

(Aus dem Schweizerischen Forschungsinstitut für Hochgebirgsklima
und Tuberkulose in Davos.)

Über die Regeneration des Hautepithels bei vermindertem Luftdruck.

Von

Dr. A. Lasnitzki,

Assistent am Universitätsinstitut für Krebsforschung, Berlin.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Januar 1931.)

Fragestellung.

I.

Die grundlegenden Untersuchungen Warburgs und seiner Mitarbeiter¹ haben zu der Erkenntnis geführt, daß die Umwandlung einer normalen, geordnet wachsenden Körperzelle in eine ungeordnet wachsende Geschwulstzelle mit einer tiefgreifenden Veränderung im Stoffwechsel verbunden ist. Es kommt im Verlaufe dieses Vorganges zu einer Störung der Zellatmung und als Folge davon zur Ausbildung eines aeroben Gärvermögens (Bildung von Milchsäure aus Kohlehydrat, vor allem Glucose). Die Atmungsstörung kann entweder darin bestehen, daß die Größe der Atmung allmählich unzureichend wird, um die Gärung zu unterdrücken, oder darin, daß ihre Wirksamkeit geringer wird. Wenn somit ein Zweifel darüber kaum besteht, daß die Herausbildung einer solchen Atmungsstörung der Geschwulstentstehung parallel geht oder — in kausaler Betrachtung — eine *notwendige Bedingung* für sie ist, müssen wir als fraglich ansehen, ob diese Stoffwechselveränderung eine *hinreichende* Bedingung für die bösartige Umwandlung einer Zelle darstellt, d. h. ob *nur* diese Veränderung erforderlich ist, damit aus einer normalen Zelle eine Geschwulstzelle entsteht. Diese Frage kann man nur klären, indem man den Einfluß untersucht, den eine experimentell erzeugte Atmungsstörung auf das Verhalten normaler, geordnet wachsender Zellen ausübt.

II.

Es ist bekannt, daß der menschliche Organismus bei einem verhältnismäßig schnell erfolgenden Übergang in größere Höhen unter der Wirkung

¹ Arbeiten bis 1926 in: O. Warburg, Über den Stoffwechsel der Tumoren (Berlin 1926). Spätere Arbeiten in der Biochem. Z.

der dort bestehenden Luftverdünnung an gewissen Erscheinungen — wie Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Atemnot — erkrankt, die unter dem Namen der „Bergkrankheit“ zusammengefaßt werden¹. Auch der Aufenthalt in einer pneumatischen Kammer, die auf Unterdruck eingestellt ist, kann diesen Zustand hervorrufen, und wir wissen ferner, daß die gleichen Erscheinungen sich durch Einatmung sauerstoffarmer Luft von Normaldruck erzeugen lassen und andererseits durch künstliche O₂-Zufuhr völlig behoben werden können. Aus letzteren Tatsachen geht also hervor, daß nicht der herabgesetzte Luftdruck als solcher, sondern der damit verknüpfte O₂-Mangel die eigentliche Ursache der Bergkrankheit ist. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß die Luftdruckverminderung primär zu einer ungenügenden Sauerstoffversorgung einzelner oder sämtlicher Gewebe und demgemäß zu einer Störung in der Atmungsfunktion der Zellen führt, wenn wir auch über den Mechanismus dieses Vorganges einstweilen im Unklaren bleiben². Trifft diese Vorstellung aber zu, so stellt die Verminderung des Luftdrucks ein geeignetes Verfahren dar, um die Atmungsgröße normaler, geordnet wachsender Körperzellen experimentell herabzusetzen.

Da nun wohl die Auffassung begründet ist, daß die Entstehung der Geschwülste, vor allem der Carcinome, auf dem Boden gestörter Regenerationsvorgänge vor sich geht, erschien es wichtig, den Vorgang der Regeneration, namentlich den beschleunigten, wie er beim Vorhandensein eines Gewebsdefektes eintritt, auf seine Beeinflussung durch verminderten Luftdruck zu untersuchen. Für die technische Durchführung solcher Versuche war es zweckmäßig, das Epithel der äußeren Haut zu wählen, da es hier durch Setzung einer Wunde sehr leicht gelingt, die Epithelzellen zu beschleunigter Regeneration anzuregen.

Die Frage lautet also: Welchen Einfluß übt der herabgesetzte Luftdruck auf die Regeneration des Hautepithels aus? Erfolgt diese in normaler Weise und führt sie zur Ausbildung einer typischen, gegen die Unterlage scharf begrenzten Epithelschicht oder ergeben sich Anhaltspunkte für eine Differenzierungsstörung, die man als Ansatz zu einer bösartigen Umwandlung der regenerierenden Zellen deuten könnte?

¹ Über Bergkrankheit und verwandte Erscheinungen s. R. Stachelin in „Handbuch der inneren Medizin“, herausgeg. von v. Bergmann und Stachelin, 2. Aufl., Bd. 4, T. 2, S. 1503 (Berlin 1927). — Weiteres über die Wirkung des Höhenklimas bei A. Loewy, Handbuch der Balneol., Klimatol. usw. Bd. 3, S. 200 (Leipzig 1924) und Pflügers Arch. 207, 632 (1925).

² Schwierigkeiten bereitet vor allem die Tatsache, daß der Sauerstoffgehalt des Blutfarbstoffs sich auch bei starker Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks nur wenig verändert und erst um etwa 10% abnimmt, wenn dieser bereits auf $\frac{1}{3}$ des normalen gesunken ist. Nach Ansicht verschiedener Forschern spielt aber auch die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes für die O₂-Versorgung der Gewebe eine maßgebende Rolle.

Methodik.

Die Versuche wurden an *Meerschweinchen* ausgeführt, die ein Gewicht von 250—300 g hatten.

Nachdem die Rückenhaut der Tiere in größerer Ausdehnung enthaart war, wurden im Ätherrausch an der freigelegten Hautoberfläche eine Anzahl von Wunden gesetzt. 4 Tiere (Gruppe 1) erhielten je 4 Brandwunden, die durch zweimaliges Berühren mit einem glühenden Platinplättchen von etwa 1 cm Durchmesser erzielt wurden. Wie eine spätere histologische Untersuchung zeigte, werden dabei die ganze Epidermis und mindestens die angrenzenden Schichten der Lederhaut verschorft, während es zweifelhaft ist, inwieweit tiefere Schichten der Lederhaut und tiefer gelegene Teile von Anhangsorganen unmittelbar betroffen werden. Bei 5 weiteren Tieren (Gruppe 2) wurden an je 5 durch eine Brandmarkierung abgegrenzten Hautstellen die oberen Schichten mit einem feinen Skalpell so weit abgeschabt, bis eben eine capillare Blutung erfolgte. Hierbei wird die Epidermis (mit Ausnahme tiefer gelegener Teile von Anhangsorganen) und die oberste Schicht der Lederhaut (Papillarkörper) sicher zerstört. Von den gleichen 5 Tieren erhielt jedes eine Anzahl von Stichwunden, die durch Einstechen einer glühenden Platinnadel von 0,5 mm Durchmesser erhalten wurden. Der Gewebsdefekt ist dabei an Fläche zwar sehr klein, geht aber der Tiefe nach bis zur Hautmuskelschicht, ja zuweilen über sie hinaus.

Ein Teil der so vorbehandelten Tiere (2 von Gruppe 1, 3 von Gruppe 2) wurde in die Unterdruckkammer¹ des Davoser Instituts gesetzt und sogleich die Luftverdünnung vorgenommen, die schon nach wenigen Minuten die gewünschte Stärke erreichte. Der Luftdruck sank im Innern der Kammer auf etwa 335 mm Hg und blieb während der ganzen Versuchsdauer annähernd konstant. Er entspricht einer Höhe von etwa 6500 m ü. d. M. Zwecks Fütterung der Tiere wurde die Kammer täglich geöffnet und dabei auf kurze Zeit der äußere Atmosphärendruck wiederhergestellt. Die übrigen Tiere verblieben zum Vergleich außerhalb der Kammer.

Von den Versuchstieren der Gruppe 1 starb das eine Tier nach 6tägigem, das 2. nach 7¹/₂tägigem Aufenthalt in der Kammer. Die beiden zugehörigen Vergleichstiere wurden zu den entsprechenden Zeiten getötet. Von den Versuchstieren der Gruppe 2 starb ein Tier schon nach 2tägigem Kammeraufenthalt; die beiden anderen wurden nach 6tägigem Aufenthalt getötet, ebenso die beiden zugehörigen Vergleichstiere. Die Hautteile, welche die Wunden trugen, wurden herauspräpariert und in fixiertem Zustand nach Berlin mitgenommen. Dort erfolgte ihre Weiterverarbeitung zur histologischen Untersuchung. In Berlin (Chemisches Laboratorium des Krebsinstituts) wurde noch eine 2. Reihe von Kontrollversuchen angesetzt, welche genau den in Davos ausgeführten glichen. Es geschah dies, weil die Vergleichstiere von Davos, der Höhenlage des Ortes entsprechend, nicht bei Normaldruck, sondern bereits bei einem um etwa 125 mm verminderten Luftdruck gehalten wurden.

Ergebnisse.

Die Heilung der Wunden erfolgte unter dem Schorf. Dieser haftete während der ersten Tage fest an seiner Unterlage. Später lockerte er sich mehr oder weniger und löste sich in einigen Fällen vollständig ab. Während der ganzen Versuchsdauer zeigte das makroskopische Aussehen der Wunden bei Versuchs- und Vergleichstieren keinen Unterschied.

¹ Mit allem Zubehör beschrieben bei *Laubender*: Biochem. Z. **162**, 459 (1925).

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß — von den Stichwunden abgesehen — am Ende der jeweiligen Versuchszeit der Wiederaufbau



Abb. 1. Epithelregeneration unter einem Verbrennungsschorf bei 335 mm Luftdruck.
Zeiß-Obj. 3, Ok. P 8. Vergrößerung 1:80.



Abb. 2. Epithelwachstum in eine Stichwunde bei 335 mm Luftdruck.
Zeiß-Obj. 3, Ok. P 8. Vergrößerung 1:80.

der Lederhaut nahezu vollendet war. Sie zeigte im allgemeinen nur noch Spuren der vorausgegangenen entzündlichen Veränderungen und

war fast überall in ganzer Ausdehnung von neugebildetem Epithel bedeckt. Nur bei einem Versuchstier der Gruppe 1 (Brandwunden) war die Epithelisierung teilweise noch nicht abgeschlossen¹. Einen Schnitt durch eine derartige Wunde zeigt Abb. 1. Man sieht, wie das junge Epithel zwischen Verbrennungsschorf und neugebildeter Lederhaut vorwächst und dabei den Schorf von seiner Unterlage ablöst. Die Grenze

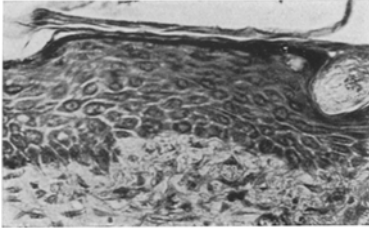


Abb. 3. Bei 635 mm Luftdruck neugebildetes Epithel (Brandwunde). Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

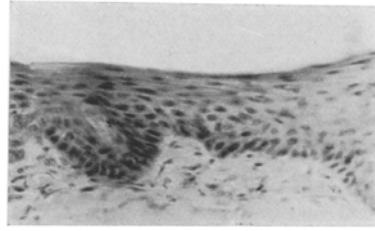


Abb. 4. Bei 335 mm Luftdruck neugebildetes Epithel (Brandwunde). Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

zwischen Lederhaut und Epithel ist vollkommen scharf, was darauf hindeutet, daß die Regeneration des letzteren in normaler Weise vor sich geht. Ist die Epithelisierung der Verbrennungswunden beendet, so

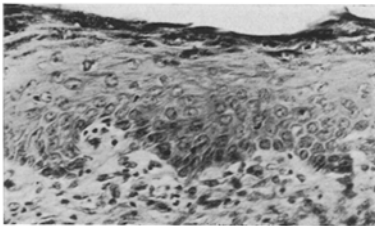


Abb. 5. Bei 758 mm Luftdruck neugebildetes Epithel (Wunde durch Abschaben der Hautoberfläche). Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

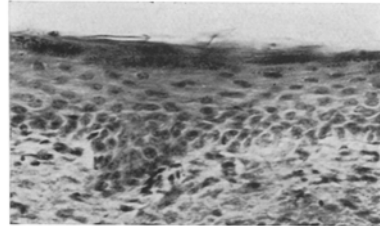


Abb. 6. Bei 335 mm Luftdruck neugebildetes Epithel (Wunde durch Abschaben der Hautoberfläche). Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

erhält man Bilder, wie sie die Abb. 3 u. 4 — jene von einem Vergleichstier, diese von einem Versuchstier — bei stärkerer Vergrößerung zeigen. Es ist kein nennenswerter Unterschied in der Ausbildung der Epithelschicht zu erkennen. In beiden Fällen ist sie scharf gegen die Lederhaut abgegrenzt, mit teilweise glattem und teilweise gezacktem Rand. Anhangsorgane des Epithels, namentlich in Bildung begriffene oder voll entwickelte Haare, werden oft beobachtet, wenn sie auch

¹ Bei dem einen Versuchstier der Gruppe 2, das bereits nach 2tägigem Aufenthalt in der Kammer starb, hatte die Epithelisierung der Wunden noch nicht begonnen.

nicht die für normale Haut charakteristische Häufigkeit erreichen. Aber auch darin besteht kein Unterschied zwischen Versuchs- und Vergleichstieren. Nicht anders verhält es sich mit den durch Abschaben der Hautoberfläche erzeugten Wunden. Der Zustand des Epithels weist hier die gleichen Merkmale auf wie bei den Brandwunden. Ein Unterschied zwischen Versuchs- und Vergleichstieren besteht ebensowenig wie dort. Dies zeigt ein Vergleich der Abb. 5 (Kontrolltier) und 6 (Versuchstier). Was endlich die Stichwunden anbetrifft, so findet man im allgemeinen, daß das Epithel von oben her in die mit Granulationsgewebe erfüllte Lücke hineinwächst, noch ehe der Wiederaufbau der Lederhaut erfolgt ist. Der Rand des vorwachsenden Epithels kann dabei ziemlich glatt erscheinen, wie dies Abb. 2 bei schwächerer Vergrößerung zeigt. Die

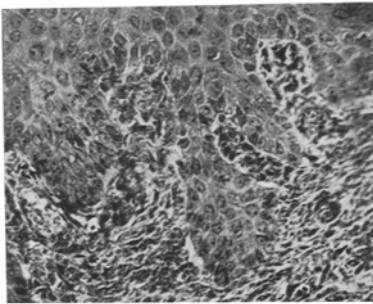


Abb. 7. Neugebildetes Epithel vom Rande einer Stichwunde. 635 mm Luftdruck. Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

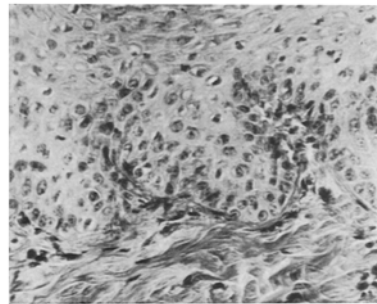


Abb. 8. Neugebildetes Epithel in der Tiefe einer Stichwunde. 335 mm Luftdruck. Zeiß-Obj. 6, Ok. P 8. Vergrößerung 1:170.

betreffende Wunde stammte von einem Versuchstier. Meist jedoch erfolgt das Wachstum unter Bildung kleinerer und größerer Epithelzapfen. Wie die Abb. 7 u. 8 erkennen lassen, besteht zwischen den Wunden der Vergleichs- und Versuchstiere darin kein Unterschied. Auch bei letzteren ist das Epithelwachstum niemals ein infiltrierendes. Wir erhalten somit das gleiche Ergebnis wie bei den anderen Wundarten.

Es ergibt sich also, daß die Regeneration des Hautepithels bei einem Luftdruck von nur 335 mm genau in der gleichen Weise erfolgt wie bei normalem Atmosphärendruck. Zu erwähnen wäre noch, daß die Wundheilung auch bezüglich anderer Merkmale — wie Neubildung von Blutcapillaren, Durchsetzung der Wundgegend mit Wanderzellen, Bildung des Granulationsgewebes — bei Versuchs- und Vergleichstieren keine Unterschiede zeigte.

Anhang.

Verminderter Luftdruck und Zellstoffwechsel.

Angesichts der Tatsache, daß der herabgesetzte Luftdruck auf die Regeneration des Hautepithels ohne Einfluß ist, muß man sich von neuem die Frage vorlegen, ob die Luftdruckverminderung wirklich zu einer Störung der Zellatmung führt,

die — ähnlich wie bei der Geschwulstzelle — eine verstärkte Bildung von Milchsäure zur Folge hat. Ich habe einige Untersuchungen, die sich mit dieser Frage befassen, an *Kaninchen* ausgeführt. Die Tiere blieben bei vollkommener Körperruhe während verschiedener Zeiten (bis zu 2 Tagen) in der Unterdruckkammer, und die Luftdruckerniedrigung war dabei zum Teil noch größer als in den soeben besprochenen Versuchen. Unmittelbar, nachdem der äußere Atmosphärendruck wiederhergestellt war, wurde aus der Ohrvene der Tiere Blut entnommen und darin der Milchsäuregehalt nach der colorimetrischen Methode von *Mendel* und *Goldscheider* bestimmt. Es ergab sich, daß die Konzentration der Blutmilchsäure gegenüber der Norm *nicht* erhöht war, selbst wenn die Tiere deutlich die Erscheinungen der Atemnot zeigten. Nur wenn bei hochgradiger Luftverdünnung Krämpfe auftraten, fanden sich höhere Milchsäurewerte als bei Vergleichstieren; doch handelt es sich dabei wohl nur um die Folge der starken Muskelarbeit. Die Untersuchungen, welche vorerst orientierenden Charakter haben, bestätigen ältere Ergebnisse von *Laquer*¹, der bei Menschen und Hunden, die in größerer Höhe lebten und zum Teil an Bergkrankheit litten, ebenfalls keine Vermehrung der Milchsäure im Blute feststellen konnte. Demzufolge kann die bekannte Tatsache, daß beim Aufenthalt in der Höhe eine Verminderung der Alkalireserve des Blutes eintritt, durch eine gesteigerte Milchsäurebildung der Körperzellen wohl kaum erklärt werden. Möglicherweise kommt die Veränderung durch eine erhöhte Alkaliausscheidung der Niere zustande, wenn man nicht die unwahrscheinliche Annahme machen will, daß eine andere Säure von den Zellen gebildet wird. Für unser hier behandeltes Problem ergibt sich aber folgendes: Selbst wenn die Verminderung des Luftdrucks wirklich eine Störung im Sauerstoffverbrauch der Körperzellen (bzw. einzelner Zellsysteme) bedingt, scheint diese jedenfalls nicht so beschaffen zu sein, daß sie eine verstärkte Bildung von Milchsäure seitens dieser Zellen herbeiführt. Trifft die Tatsache aber zu, daß sämtliche Zellarten des Körpers bei herabgesetztem Luftdruck kein gegenüber der Norm gesteigertes Milchsäurebildungsvermögen besitzen, daß ihr Stoffwechsel also nicht die Eigenart des Geschwulststoffwechsels annimmt, so können wir auch nicht erwarten, daß das Wachstum regenerierender Epithelzellen bei vermindertem Luftdruck weniger geordnet verläuft als unter normalen Druckverhältnissen.

Herrn Prof. Dr. A. *Loewy*, Direktor des schweizerischen Forschungsinstituts, sage ich für sein Entgegenkommen vielen Dank, desgleichen Herrn Prof. Dr. *Wertheimer* (Halle a. S.), der während meiner Anwesenheit die Leitung des Instituts innehatte und sich für die Untersuchungen sehr interessierte. Die Herstellung der mikroskopischen Präparate und Mikrophotogramme verdanke ich Erl. *H. Schmidt* (Berlin).

¹ Z. Biol. 70, 99 (1920).