Bildung eines aortopulmonalen Spornes gekommen ist, und wenn dabei das entstandene aortopulmonale Septum oberhalb der distalen Bulbuswülste stehen bleibt, so findet keine vollkommene Zweiteilung des arteriellen Ausströmungsrohres statt, das Ventil ist dann für das aus den beiden Herzkammern kommende Blut gemeinsam. Wir haben dann die als *partielle Persistenz* des Truncus arteriosus communis bekannte Fehlbildung vor uns.

Entspringen die beiderseitigen Lungenschlagadern — ohne gemeinsamen Stamm — getrennt aus dem Truncusrohr, fehlen sie ganz oder fehlt die Lungenarterie einer Seite (*Wirth*), so fehlt auch ein aortopulmonales Septum und damit jede Unterteilung des Truncus, es liegt eine *vollständige Persistenz* des Truncus arteriosus vor.

In beiden der genannten Hauptgruppen von Truncuspersistenz kommt es außerdem — wie die Untersuchung von vier eigenen Fällen und das Studium des einschlägigen Schrifttums lehren — neben dem *unvollständigen oder vollständigen Defekt des aortopulmonalen Septums* *regelmäßig zu einem vollständigen Defekt des distalen und zu einem wechselnd großen Defekt des proximalen Bulbusseptums*. Die Verschmelzung der distalen Bulbuswülste 1 und 3 zu einem Septum bleibt in diesen Fällen immer aus, die Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste A und B kann ebenfalls vollständig ausbleiben (z. B. *Siegmunds* Fall 2, vermutlich unser Fall 4) oder nur teilweise stattfinden (unser Fall 1 und 2), aber auch gänzlich zustande kommen (z. B. in unserem Fall 3). Man würde also richtigerweise eigentlich nicht nur von einer Persistenz

des Truncus, sondern auch von einer des Bulbus sprechen müssen, wobei sich letztere also entweder nur auf das distale oder auch gleichzeitig auf das proximale Bulbusseptum beziehen kann.

In Fällen von unvollständigem Erhaltensein des Truncus communis ist der Stamm, aus welchem die beiden Lungenschlagaderäste hervorgehen, wie übereinstimmend im Schrifttum berichtet wird, und wie sich auch aus unseren Fällen 1, 2 und 4 erschen läßt, durchwegs schwächer als der mehr rechts und bei entsprechender Drehung mehr hinten gelegene Stamm, der in seinem Verlauf der Aorta entspricht. Vereinzelt steht in dieser Hinsicht ein von *Knape* beschriebener Fall, bei welchem der Pulmonalarterienstamm eines teilweise erhaltengebliebenen Truncus communis in einen bindegewebigen Strang umgewandelt war.

Das gemeinsame *Truncusrohr* liegt mit seinem *Ursprung* in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle von unvollständiger und vollständiger Persistenz über beiden Kammern, wobei in einem Teil derselben auf jede der beiden Kammern ein ungefähr gleich großes Stück fällt (*Buchanan, Hülse, Wenner*); in manchen Fällen liegt das Truncusrohr mehr über der rechten Herzhälfte (*Klemke*), in manchen mehr über der linken Herzhälfte (*Zimmermann, Wirth*). Nur über der rechten Kammer entspringt der Truncus in unserem Fall 3 und bei *Preisz*.

Bei der *Analysierung* der Fälle von Truncuspersistenz und bei dem Versuch, die vorgefundenen Verhältnisse auf die durch die Entwicklungs geschichte gegebenen Tatsachen zurückzuführen, hat sich gezeigt, daß namentlich in den Fällen von unvollständiger Persistenz des Truncus die einzelnen Taschen mit Hilfe der Spornausläufer als Abkömmlinge der distalen Bulbuswülste gewöhnlich ohne Schwierigkeiten zu identifizieren sind. Außerdem gelingt es dann, in den Fällen von unvollständiger und vollständiger Persistenz aus dem Abgang der Kranzschlagadern aus den einzelnen Sinus Valsalvae die normale Topographie sowie die richtige Drehung und vor allem auch, ob diese in richtigem Ausmaße erfolgt ist, zu erkennen.

Was zunächst die *Zahl der Klappen* an dem gemeinsamen Ostium des Truncus anlangt, so wird in den bisher beschriebenen Fällen von Truncuspersistenz mit Ausnahme des Falles von *Preisz* (der vier Klappen findet) durchwegs die *Zahl drei* angegeben. Außerdem haben sich noch in den von uns untersuchten Fällen 1 und 4 je vier Klappen am Ostium eines partiellen Truncus communis gefunden. Mit Hilfe des Abganges der Kranzschlagadern bei diesen 3 Fällen (*Preisz* und unsere Fälle 1 und 4), außerdem noch mit Hilfe der Verfolgung der Spornausläufer in unserem Falle 1 hat sich durchwegs eine einwandfreie Zurückführung der vorgefundenen 4 Klappen auf die embryonalen 4 distalen Bulbuswülste ergeben. In unserem Falle 2 und 3, in welchen nur je 3 Klappen zu finden waren, konnte man, wie oben eingehend gezeigt, noch deutliche Zeichen einer Verschmelzung

von 2 Klappen zu einer gemeinsamen feststellen und zwar vor allem an der Hand von leistenförmigen Gebilden an der Truncuswand im Bereiche des zugehörigen Sinus Valsalvae. Bemerkenswerter Weise ist die nicht zur Entwicklung gekommene Bulbustasche in unseren Fällen 2 und 3 die vierte. Sie ist, wie aus den von uns gebrachten Strichzeichnungen hervorgeht, rudimentär vorhanden und beide Male mit der Bulbustasche 3 verschmolzen. Bei der nach denselben Gesichtspunkten erfolgten Untersuchung von Fällen aus dem Schrifttum hat sich ergeben, daß die nicht zur Entwicklung gekommene Bulbustasche in den in Betracht gezogenen Fällen stets die mit 2 zu bezeichnende war. Bei *Buchanan* wird entsprechend unseren Fällen 2 und 3 angegeben, daß eine größere, rechts gelegene Klappe aussah wie zwei unvollständig miteinander verschmolzene Klappen. Ebenso findet sich in dem ersten von *Siegmund* beschriebenen Fall die linke vordere (von uns mit 1 bezeichnete) größer als die beiden anderen, was ebenfalls darauf hindeuten könnte, daß in ihr die nicht zur Entwicklung gekommene Bulbustasche 2 aufgegangen sei. Bei *Klemke* findet sich an einer Commissur zwischen 1 und 3 eine kalkharte Einlagerung von Haselnußkerngröße, die möglicherweise in Anlehnung an die Untersuchungen von *Kisch* als Überrest der Bulbustasche 2 angesehen werden könnte.

Es scheint dabei kein Zweifel zu sein, daß die entweder nur kümmerlich entwickelten oder überhaupt nicht zur Ausbildung gelangten Bulbustaschen in allen herangezogenen Fällen die mit 2 oder 4 zu bezeichnenden waren, da sich bekanntlich diese beiden an der Bildung des distalen Bulbusseptums nicht beteiligen und von Anfang an zunächst weniger entwickelt sind als die zur Septumbildung herangezogenen Bulbustaschen 1 und 3 (vgl. Abb. 3).

Man müßte demnach in allen Fällen von Truncuspersistenz, wo nur 3 Klappen an den gemeinsamen Ostien gefunden werden, annehmen, daß der Bulbuswulst 2 bzw. 4 entweder nicht angelegt wurde, oder was uns wahrscheinlicher dünkt, frühzeitig mit dem 1 oder 3 verschmolzen ist. Spuren solcher stattgehabter Verschmelzungen können sich, wie eben ausgeführt, mitunter finden. Bei genauerer Beobachtung des queren Durchmessers der einzelnen entwickelten Semilunarklappen bei erhaltenem Truncus wird man wiederholt die Feststellung machen können, daß eine von ihnen länger ist als die beiden anderen entwickelten. Diese Ungleichheit ist (so könnte man annehmen) darauf zurückzuführen, daß mit der längeren Klappe frühzeitig, wenn auch ohne Hinterlassung einer Spur, ein nicht weiter entwickelter Bulbuswulst verschmolzen ist. Solche auffallend größere Klappen werden dann in der Regel der Bulbustasche 1 oder 3 entsprechen müssen. 4 Klappen an dem gemeinsamen Truncusostium, die man eigentlich der Entstehung nach erwarten sollte, werden nur ganz ausnahmsweise zu finden sein und unseres

Wissens ist ein solcher Befund bisher nur dreimal erhoben worden, einmal von *Preisz* und je einmal in unseren Fällen 1 und 4.

Was die *Drehung in der Höhe des Ventiles* des gemeinsamen Truncus anlangt, soll diese, wie oben (S. 873) erwähnt, normalerweise im Sinne des Uhrzeigers um etwas weniger als 180° erfolgen. Vergleicht man nun mit diesem Normalfall die von uns betrachteten eigenen und aus dem Schrifttum herangezogenen Fälle von Truncuspersistenz, so läßt sich feststellen, daß die Drehung durchwegs in regelrechtem Sinne, wenn auch des öfteren nicht in entsprechendem Ausmaße erfolgt ist. Am geringsten (um etwa 45°) war das Ausmaß der Drehung in dem von *Preisz* beschriebenen Fall. Etwas weiter, jedoch noch im Vergleich zur Regel um etwa 45° zu wenig, erfolgte die Drehung in der Klappenhöhe in dem von uns beschriebenen Fall 1 und 4, ebenso in den Fällen von *Klemke* und *Zimmermann* (Drehung um 135°). In normalem Ausmaß (um etwas weniger als 180°) fand eine Drehung in unseren beiden Fällen 2 und 3, ferner bei *Wenner* (1. Fall) und *Siegmund* (1.) statt. Bei *Hülse* und *Wirth*, bei welchen, wie aus dem Schema (Abb. 20a) ersichtlich, die Ausbildung eines Abkömmlings von Bulbuswulst 2 unterblieb, muß man eine Drehung in einem der Regel entsprechenden Sinne, jedoch in größerem Ausmaße als gewöhnlich annehmen, d. h. um etwa 90° mehr als gewöhnlich (etwa 270°).

Was das *Ausmaß des Defektes* im Truncusbulbusrohr anlangt, so wird der *Truncusdefekt* natürlich in den Fällen von völliger Persistenz des Truncus am größten sein; in den Fällen von unvollständigen Erhaltenbleiben wird der Umfang der Lücke verschiedenes Ausmaß haben, je nachdem, wie weit das aortopulmonale Septum nach abwärts gerückt ist. So ist der Defekt in dem von uns beschriebenen Fall 1 und namentlich in 4 verhältnismäßig groß, da der freie, konkave Rand des aortopulmonalen Septums beide Male hoch oben steht, während der Ausfall im aortopulmonalen Septum in unserem 2. Fall nur sehr klein ist, da diese Scheidewand bereits sehr nahe an die Klappen herangewachsen ist. Eine Ausbildung eines *distalen Bulbusseptums* durch eine Verschmelzung der distalen Bulbuswülste 1 und 3 konnten wir in keinem Fall feststellen, in welchem ein Defekt im Truncusseptum vorlag, unabhängig davon, ob der Truncus ganz oder teilweise erhalten geblieben war. Man wird wohl annehmen dürfen, daß *ein distales Bulbusseptum deshalb nicht entstand, weil das Truncusseptum, welches offensichtlich durch Herabrückung seiner Ausläufer eine wesentliche Einwirkung auf die Verschmelzung der distalen Bulbuswülste 1 und 3 ausübt* (vgl. Abb. 1), *die Klappen nicht erreichte*. In einem Teil der Fälle von unvollständiger und vollkommener Truncuspersistenz ist auch ein Ausbleiben der Verschmelzung der *proximalen Bulbuswülste A und B* festzustellen, d. h. es fehlt auch das proximale Bulbusseptum, so z. B., soweit man dies aus der Beschreibung entnehmen kann, in den von *Siegmund* beschriebenen Fällen, bei *Klemke*

u. a. m. Im Falle von *Hülse* ist die Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste in normaler Weise erfolgt, der *Truncus communis* reitet ja über beiden Herzkammern und eine unvollständige Teilung des proximalen Bulbusabschnittes ist eingetreten. Die *Pars membranacea septi* ist auch in diesem von *Hülse* beschriebenen Fall in normalem Ausmaß vorhanden und liegt an gewohnter Stelle. In unseren Fällen 1 und 2 ist eine unvollständige Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste erfolgt, im Falle 4 ist sie anscheinend ausgeblieben. In unserem Fall 3 ist eine vollständige — allerdings abwegige — Vereinigung der Bulbuswülste A und B zustande gekommen (vgl. Schema c in Abb. 11 und ferner die Abb. 12). Das proximale Bulbusseptum ist in diesem Fall mit dem Bulboaurikularsporn verschmolzen, eine stärkere ungleichmäßige Wucherung der Muskulatur hat zu einem Verschluß des Aortenteiles des Bulbusrohres geführt. Der Ursprung des *Truncus communis* ist demnach nur von der rechten Herzkammer aus zugänglich. Eine *Pars membranacea* bestand jedoch nicht, sie ist offenbar in den Bereich einer großen, unterhalb vom fleischigen proximalen Bulbusseptum gelegenen Kammerscheidewandlücke gefallen. Eine unvollständige Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste, d. h. also eine partielle Ausbildung eines proximalen Bulbusseptums muß ferner nach der gegebenen Beschreibung noch in dem Falle 15 von *Preisz* angenommen werden; die *Pars membranacea septi* ist bei ihm erhalten. Der Wechsel in der Größe der Lücke im obersten Teil der Kammerscheidewand bei erhaltenem *Truncus arteriosus* kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, daß die Verschmelzung der proximalen Bulbuswülste einmal vollkommen, einmal nur teilweise erfolgte.

Untersucht man das Verhalten der *Pars membranacea septi* in den herangezogenen Fällen von erhaltengebliebenem *Truncus communis*, so zeigt sich, daß diese in der Mehrzahl der Fälle als regelrecht ausgebildet und als an gewohnter Stelle befindlich bezeichnet wird. Auch in unseren Fällen 1, 2 und 4 war dies der Fall, ebenso in den erwähnten Fällen von *Preisz* und *Hülse*, weiterhin in dem 1. Fall von *Siegmund* u. a. Auch bei der Durchsicht von veröffentlichten Fällen von *Truncuspersistenz* — partieller und totaler — die nicht in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen wurden, ist die *Pars membranacea* meist als regelrecht entwickelt anzusehen. Im Gegensatz dazu erstreckt sich in dem Falle von *Klemke* die Kammerscheidewandlücke über den größten Teil der *Pars membranacea*, bei *Zimmermann* ist diese ebenfalls nur mehr in Resten als klappenartiges Gebilde an der Umrandung des Septumdefektes vorhanden. Sehr bemerkenswert erscheint uns, daß in unseren Fällen 1, 2 und 4 trotz Ausbleibens der Verschmelzung der distalen Bulbuswülste und bei wenigstens teilweise erfolgter Vereinigung der proximalen die *Pars membranacea septi* vollkommen unversehrt und an gewohnter Stelle zu finden war, ja nicht einmal an der Umrandung des Defektes

im Septum bulbi sich beteiligte. Infolge solcher Befunde muß es fraglich erscheinen, ob das Bulbusseptum an der Bildung der Pars membranacea septi überhaupt Anteil hat. Andererseits ist in unserem Falle 3 trotz erfolgter Verschmelzung von A und B eine Pars membranacea septi nicht vorhanden, was ebenfalls gegen die Beteiligung dieses an der Ausbildung des häutigen Teiles der Kammerscheidewand spricht. Wahrscheinlich, könnte man mutmaßen, *ist die Gegend des seinerzeitigen Foramen interventriculare überhaupt nicht dieselbe wie die der Pars membranacea septi*.

Schon *Preisz* (1890) schloß aus dem Vorhandensein eines häutigen Septums bei erhaltenem Truncus, „daß die Pars membranacea nicht aus dem Septum aorticum, sondern aus dem Septum intermedium (und zwar aus den Atrioventricularlippen) hervorgehe“. Später hat *Hülse* (1918) beim Studium des Truncus arteriosus persistens dem Umstand zufolge, daß in diesen Fällen trotz großer Septumdefekte die Pars membranacea gewöhnlich ganz oder teilweise erhalten ist, die Meinung ausgesprochen, „daß bei dem endgültigen Verschluß des Foramen interventriculare außer dem Bulbusseptum noch andere Teile, vor allem die rechten Enden der verwachsenen Endokardkissen, beteiligt sind“.

Unsere Beobachtungen können nun der Ansicht dieser beiden Forscher eine weitere Stütze verleihen und sind unseres Erachtens wohl geeignet, die bisher geltende Schulmeinung, daß das proximale Bulbusseptum bei seinem Herunterwachsen schließlich das fleischige Kammerseptum erreiche und als Pars membranacea das Foramen interventriculare abschließe, zu erschüttern und als anscheinend mit den erhobenen anatomischen Befunden in Widerspruch stehend hinzustellen.

Besondere Beachtung verdient die namentlich auch vom Standpunkte der normalen Entwicklungsgeschichte hervorzuhebende, aus den oben erwähnten Fällen (unser Fall 3, *Hülse* und *Preisz*) sich ergebende Tatsache, daß es auch bei vollständigem Mangel eines Truncusseptums sowie eines distalen Bulbusseptums zur Bildung eines proximalen Bulbusseptums kommen kann oder mit anderen Worten, daß die Bulbuswülste A und B miteinander verschmelzen können, ja sogar in regelrechter Weise wie im Falle *Hülse*, obwohl eine Verschmelzung der distalen Bulbuswülste 1 und 3 unterblieben ist. Dieser Umstand spricht für eine weitgehende Selbstständigkeit in der Entwicklung des proximalen Bulbusseptums. Eine abwegige Verschmelzung von A und B, wie wir sie in unserem 3. Fall beobachten konnten, kann allerdings auf den Mangel der vermutlich richtunggebenden Scheidewandbildung im distalen Anteil des Bulbusrohres zurückzuführen sein.

Was die *Septumbildung im übrigen Herzen* anlangt, so kann wohl festgestellt werden, daß des öfteren eine mangelhafte Neigung zur Scheidewandbildung überhaupt mit dem Erhaltenbleiben des Truncus communis Hand in Hand geht. So wird in der Mehrzahl der Fälle ein offenes Foramen ovale II. beobachtet. Wir konnten in unserem 3. Fall

gleichzeitig auch ein Offenbleiben des Foramen ovale I. feststellen, *Siegmund* hat in seinem Fall 2 ebenfalls eine Lücke in der Vorhofscheidewand erheben können. Auch der umfangreiche Defekt im fleischigen Anteil der Kammerscheidewand, wie er sich z. B. in unserem Fall 3 und in *Siegmunds* Fall 2 findet, mag auf die bei solchen fehlgebildeten Herzen überhaupt geringe Neigung zur Scheidewandbildung schließen lassen.

Wenden wir uns nun den *Abkömmlingen aus den Kiemenbogenarterien* zu, deren Ausbildung wir in 3 von uns untersuchten Fällen, ebenso in den uns typisch erscheinenden Fällen von *Wirth* und *Hülse* durch schematische Zeichnungen zum Ausdruck gebracht haben, so können wir zunächst feststellen, daß die Ausbildung eines Ductus Botalli in allen Fällen außer in unserem Fall 2 und 4 unterblieben ist. In dem einen dieser beiden (2) war seine Entwicklung, wie aus der Abb. 9 hervorgeht, sogar so mächtig, daß auf den ersten Blick der Eindruck entstand, als hätten wir es mit dem Aortenbogen zu tun; sein Zusammenhang jedoch mit dem Teil des teilweise bestehengebliebenen Truncus, aus welchem die beiden Lungenarterien hervorgingen, mußte aber darauf hinweisen, daß hier tatsächlich der vollentwickelte 6. Aortenbogen vorliegt. Lungenschlagadern waren in den 4 von uns untersuchten Fällen, bei *Buchanan*, im 1. Fall *Wenners* und in *Siegmunds* 2. Fall vorhanden, jedoch gingen sie mit Ausnahme von *Klemkes* Fall und von unseren Fällen 1 und 4 getrennt für beide Lungen aus dem Truncusstamm hervor. Nur bei *Klemke* wird noch ein interpulmonaler Sporn beschrieben; ein solcher konnte sich entsprechend den früheren Ausführungen auch in unseren erwähnten 2 Fällen von unvollständiger Truncuspersistenz finden. In den Fällen von *Hülse*, *Zimmermann*, *Klemke* und in *Siegmunds* Fall 1, vermutlich auch in dem Falle von *Preisz* fehlen Lungenschlagadern an normaler Stelle, dagegen gehen mitunter schon in einer Höhe mit den Gefäßen des Bogens, meist aber aus dem Anfangsteil des absteigenden Truncus wechselnd dicke Arterienäste hervor, die auch in ihrer Zahl wechselnd (2—4) hinter dem Bronchus an die Lungen herantreten, also weiten Bronchialarterien entsprechen und offenbar die Rolle von Lungenschlagadern übernommen haben. Hervorzuheben ist hier noch wegen seiner Ungewöhnlichkeit der Fall von erhalten gebliebenem Truncus communis, den *Wirth* beschrieben hat, wo eine Lungenschlagader nur auf der linken Seite entwickelt war. Die rechte Lunge wurde in *Wirths* Fall von zwei weiten Bronchialarterien versorgt. Das häufige Fehlen der Pulmonalarterien, das *Hülse* als die Regel bei Truncuspersistenz angesehen hat, veranlaßte diesen Forscher, die Ursache der Truncuspersistenz in einer frühzeitigen Verödung der 6. Aortenbögen infolge „fetaler Entzündung“ zu sehen. Auf eine Kritik dieser Ansicht soll bei der Erörterung der Ursache der Truncuspersistenz eingegangen werden.

Der Abgang der 3 großen Gefäße am Bogen des Truncus wird in den meisten Fällen als regelrecht, d. h. nach Art der Äste des Aortenbogens angegeben. Er verläuft wie der *Areus aortae*, ist dabei allerdings wiederholt rechtsläufig, wie in unserem Falle 1, bei *Buchanan, Wirth, Hülse* und in *Siegmunds* Fall 1.

Bezüglich des *Umfanges des gemeinsamen persistenten Truncus* ist begreiflich, daß dieser der Summe des Umfanges von Pulmonalis und Aorta ungefähr gleichkommen muß, worauf schon *Hülse* und in letzter Zeit *Klemke* hingewiesen haben. Untersuchen wir daraufhin die von uns beschriebenen 4 Fälle, so ergibt sich folgendes:

In unserem Fall 1 ist bei einem 2 Tage alten Kind der Durchmesser des Truncus am Ostium 14 mm. Wie wir einer Aufstellung der Herzmaße von *Théremin*, die *Vierordt* anführt, entnehmen, beträgt in einem Alter von 1—7 Tagen der Durchmesser der Arteria pulmonalis 9,3, der der Aorta 7,5 mm, was zusammen 16,8 mm ergeben würde. Die von uns gefundene Zahl 14 entspricht also annähernd der oben aufgestellten Forderung.

Im Fall 2 besitzt der teilweise erhalten gebliebene Truncus bei einem mehrere Monate alten Kind oberhalb der Klappen einen Durchmesser von 24 mm. Legen wir in Benützung der oben angeführten Tabelle von *Théremin* dem Kinde ein Alter von 3—3 $\frac{1}{2}$ Monaten zugrunde, so ergibt sich als Summe von Aorta- und Pulmonalisdurchmesser 19,6 mm, nehmen wir ein Alter von 6 Monaten an, so ist die erhaltene Zahl 20,8 mm. Das Maß unseres Truncus (24 mm Durchmesser) übertrifft demnach noch die Summe der Durchmesser einer gewöhnlichen Aorta und Pulmonalis dieser Altersstufe.

In unserem 3. Fall hält der völlig stehengebliebene Truncus communis bei einem Kind im Alter von 1 Woche oberhalb der Klappen 10 mm im Durchmesser, welcher Zahl nach *Théremins* Tabelle die Summe aus Aorten- und Pulmonalisdurchmesser im Ausmaß von 16,8 mm gegenübersteht. Hier bleibt also der Truncusdurchmesser ziemlich weit hinter der Zahl zurück, die sich aus der Summe von Lungen- und Körperschlagaderdurchmesser ergibt.

Im letzten Fall (4) bleibt bei einem 2 $\frac{1}{2}$ monatigen Kind der Truncusdurchmesser mit 16 mm gegen die angegebene Summe von Aorten- und Pulmonaldurchmesser (19) um 3 mm zurück.

Im großen und ganzen entsprechen also auch unsere Fälle der Forderung, die wiederholt für den Truncus arteriosus communis aufgestellt wurde, daß der Durchmesser desselben der Summe des Durchmessers von Aorta und Pulmonalis gleichkommen müsse.

Bevor wir versuchen, Überlegungen über die Ursache der Truncuspersistenz und über seine teratogenetische Terminationsperiode anzustellen, möchten wir kurz die *polypenartigen Wucherungen an den Klappen* des Truncus communis in Fall 1 und 4 einer kurzen Erörterung unter-

ziehen. Diese derartig veränderten Klappen entsprechen, wie man aus Abb. 5 und 14 sieht, ihrem makroskopischen Bilde nach, dem als sog. „fetale Endokarditis“ bezeichneten. Die höckerigen und polypenartigen Klappenvorsprünge erwiesen sich bei ihrer mikroskopischen Untersuchung aus einer Wucherung der subendokardialen Schicht aufgebaut. Dabei konnte im 1. Fall ein entzündlicher Charakter dieser Wucherungen nicht sicher erwiesen werden, so daß dieselben als Entwicklungsstörung angesehen werden mußten, während in Fall 4 die herdförmigen Wucherungen des subendokardialen Gewebes mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen entzündlichen Ursprung hinzuweisen schienen. Dafür sprach vor allem der Befund von aus der bindegewebigen Klappenplatte aufsteigenden, senkrecht gegen die Klappenoberfläche verlaufenden Fasern, ferner eine Aufsplitterung der Grundplatte an den Stellen, wo die Herde ihr aufsitzen. Auch eine vielfach deutliche Neigung der spindelzelligen Gebilde dieser Wucherungsherde, sich mit ihrer Längsachse senkrecht gegen die Oberfläche anzuordnen, könnte in diesem Sinne gewertet werden. Ähnliche Veränderungen haben an den Klappen Erwachsener Wiesner und Felsenreich beschrieben und sie als sichere Zeichen einer abgelaufenen Endokarditis angesehen. Hier möge darauf hingewiesen werden, daß bei der infolge des jugendlichen Alters begreiflichen Elasticaarmut der Klappen im Gegensatz zu den Befunden Wiesners und Felsenreichts in den Entzündungsherden anstatt der orceinophilen Fasern ein Aufsteigen von nicht als elastisch anzusprechenden, bei Färbung nach van Gieson rot gefärbten Fasern aus der fibrösen Grundplatte festzustellen war. Auch vereinzelte, namentlich in Abb. 16 deutlich erkennbare, kappenartig der Klappenoberfläche aufsitzende Wucherungsherde mit deutlicher Abgrenzung gegen ihre Unterlage entsprechen Befunden, die denen ähnlich sind, die Wiesner und Felsenreich an den von ihnen untersuchten Klappen als Zeichen einer stattgehabten Entzündung beschrieben haben. Beweisend für die entzündliche Natur der beschriebenen Klappenveränderungen ist der gleichzeitige Befund von Schwielenherden im Herzmuskel, umgeben von Zellen mit hypertrophischen Zellkernen, welche man wohl mit Recht aus Ausdruck einer abgelaufenen Myokarditis auffassen darf. B. Fischer meint, daß derartige gleichzeitig im Herzmuskel auftretende entzündliche Veränderungen die einzige Gewähr dafür sind, Klappenveränderungen im Sinne einer „fetalen Endokarditis“ auf einen entzündlichen Ursprung zurückzuführen.

Die teratogenetische Terminationsperiode ist für die in Rede stehende Fehlbildung im Bereiche des Truncusbulbusrohres in einen sehr frühen Zeitpunkt zu verlegen, wo die Länge der Frucht kaum 7—8 mm beträgt.

Über die Ursache des Erhaltenbleibens des Truncus communis hat schon Rokitansky die Ansicht geäußert, daß sie auf eine Agenesie eines 5. linken Kiemenarterienbogens oder auf eine frühzeitige Verödung desselben zurückzuführen sei. Wie dagegen Preisz betont hat, kann diese

Meinung *Rokitanskys* nicht mehr zu Recht bestehen, da sie nach dem damaligen Stand der entwicklungsgeschichtlichen Kenntnisse von der Voraussetzung ausging, daß die Lungenarterien beide aus dem linken 5. Aortenbogen entstehen. Immerhin findet sich hier schon der Gedanke vertreten, die Persistenz des *Truncus communis* von einem Mangel der Lungenarterien abhängig zu machen. Diese Ansicht wurde später von *Hülse* aufgegriffen, welcher, wie schon oben erwähnt, die Ursache für die mangelnde Scheidewandbildung in einer frühzeitigen Verödung der 6. Aortenbögen zu sehen glaubt. Daß diese Meinung *Hülses* zumindest nicht für alle Fälle von Persistenz des *Truncus* gültig sein kann, dafür spricht schon der Umstand, daß in einer Reihe von Fällen (darunter in den von uns untersuchten) Lungenschlagadern entwickelt sind. Richtig ist dagegen, daß, wie dies *Preisz* bemerkt hat, der *Ductus Botalli* beinahe durchwegs fehlt, ausgenommen unsere Fälle 2 und 4. Für einen Teil der Fälle von *Truncuspersistenz* mag eine Nichtentwicklung oder frühzeitige Verödung, bzw. Zurückbildung der Pulmonalisbögen jedenfalls als die einfachste Erklärung erscheinen. Eine fetale Entzündung (*Hülse*) als Ursache einer solchen frühzeitigen Verödung ist schwer zu erweisen.

Für das Ausbleiben einer Teilung des gemeinsamen Arterienrohres in der Höhe des Ventiles will *Hülse* den Umstand verantwortlich machen, daß nur 3 distale Bulbuswülste angelegt waren. Da wir in 3 Fällen von *Truncuspersistenz* Abkömmlinge von 4 Bulbuswülsten fanden, außerdem in mehreren Fällen unzweifelhaft feststellen konnten, daß 4 Bulbuswülste angelegt und wenigstens noch in Rudimenten am Ostium nachzuweisen waren, glauben wir wohl mit Berechtigung diese Annahme *Hülses* zurückweisen zu können. Ja es scheint sich aus unseren Ausführungen zu ergeben, daß die mangelhafte Entwicklung des Bulbuswulstes 2 und 4, bzw. deren frühzeitige Verschmelzung mit 3 oder 1 geradezu als Folge des Nichtherabrückens des *Truncusseptums* anzusehen sind. Da wir darauf hingewiesen haben, daß bei der Entwicklung des distalen Bulbusseptums, d. h. bei der Verschmelzung von 1 und 3, die Ausläufer des *Truncusseptums* eine wichtige Rolle spielen, so muß ohne weiteres einleuchten, daß diese Verschmelzung ausbleiben wird, wenn die genannten Ausläufer nicht bis in die Bulbustasche herunterreichen. Ebenso kann man daran denken, daß infolge der mangelhaften Neigung zur Scheidewandbildung einer von den von Anfang an viel schwächer ausgebildeten Bulbuswülsten (2 oder 4) zurückgebildet wird oder in einem der benachbarten ungleich größeren Wülste (1 oder 3) aufgeht. Da außerdem die Untersuchungen von *Beneke* es wahrscheinlich gemacht haben, daß die hydromechanischen Einflüsse des strömenden Blutes einen wesentlichen Anteil an der Ausbildung der Ventilvorrichtung besitzen, kann man sich weiterhin denken, daß durch die anders gearteten Strömungsverhältnisse im gemeinsamen *Truncus* auch andere form-

gebende Einflüsse im Bereich des Ventils wirksam werden. Es könnte sonach — in Anlehnung an die Auffassung *Benekes* — schon der Mangel einer entsprechenden mechanischen Beanspruchung eine Rückbildung einer Bulbustasche zur Folge haben.

Am ehesten dürfte es unserer Ansicht nach den Tatsachen entsprechen, wenn man die *in Rede stehende Herzfehlbildung als Hemmungsbildung auffaßt*, eine Ansicht, welche in letzter Zeit von *Klemke* geäußert wurde. Er meint, daß eine mangelhafte Abwärtsbewegung der 4. Aortenbögen auch ein Fehlen des „Anreizes zur Entstehung des Septum aortopulmonale“ zur Folge haben könnte. Uns scheint vor allem die auch sonst in den Fällen von Truncuspersistenz vielfach festzustellende mangelhafte Neigung zur Scheidewandbildung überhaupt für die Annahme einer Hemmungsbildung zu sprechen. Dabei können wir, wie auch sonst in den meisten Fällen von Fehlbildung, an der Hand der normalen Entwicklungsgeschichte wohl die formale Entstehung in nahezu einwandfreier Weise ableiten, wofür die vorstehenden Ausführungen Zeugnis ablegen sollen, während wir bezüglich der Entstehungsursache nur auf Vermutungen angewiesen sind.

Schrifttum.

Beneke, R.: Beitr. path. Anat. **67**, 1 (1920). — *Buchanan*: Trans. path. Soc. London **15**, 89 (1894). — *Fischer, B.*: Frankf. Z. Path. **7**, 83 (1911). — *Gierke, E.*: Char. Ann. **32**, 299 (1908). — *Herxheimer, G.*: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße in *Schwalbe*, Morphologie der Mißbildungen, Bd. 3/2, S. 427. — *Hülse, W.*: Virchows Arch. **225**, 16 (1918). — *Kisch, B.*: Z. Kreislaufforschg **19** (1927). — *Klemke, W.*: Zbl. Path. **36**, 307 (1925). — *Knape, W.*: Virchows Arch. **209**, 473 (1912). — *Mönckeberg, J. G.* in *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. II. Herz und Gefäße, S. 37. Berlin 1924. — *Pitschel, W.*: Ein Fall von Persistenz des Truncus arteriosus communis. Diss. Königsberg 1897. — *Preisz, H.*: Beitr. path. Anat. **7**, 283 (1890). — *Rokitansky*: Die Defekte der Scheidewände des Herzens. Wien: Wilhelm Braumüller 1875. — *Siegmund, H.*: Z. Kreislaufforschg **20**, 65 (1928). — *Tandler, J.*: Anatomie des Herzens. Jena: G. Fischer 1913. — *Théremin*: I. c. Vierordt S. 18. — *Vierordt, H.*: Angeborene Herzkrankheiten in *Nothnagels* Handbuch spezieller Pathologie und Therapie, Bd. 15, Abt. I/II, S. 132. Wien 1898. — *Wenner, O.*: Virchows Arch. **196**, 135f. (1909). — *Wiesner u. Felsenreich*: Frankf. Z. Path. **18**, 1 (1915). — *Wilson, J.*: Reils Arch. Physiol. **4**, 448. Halle 1799. — *Wirth, A.*: Ein Fall von totaler Persistenz des Truncus arteriosus communis. Diss. Gießen 1912. — *Ziegenspeck, R.*: Arch. Gynäk. **32**, 111 (1888). — *Zimmermann*: Amer. J. Path. **3**, 617 (1927).
