

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. Dr. R. Maresch].)

Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe¹.

Von

H. Hamperl.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. November 1933.)

Inhaltsübersicht.

- I. Die Grundlagen der Fluoreszenzmikroskopie (S. 1).
- II. Die Methodik der Fluoreszenzmikroskopie (S. 4).
- III. Die Mikrofluoreszenz von Geweben und Organen (S. 6).
 1. Altersunterschiede (S. 7).
 2. Kern und Protoplasma (S. 7).
 3. Blut (Fibrin, Amyloid) (S. 8).
 4. Binde- und Stützsubstanzen (S. 8).
 5. Muskelgewebe (S. 10).
 6. Fettgewebe (S. 11).
 7. Nervengewebe (S. 12).
 8. Exokrine Drüsen.
 - a) Mundspeicheldrüsen (S. 16). b) Pankreas (S. 17). c) Leber (S. 19).
 - d) Niere (S. 20). e) Mamma (S. 20). f) Plexus chorioideus (S. 21).
 9. Endokrine Drüsen.
 - a) Epithelkörperchen (S. 21). b) Schilddrüse (S. 22). c) Hypophyse (S. 23).
 - d) Nebenniere (S. 24). e) Epiphyse (S. 24). f) Carotidenknötchen (S. 25).
 10. Männliche Geschlechtsorgane.
 - a) Hoden (S. 25). b) Ductuli efferentes des Nebenhodens (S. 26). c) Ductus epididymidis (S. 26). d) Prostata (S. 27). e) Samenblase (S. 27). f) Anhangsdrüsen der Harnröhre (S. 28).
 11. Weibliche Geschlechtsorgane (Vagina, Ovar, Tube, Uterus, Placenta) (S. 28).
 12. Verdauungsschlauch.
 - a) Zunge (S. 29). b) Darm, besonders basalgelbe Zellen (S. 29).
 - c) Magen (S. 33).
 13. Lymphatischer Apparat (Thymus, Milz, Lymphknoten) (S. 34).
 14. Lunge (S. 35).
 15. Haut (S. 35).
- IV. Übersicht über die Fluoreszenz der Fettstoffe (S. 42).
- V. Die Fluoreszenz von Melanin und Abnutzungspigment (S. 43).
 - a) Melanin (S. 43). b) Abnutzungspigment (S. 45).
- VI. Sekundäre (erregte) Fluoreszenz (S. 49).

I. Die Grundlagen der Fluoreszenzmikroskopie.

Tierisches Gewebe, auf das man ultraviolettes Licht fallen läßt, leuchtet oft in ganz anderen Farbtönen auf, als es jene sind, in denen es gewöhnlich unserem Auge erscheint. Diese Fähigkeit, unsichtbares ultraviolettes

¹ Auszugsweise vorgetragen in der Wiener Biologischen Gesellschaft (21. 9. 32), Wiener Ophthalmologischen Gesellschaft (15. 5. 33); Wiener Vereinigung für Psychiatrie und Neurologie (13. 6. 33); Vereinigung pathologischer Anatomen Wiens (26. 6. 33); Wiener Zoologisch-botanischen Gesellschaft (23. 3. 33).

Licht in sichtbare Strahlen umzuwandeln, nennt man Fluorescenz. Um Fluorescenzerscheinungen hervorzurufen benötigt man also eine Lichtquelle, die möglichst reichlich ultraviolette Strahlen aussendet, wie z. B. Quecksilberdampflampen (Quarzlampen) oder gewisse Bogenlampen. Da diese Lichtquellen aber außer dem ultravioletten Licht noch reichlich sichtbare Strahlen aussenden, welche die ziemlich lichtschwachen Fluorescenzerscheinungen verdecken könnten, müssen wir alle sichtbaren Strahlen wegfiltrieren. Früher geschah dies durch das von *Wood* angegebene Filter, bestehend aus Kobaltglas und Nitrosedimethylanilin. Jetzt verwendet man das viel praktischere Schwarzglasfilter, welches die ultravioletten Strahlen durchläßt, aber alles sichtbare Licht mit Ausnahme eines kleinen roten Anteils zurückhält. Schaltet man nun außer dem Schwarzglasfilter noch eine Kupfersulfatlösung in den Strahlengang ein, welche den Rotanteil absorbiert, so erhält man reines, zur Erregung und Beobachtung von Fluorescenzerscheinungen brauchbares ultraviolettes Licht (sog. filtriertes Ultraviolett, Filter-Ultraviolett oder *Wood-Licht*). Mit einer solchen Apparatur konnte an zahlreichen menschlichen und tierischen Organen die Fähigkeit zu fluorescieren festgestellt werden: gesunde und kranke innere Organe und Krebse [*Bommer* (1—5), *Hauser*, *Hadjioloff*, *Körbler*, *Kowalski*, *Policard* (1), *Stübel*], Liquor (*Exner* und *Klemperer*), Serum [*Reche* (1, 2), *Sterling-Okuniewski* und *Penska*], Eierschalen, Eileiter von Hühnern, wachsende tierische Knochen, Federkiele junger Tauben und Igelstacheln [*Derrien* und *Turchini* (1—2)], Harn (*Policard* und *Leulier*, *Hadjioloff* und *Kresteff*), Bakterien (*Arloing*, *Policard* und *Langeron*, *Gassul* und *Žolkowič*, *Kedaelli* und *Cortese*), eingetrocknetes Sperma und Blut [*Heller* (1, 2)]. Zahlreiche Forscher haben die von *Mottram* und *Ruß*, *Nogier*, sowie von *Margarot* und *Deveze* zu diagnostischen Zwecken eingeführte Fluorescenzbeobachtung der äußeren Haut weiter ausgebaut [s. *Bommer* (4), *Fuhs*].

Bald machte sich schon die Notwendigkeit fühlbar, der makroskopisch festgestellten Fluorescenz auch mit dem Mikroskop nachzugehen. Vor etwa 22 Jahren wurden deshalb von *Heimstädt* (Reichertswerke) und *Lehmann* (Zeißwerke) Fluorescenzmikroskope angegeben und gebaut, die es erlaubten, histologische Schnitte auf ihre Fluorescenz zu prüfen. Beide Instrumente wurden aber verhältnismäßig selten verwendet, was teils in ihren höheren Kosten, teils in der an ultravioletten Strahlen zu schwachen Lichtquelle begründet gewesen sein mag. Wir verfügen deshalb nur über eine kleine Zahl von histologischen Fluorescenzbeobachtungen. *Policard* (2, 3) beobachtete im Greenoughmikroskop die Fluorescenz an der Oberfläche von Organen, arbeitete also wie im auffallenden Licht. Mit einer eigens zusammengestellten Apparatur (Quarzlampe und Filter) hat *Bommer* (5) histologische Untersuchungen an menschlichen Organen ausgeführt. *Derrien* und *Turchini* (1) wiesen histologisch in der *Harder*-schen Drüse von Ratten Porphyrin nach. Schließlich wäre noch auf die

ausgedehnten Untersuchungen über Porphyrine hinzuweisen, bei denen *Borst* und *Königsdörffer* und nach ihnen viele andere die obenerwähnten Mikroskoptypen in weitestem Maße angewendet und endgültig in die histologische Technik eingeführt haben. Seit dieser Zeit wurde die Apparatur immer mehr vervollkommnet und vereinfacht, so daß wir nunmehr über Fluoreszenzmikroskope verfügen, die den Vorteil einer an ultravioletten Strahlen reichen Lichtquelle mit einfacher Handhabung und Billigkeit verbinden. So hat z. B. *Loos* Zähne, *Erös* (1—3) die basalgelblichen, gelben Zellen im Darmepithel mit dem neuen Reichertschen Fluoreszenzmikroskop untersucht. Die physikalischen Grundlagen der Apparatur sind jedoch dieselben geblieben: das von einer an ultravioletten Strahlen reichen Lichtquelle ausgesendete Licht wird durch Kupfersulfat- und Schwarzglasfilter seiner sichtbaren Strahlen beraubt und die allein übrigbleibende ultraviolette Strahlung durch einen Ultraviolett-durchlässigen Kondensator auf das histologische Präparat geleitet. Dieser Kondensator ist entweder nach Art der gewöhnlichen *Abbeschen* Kondensatoren oder als Dunkelfeldkondensator gebaut. Die Benützung eines gewöhnlichen Kondensators gibt zwar hellere Fluoreszenzbilder als der Dunkelfeldkondensator, doch sind im Fluoreszenzlicht meist noch geringe Mengen von blauroten bzw. violetten Strahlen enthalten, die die genaue Farbbestimmung stören können. Die ultravioletten Strahlen haben ihren Dienst erfüllt, sobald sie das Gewebe getroffen und die einzelnen dazu befähigten Bestandteile zum Leuchten (Fluorescieren) angeregt haben. Das nunmehr selbst sichtbare Licht aussendende Präparat wird durch die gewöhnliche Mikroskoptik betrachtet. Dabei erscheinen die fluoreszierenden Gewebsbestandteile hell auf schwarzem Grund. Bezüglich weiterer physikalischer und technischer Einzelheiten s. *Haitinger* und *Hampferl*.

Bis jetzt war nur von den Fluoreszenzerscheinungen an Organen und Geweben die Rede, die ihnen von Natur aus zukommen. Wir nennen sie Eigenfluoreszenz, bzw. primäre Fluoreszenz (*Borst* und *Königsdörffer*). Es ist aber möglich, nichtfluoreszierende Organe und Gewebe durch Behandlung mit verschiedensten Stoffen zur Fluoreszenz anzuregen. Wir nennen diese Fluoreszenz erregte Fluoreszenz bzw. sekundäre Fluoreszenz (*Borst* und *Königsdörffer*). *Borst* und *Königsdörffer* haben sich dieser sekundären Fluoreszenz zum Nachweis und zur näheren Bestimmung der Porphyrine im menschlichen und tierischen Körper weitgehend bedient. Zu den erregten Fluoreszenzen gehören auch solche, die wir durch Behandlung von Geweben mit fluoreszierenden, gefärbten und ungefärbten Stoffen hervorrufen können. *Bommer* (5), *Ellinger* und *Hirt* sowie *Hartoch* haben an den Zellkernen sekundäre, gelbe Fluoreszenz durch Trypaflavin erregt, *Janczo* sowie *Fischl* und *Schwenk* an Trypanosomen. *Haitinger* und *Hampferl* untersuchten eine große Zahl von Stoffen auf ihre Fähigkeit, Fluoreszenz im Gewebe zu erregen. Bei Gelegenheit

dieser Untersuchungen fielen mir in den verschiedensten Geweben mikroskopisch sichtbare Eigenfluoreszenzen auf, über die in den wenigen einschlägigen Arbeiten [Borst und Königsdörffer, Bommer (5), Erös (1)] nichts oder nur andeutungsweise berichtet wird. Ich stellte mir deshalb die Aufgabe, die Eigenfluoreszenz menschlicher Gewebe in ihrem ganzen Umfang zu untersuchen, worüber in dieser Mitteilung ausführlich berichtet werden soll.

II. Die Methodik der Fluoreszenzmikroskopie.

Zur Durchführung der Untersuchungen habe ich vorzugsweise das Reichertsche, nach den Angaben von *Haitinger* gebaute Fluoreszenzmikroskop benützt¹. Als sehr günstig hat sich dabei der Einbau von Irisblenden in die Okulare erwiesen, wodurch besonders bei stärkeren Vergrößerungen schärfere Bilder erzielt werden, da hell leuchtende kleine Objekte ohne diese Ablendung oft wie von einem hell leuchtenden Saum umgeben sind, der jede genaue Beobachtung stört. Weiterhin erscheint es mir vorteilhafter, wenn es sich nicht um ganz schwache Vergrößerungen handelt, mit gewöhnlichem Kondensor und nicht mit Dunkelfeldkondensor zu arbeiten, da ein etwas blauvioletter Untergrund oft weniger störend ist als eine zu geringe Intensität der Fluoreszenzerscheinungen. So gelingt es auch, Vergrößerungen bis zur Ölimmersion anzuwenden, wobei freilich ein eigenes, nichtfluoreszierendes Immersionsöl benützt werden muß, das von der Firma Reichert geliefert wird.

Die einfachste Methode, Fluoreszenzerscheinungen im Gewebe nachzuweisen besteht in der Untersuchung von *in physiologischer Kochsalzlösung zerzupften Gewebstückchen*. Man muß nur hier wie bei allen sogleich zu besprechenden Techniken Objektträger aus ultraviolett durchlässigem Glas verwenden (von der Firma Reichert zu beziehen); meist genügen aber Objektträger aus gewöhnlichem Glas, wenn sie nur keine Eigenfluoreszenz besitzen, wovon man sich bei einer Probendurchleuchtung leicht überzeugen kann.

Im allgemeinen wird man aber bei histologischen Untersuchungen doch zu Schnittpräparaten greifen müssen. Als solche kommen zunächst *Gefrierschnitte* von unfixiertem Material in Betracht. Da sich aber bei ihrer Anfertigung, wenn man nicht mit Messerunterkühlung arbeitet, der bekannte Übelstand des Zusammenrollens der Schnitte einstellt, hat es sich als tunlich erwiesen, Gefrierschnitte von fixiertem Material anzufertigen. Als Einschlußmittel der Gefrierschnitte dient reines Glycerin.

Als *Fixierungsmittel* kommt in erster Linie 5%iges Formol in Betracht, das nach meinen Erfahrungen die Fluoreszenz des Gewebes am wenigsten gegenüber dem unfixierten Material verändert, worauf auch schon *Bommer* (5) hingewiesen hat. Sehr günstig wirkt sich auch der Umstand aus, daß das sonst so störende Formalinpigment, wahrscheinlich wegen seines Gehaltes an Bluteisen (s. *Schwarz*) nicht fluoresziert. Formol verursacht an einzelnen Geweben offenbar durch Fällung der Eiweißkörper eine Steigerung in der Intensität der Fluoreszenz (z. B. kollagenes Bindegewebe und Protoplasma) oder ruft Fluoreszenz erst hervor, wie z. B. an den basalekörnten gelben Zellen, zerstört aber die vorhandene Fluoreszenz nicht. Als ungeeignete Fixierungsmittel sind nach *Policard* (3) metallsalzhaltige Flüssigkeiten anzusehen, da sie die Fluoreszenz beeinträchtigen, weshalb auch dieser Verf. das Formalin als Fixierungsmittel der Wahl für Fluoreszenzuntersuchungen ansieht. Freilich ist Material, das längere Zeit in Formol gelegen war, weniger geeignet

¹ Dank des liebenswürdigen Entgegenkommens der Zeißwerke hatte ich auch Gelegenheit, meine mit dem Reichertmikroskop erhobenen Befunde mit dem Zeißschen Fluoreszenzmikroskop zu überprüfen und seine ausgezeichnete Brauchbarkeit festzustellen.

zur histologischen Fluoreszenzuntersuchung, da langsam alle Gewebe hellblau-weißlich fluoreszierend werden.

Neben dem Gefrierschnittverfahren habe ich regelmäßig die übliche *Einbettung in Paraffin* mit Benzol oder Aceton als Zwischenharz angewendet. Löst man aus dem aufgeklebten Schnitt das Paraffin durch Xylol gründlich heraus, so stört es entgegen den Angaben *Bommers* (5) durchaus nicht bei der Fluoreszenzuntersuchung. Nach dem Entparaffinieren werden die Schnitte in reines, nichtfluoreszierendes Paraffinöl eingeschlossen. Im allgemeinen läßt auch die Paraffineinbettung die Fluoreszenz der Gewebe unverändert; nur hier und da hat es den Anschein, als würden bei der Lösung der Fettstoffe gelblich fluoreszierende Stoffe das umgebende Gewebe durchtränken.

Die Einbettungsverfahren in *Gelatine* oder *Celloidin* sind für die Fluoreszenzuntersuchung ungeeignet, weil sowohl Gelatine als auch Celloidin eine ausgesprochene Eigenfluoreszenz besitzen, die die des Präparates selbst überdeckt. Aus demselben Grund ist auch der Einschluß der Präparate in Canadabalsam nicht angezeigt.

Da nach der geschilderten Technik sowohl Gefrier- wie Paraffinschnitte in flüssige Medien *eingeschlossen* werden, empfiehlt es sich, falls man die Präparate längere Zeit aufbewahren will, das Deckglas mit venetianischem Lack zu umranden. Der zum Einschluß von Musealpräparaten vielfach verwendete *Medelejeff*-Kitt eignet sich nicht zum Umranden der Paraffinschnitte, da schon bald durch das Paraffinöl aus dem Kitt ein stark blau fluoreszierender Stoff in Lösung geht. Hat man die Präparate regelrecht umrandet, dann bleibt ihre Fluoreszenz nach meinen allerdings noch nicht sehr weitreichenden Erfahrungen zumindest über 1 Jahr erhalten, was gegenüber der von *Bommer* (5) angegebenen Technik, bei der sich die Präparate nur 1 Stunde bzw. 2–3 Wochen halten, ein großer Vorteil ist.

Ganz allgemein muß betont werden, daß bei der Herstellung von Präparaten zur Fluoreszenzmikroskopie nur *reine Reagentien* benützt werden sollen, da geringste verunreinigende Beimengungen bereits den Fluoreszenzton ändern können. Diese hier unangenehm zur Geltung kommende Empfindlichkeit der Methode mag an anderen Stellen die Auffindung von kleinsten Mengen gewisser Stoffe im Gewebe erleichtern.

Untersucht man auf diese Weise hergestellte Präparate unter dem Fluoreszenzmikroskop, so werden in den einzelnen Organen und Geweben *Fluoreszenzfarben* sichtbar. Sie unterscheiden sich sowohl durch den Farbton als auch in der Intensität ihres Leuchtens und es ist oft schwer, mit Worten die subjektiv empfundenen Farbunterschiede zu fassen. Was den Farbton anlangt, so stehen uns, solange die genaue Bestimmung der Wellenlänge einer ausgestrahlten Farbe praktisch noch nicht möglich ist, die Worte der spektralen Farbenskala zur Verfügung. Da sie jeder Autor nach seinem Empfinden anwendet, mögen darauf viele der im Schrifttum immer wiederkehrenden, nicht übereinstimmenden Angaben über gewisse Fluoreszenzen zurückzuführen sein. Andererseits schwankt auch die Intensität des Fluoreszenzlichtes, je nachdem ob man ein an ultravioletten Strahlen reicheres oder ärmeres Licht zur Fluoreszenzerregung benützt. Wenn z. B. *Borst* und *Königsdörffer* vom Pigment in den Ganglienzellen behaupten, daß es eine schmutziggelbe Fluoreszenz besitze, so geht dies offenbar auf die geringere Helligkeit, bzw. die an ultravioletten Strahlen schwächere Lichtquelle zurück; denn nach meinen Erfahrungen mit einer neueren Apparatur gehört gerade das Ganglienzellenpigment zu den am hellsten gelb leuchtenden Gebilden des menschlichen Körpers. Ganz im Gegensatz zu der Beschreibung von Ergebnissen histologischer Färbungen wird eine schwache Fluoreszenz immer dunkler bzw. matt, eine Fluoreszenz von großer Intensität als heller, ja fast weißlich bezeichnet werden müssen.

Die beste Vorstellung von den eigentümlichen Farben histologischer Fluoreszenz würde man sich machen können, wenn es gelänge, Fluoreszenzerscheinungen

farbig zu *photographieren*. Nun ist aber die Stärke des ausgestrahlten Fluoreszenzlichtes meist eine so geringe, daß für die wenig lichtempfindlichen Autochromplatten nur praktisch nicht mehr anwendbare Belichtungszeiten in Frage kämen. Etwas besser steht es mit der Schwarz-Weißphotographie der Fluoreszenzerscheinungen. Solange wir nur blaue Fluoreszenz im Bilde festhalten wollen, genügt eine gewöhnliche Apparatur und hochempfindliche Platten. Gelb oder gar braun fluoreszierende Körnchen treten aber auch auf orthochromatischem Aufnahmematerial so gut wie nicht hervor, weil ein, wenn auch nur schwaches blaues Fluoreszenzlicht in der Photographie viel heller erscheint als ein helles Gelb. Wenn man das Aufleuchten der gelben Körnchen doch photographisch festhalten will, muß man daher die blauen Strahlen durch ein stärkeres Gelbfilter abhalten, was aber wiederum die Belichtungszeit sehr verlängert. Um brauchbare Aufnahmen zu erzielen, ist deshalb die Belichtungszeit möglichst herabzudrücken. Das geschieht 1. indem man eine Kamera mit möglichst kleinem Auszug verwendet, bei der also die Lichtstrahlen auf ein ganz kleines Feld konzentriert bleiben. Den Nachteil der Kleinheit der Aufnahme kann man dank ihrer Schärfe durch nachträgliche Vergrößerung wieder wettmachen. 2. Verwendung eines Aufnahmeapparates, der alle Lichtstrahlen ohne Verlust auf das Aufnahmematerial bringt. 3. Verwendung eines möglichst lichtempfindlichen Aufnahmematerials. Diese Forderungen sind durch die im folgenden geschilderte Anordnung erfüllt, mit der es meines Wissens zum erstenmal gelang, histologische Eigenfluoreszenz photographisch festzuhalten: Reichertsches Fluoreszenzmikroskop mit strengem Sperrfilter für photographische Aufnahmen, offener Kondensor, kein Dunkelfeld.

Reichertsche Aufsatzkamera $4\frac{1}{2} \times 6$ cm, in die über das Diaphragma eine gewöhnliche, starke Gelscheibe eingelegt wird.

Als Aufnahmematerial Kodak-supersensitive-panchromatic Schnittfilme.

Selbst bei dieser Anordnung müssen wir zu Belichtungszeiten von 15 Min. greifen, wenn wir mit leicht abgeblendetem Objektiv 6 und Okular IV photographieren.

III. Die Mikrofluoreszenz von Geweben und Organen.

In diesem Abschnitt soll über die histologisch faßbare Fluoreszenz einzelner Gewebsbestandteile berichtet werden, wobei wir zunächst die Fluoreszenz derjenigen Gewebe besprechen wollen, die sich als Bindegewebe und Stützsubstanzen in allen Organen vorfinden, um dann auf die Eigentümlichkeiten der histologisch sichtbaren Fluoreszenz einzelner Organe näher einzugehen. Nur das Auge ist hier nicht berücksichtigt, da Böck es zum Gegenstand eigener Untersuchungen gemacht hat.

Immer wird es sich darum handeln, in den fluoreszierenden Gewebsbestandteilen die Strukturen wiederzufinden, die durch Anwendung anderer histologischer Methoden bereits bekannt sind. Zu diesem Zwecke wurden an ein- und demselben Material verschiedenste Färb- und Imprägnierungsverfahren ausgeführt. Zur Darstellung des melanotischen Pigmentes und der basalgelblichen gelben Zellen sowie auch zur Versilberung des Abnutzungspigmentes wurde, wenn nicht anders angegeben, die modifizierte *Massonsche* Versilberung [*Hamperl* (5)] benützt.

Der Vergleich der Fluoreszenzpräparate mit gewöhnlich gefärbten Präparaten ist um so wichtiger, als wir sehen werden, daß ganz verschiedene Substanzen gleiche oder wenigstens ähnliche Fluoreszenz-

farben zeigen können. So hat z. B. *Bommer* (5) in einer ganzen Reihe von Organen (Herzmuskel, Zona reticularis der Nebenniere, Gehirn, Schilddrüse, Niere [tubulärer Hilus, Tubuli contorti, Übergang der Tubuli contorti in die *Henlesche Schleife*], Prostata, Schweißdrüsen „Nebenhodenepithelien“, Hodenkanälchen, *Leydigsche* Zwischenzellen, Arterienmedia älterer Individuen) gelb fluoreszierende Körnchen beschrieben, die durchaus keiner einheitlichen Substanz entsprechen. Sie stellen, wie im folgenden ausgeführt werden soll, teils Fette, teils Lipide oder Abnutzungspigment dar. Auch *Erös* (1, 2, 3) begeht den Irrtum, die gelb fluoreszierenden basalkörnnten gelben Zellen anderen ebenfalls gelb fluoreszierenden Gewebsbestandteilen gleichzusetzen.

Von sonstigen Angaben über histologisch sichtbare Fluoreszenz wären nur einige kurze Hinweise von *Borst* und *Königsdörffer* zu erwähnen, die in der Niere ein feinkörniges, schmutzig gelbrot fluoreszierendes Pigment und in der Nebenniere ein organgegelb fluoreszierendes, lipoides Pigment festgestellt haben; sie finden außerdem noch schmutzig gelb fluoreszierende Körnchen im Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse, sowie ein gelblich fluoreszierendes Pigment in der Adventitia der Hirngefäße. Ihre Befunde bezüglich des Porphyrins gehen über den Rahmen dieser Mitteilung hinaus.

Schließlich hat vor kurzem *Querner*¹ über Mikrofluoreskopie berichtet. Seine Mitteilung enthält zu zahlreiche mit unseren Erfahrungen in keiner Weise übereinstimmende Angaben, als daß es der hier zur Verfügung stehende Raum gestatten würde, einzeln auf jede der Behauptungen einzugehen.

1. Altersunterschiede.

Im allgemeinen ist die Angabe *Bommers* (5) zu bestätigen, daß man bei Kindern weniger Fluoreszenz im Gewebe feststellen kann als bei Erwachsenen, insbesondere bei älteren Individuen. Schon makroskopisch kann man beobachten, daß die Linse älterer Menschen stärker fluoresziert als jüngerer. In ähnlicher Weise verhalten sich Knorpel und Bindegewebe: junger Knorpel zeigt, wie *Bommer* (5) angibt, tiefdunkelblaue Fluoreszenz und nimmt mit zunehmendem Alter eine immer mehr ins Weißliche gehende Fluoreszenzfarbe an. Ebendasselbe gilt auch für das Bindegewebe. Dazu kommt noch, daß kindliche Gewebe wenig oder keine Lipide und Abnutzungspigmente enthalten, die das Fluoreszenzbild beim Erwachsenen so bunt gestalten.

2. Kern und Protoplasma.

Sowohl der Zellkern als auch das Protoplasma fluoresziert, in physiologischer NaCl-Lösung untersucht, nicht. Zeigt das Protoplasma aber dennoch Fluoreszenz, so deutet das immer auf besondere im Protoplasma enthaltene Substanzen hin. Nach Fixierung fluoreszieren Kern und Protoplasma ganz blaß, mattblau, was offenbar auf die nunmehr gefällten Eiweißkörper zurückgeht.

¹ *Querner*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 32, 444 (1932).

3. Blut (*Fibrin, Amyloid*).

Die roten Blutkörperchen fluorescieren weder im frischen noch im fixierten Zustand (Gefrier- und Paraffinschnitte), so daß von roten Blutkörperchen erfüllte Gefäße im ultravioletten Licht eine schwarze Lichtung zeigen (s. Abb. 2, 6, 10). Man führt diese Erscheinung auf den Gehalt an Hämoglobin bzw. auf das in diesem Farbstoff enthaltene Eisen zurück. Nach Abspaltung des Eisens läßt sich auch an den roten Blutkörperchen die Fluorescenz des Porphyrinkernes erkennen. Allerdings habe ich an Material, das lange Zeit in Formalin gelegen war, eine starke blauweiße bis grünliche Fluorescenz beobachten können, ohne daß andere histologische Methoden eine Veränderung an den roten Blutkörperchen hätten aufdecken können.

Ebensowenig wie die roten Blutkörperchen fluorescieren auch die eisenhaltigen Abbauprodukte des Hämoglobins, wie z. B. das Hämosiderin (*Borst* und *Königsdörffer*). Durch 25%ige Salzsäure werden die Hämosiderinschollen bekanntlich gelöst und an ihrer Stelle bleibt ein Restkörper zurück, der eine ganz blaßgelbe Eigenfarbe besitzt. Dieser Restkörper, der keine Eisenreaktion mehr gibt, läßt sich nicht versilbern und besitzt, wie schon *Borst* und *Königsdörffer* angegeben haben, eine ziemlich schwache, gelbliche Fluorescenz. Ebenso verhält sich nach Salzsäurebehandlung das eigentümliche Strauchwerk der Kalkeiseninkrustationen. Bei Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure nimmt das hämosideristische Pigment zunächst eine Orange-Fluorescenz an, die dann verschwindet.

Auch die *weißen Blutkörperchen* fluorescieren nicht. Nur in den Schleimhäuten, besonders im Wurmfortsatz, habe ich sehr häufig eosinophile Leukocyten beobachten können, die in mattgelblichweißem Ton fluorescieren. Diese Leukocyten zeichnen sich meist dadurch aus, daß ihre Körnchen eine ganz blaßgelbliche Eigenfarbe besitzen und gelegentlich deutlich mit Sudan färbbar sind. Die blaßgelbliche Fluorescenz dieser eosinophilen Leukocyten tritt besonders schön an Gefrierschnitten von formolfixiertem Material zutage, schwächer an Gefrierschnitten von unfixiertem Material und ist im Paraffinschnitt nur als ein blasser, weißlichgelber Schimmer zu sehen. Kocht man unfixiertes Material vor dem Gefrierschneiden, so verschwindet diese Fluorescenz.

Fibrin (z. B. an Stellen fibrinöser Ausschwitzung im Gewebe und auf serösen Häuten) fluoresciert bläulichweiß, und zwar heller im Gefrier- als im Paraffinschnitt von formolfixiertem Material.

Amyloid fluoresciert weder im Gefrier- noch im Paraffinschnitt.

4. Binde- und Stützsubstanzen.

Die *kollagenen Bindegewebsfasern* fluorescieren in sattblauem Farbenton, und zwar im fixierten Material in heller blauer Farbe als im unfixierten Material. *Bommer* hat außerdem festgestellt, daß die Fluorescenzhelligkeit

des kollagenen Bindegewebes mit dem Alter zunimmt, was ich durchaus bestätigen kann.

Etwa im selben Farbenton, doch um ein wenig blasser, fluorescieren auch die *Gitterfasern*, z. B. in der Leber, doch ist der Unterschied zu geringfügig, als daß man sich auf ihn gegebenenfalls zur Unterscheidung von Gitterfasern und kollagenen Fasern stützen könnte.

Das den Gitterfasern nahestehende *Grenzhäutchen* der Fettzellen fluoresciert bläulich, so daß die Konturen der einzelnen Fettzellen, z. B. im Fettgewebe, deutlich sich abzeichnen.

Im Protoplasma von Zellen, die im Bindegewebe gelegen sind und spitz zulaufende verästelte Formen aufweisen, finden sich manchmal Körnchen von wenig fetthaltigem Abnutzungspigment, die sich bei Silberimprägnation schwärzen und gelb bis gelbbraun fluorescieren.

Das *reife Gallertgewebe*, wie es in den großen Zotten der reifen Placenta oder im Nabelstrang zu finden ist, fluoresciert in einem tiefdunkelblauen Farbenton. Besonders schön tritt er an Gefrierschnitten in Erscheinung, weniger deutlich an Paraffinschnitten.

Das *embryonale Gallertgewebe* fluoresciert nicht.

Alles *elastische Gewebe* läßt sich im Fluoreszenzmikroskop leicht von kollagenen Fasern durch die viel heller weißlichblaue Fluoreszenz unterscheiden (s. Abb. 10), gleichgültig, ob es sich nun um Fasern, Membranen oder Schollen handelt. Das orceinophile Gewebe verhält sich, wie dies auch bei Anwendung der übrigen Färbemethoden zum Ausdruck kommt, gleich wie echtes elastisches Gewebe.

Die Grundsubstanz des *hyalinen Knorpels* fluoresciert in verschieden starkem Maße bläulich, und zwar im allgemeinen bei jüngeren Individuen schwächer als bei älteren. Bei diesen lassen sich in den Trachealknorpeln Unterschiede in der Stärke der Fluoreszenz einzelner Knorpelgebiete insofern erkennen, als die territoriale Gliederung des Knorpels deutlich in der verschieden starken Fluoreszenz einzelner Abschnitte zum Ausdruck kommt. Die basophilen Anteile, wie Knorpelkapseln und stark basophile Innenhöfe, fluorescieren heller blau als die schwächer basophilen Außenhöfe. Die Interterritorialsubstanz fluoresciert in der subperichondralen Schichte des Knorpels in der Farbe des Bindegewebes (Perichondriums), vielleicht nur etwas blasser, um dann gegen die Mitte des Knorpels zu eine milchigweiße Fluoreszenz anzunehmen.

Die in den Knorpelzellen eingelagerten kleinen Fetttröpfchen fluorescieren regelmäßig hellgelblich. An Paraffinschnitten, bei denen das Fett aus den Zellen ausgezogen wurde, weist das früher nicht fluorescierende, jetzt stark geschrumpfte Protoplasma eine hellgelbliche bis weißliche Fluoreszenz auf, so, als ob es mit einem gelblich fluorescierenden Stoff durchtränkt wäre.

Im *elastischen Knorpel* (Epiglottis) treten im ultravioletten Licht die elastischen Fasernetze hellblau hervor, besonders die Faserkörbe um die

Knorpelzellen. Die spärliche hyaline Grundsubstanz fluoresciert nur ganz mattblau.

Nicht entkalktes *Knochengewebe* fluoresciert dank seines Gehaltes an Calciumphosphat weißlich, während Knochen, der mit Salzsäure entkalkt, in Celloidin eingebettet und dann entcelloidiniert wurde, keine Fluorescenz aufweist. Weißlich fluorescieren auch Kalkablagerungen, wie sie bei verschiedenen krankhaften Vorgängen im Körper öfter gefunden werden (z. B. Kalkmetastasen).

5. Muskelgewebe.

In frischem Zustande fluorescieren weder glatte noch quergestreifte Muskelfasern. Nach Formolfixation und besonders nach Paraffineinbettung nehmen sie einen mattblaugrünen Fluorescenzton an. Einzel-

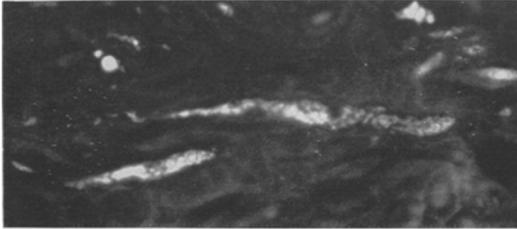


Abb. 1. Samenblase. Formol. Paraffinschnitt. Ungefärbt in Paraffinöl. Ultravioletes Licht. Die mit feinen hellgelb fluorescierenden Pigmentkörnchen beladenen glatten Muskelfasern im Längs- und Querschnitt.

heiten, wie Querstreifen oder Glanzstreifen in den Herzmuskelfasern, treten nicht hervor, um so deutlicher werden fluorescierende Einlagerungen in den Muskelfasern sichtbar.

Im Herzmuskel zeigt das an den Polen der Kerne zu findende, bei Versilberung braune, fett-

haltige Abnutzungspigment eine deutliche ockerbraune bis goldbraune Fluorescenz, die man schon im frisch zerzupften Material feststellen kann. Im Gefrierschnitt bleibt diese Fluorescenz erhalten und ist auch nach Alkoholextraktion der Schnitte zu sehen. Wir finden sie dementsprechend auch im Paraffinschnitt wieder, nur erscheint sie um ein wenig blasser.

Bommer (5) hat gefunden, daß man dann, wenn diese gelblich fluorescierenden Körnchen fehlen, sie durch Behandlung der Gefrierschnitte mit 30%iger Kalilauge hervorrufen kann.

Er verwendete dazu Herzen von 15–30 Jahre alten Individuen. Nun gibt aber *Schmidtmann* an, daß die Herzmuskelfasern in der Regel bereits vom 10. Lebensjahr ab Pigment enthalten. Jedenfalls zeigten die Herzen, die ich aus der Lebenszeit zwischen 15 und 30 Jahren, um die Angaben *Bommers* nachzuprüfen, untersuchte, immer gelbbraun fluorescierende Körnchen bereits vor der Kalilaugenbehandlung. Bei den Herzen von Kindern unter 10 Jahren, welche keine fluorescierenden Körnchen enthielten, vermochte auch die Behandlung mit Kalilauge nicht, solche in Erscheinung treten zu lassen.

In *glatten Muskelfasern*, z. B. des Uterus, sind gelegentlich auch rundliche bis eckige, stärker lichtbrechende fettige Körnchen zu beobachten, die sich mit Sudan färben, nicht doppeltbrechend sind und sich

bei Paraffineinbettung herauslösen. Sie fluorescieren in ziemlich blaß-gelblichem Farbton.

Gelegentlich finden sich, besonders in den glatten Muskelfasern der Darmwand der Alkoholiker, bei älteren Leuten auch der Gefäße (s. *Noodt*), gelbliche Körnchen von Abnutzungspigment, die bei Versilberung schwarz erscheinen. Diese Körnchen fluorescieren sowohl im frischen Zustande wie im Paraffin- und Gefrierschnitt hellgelb, und zwar gleichgültig, ob das Material in Formol, Kalium bichromat., *Müllerscher Flüssigkeit*, Sublimat oder 95%igem Alkohol fixiert wurde. Besonders deutlich kann man die Fluoreszenz dieser Pigmentkörnchen in den oft durch den Pigmentgehalt unförmig aufgetriebenen Muskelfasern der Samenblasen alter Leute beobachten (s. Abb. 1). Ebensolche Körnchen lassen sich bei alten Leuten mit den angegebenen Methoden auch in den *quergestreiften Skelettmuskelfasern* unter dem Sarkolemm in der Nähe der Kerne darstellen.

6. Fettgewebe.

Die Neutralfetttröpfchen der Fettzellen fluorescieren in frischem Zustand und meist auch im Gefrierschnitt von formolfixiertem Material nicht. In diesem kann man sehr deutlich die mattblaue Membran um den nicht-fluorescierenden Fetttröpfchen erkennen (s. oben). Im Gefrierschnitt zeigen aber manchmal die Fetttröpfchen in den Fettzellen eine ganz blasse gelbgrüne Fluoreszenz oder erscheinen blauweißlich und eigentümlich undurchsichtig „opak“ (s. Abb. 10). Diese Erscheinung tritt vor allem an Fettzellen von Material auf, das lange Zeit in Formol gelegen war oder auch an Schnitten, die längere Zeit in Glycerin eingeschlossen waren. Nur selten zeigen die Neutralfetttröpfchen im frischen Gefrierschnitt von kurzer Zeit in Formol fixiertem Material diese Erscheinung. Andere Methoden, wie z. B. die Sudanfärbung, lassen nichts von einer Veränderung im Neutralfetttröpfchen erkennen, die doch offenbar nach seiner andersartigen Fluoreszenz zu urteilen vorliegt. Es ist mir einstweilen nicht gelungen, abgesehen von den beiden bereits erwähnten Umständen, eine Gesetzmäßigkeit für das Auftreten dieses eigentümlichen Fluoreszenztones im Neutralfett ausfindig zu machen (s. a. S. 42). Diese je nach den Umständen verschiedene Fluoreszenz der Neutralfetttröpfchen erklärt wohl auch, warum die Angaben über ihre Fluoreszenz im Schrifttum so weit auseinandergehen: so beschreibt z. B. *Erös* (1) eine braune, *Bommer* (5) spricht von einer gelbgrünen Fluoreszenz.

Im *Paraffinschnitt*, in dem ja die Neutralfetttröpfchen durch die Paraffineinbettung herausgelöst sind, läßt sich eine weitere Eigentümlichkeit beobachten: Die erhaltenen Fettzellenmembranen sowie das ganz spärliche gefäßführende Zwischengewebe, manchmal auch die Kerne eingestreuter Lymphocyten fluorescieren nunmehr in einem gelblichen Ton, so, als ob man diese Gebilde mit einem gelblichen Farbstoff durchtränkt hätte. Es hat den Anschein, als würde bei der Paraffineinbettung ein

gelblich fluoreszierender Stoff aus den Fettzellen in Lösung gehen und alles ihnen anliegende Gewebe durchtränken.

In dem ockergelben Fettgewebe bei älteren, besonders bei stark abgemagerten Leuten findet sich bekanntlich im Protoplasmasaum der Fettzellen versilberbares, *fetthaltiges Abnutzungspigment*; es fluoresciert gelblich.

7. Nervengewebe.

Die Hauptmasse des Nervensystems fluoresciert nicht. Weder an den Markscheiden noch an den Achsenzylindern ist Fluoreszenz festzustellen. Ebenso wenig fluoresciert das Gliafaserwerk und die *Nissl-Schollen* in den Ganglienzellen, nur manchmal kann man eine mattweißliche Fluoreszenz des Ganglienzellenprotoplasmas im Gefrierschnitt feststellen. Es ist mir auch nicht gelungen, durch Anwendung der von *Borst* und *Königsdörffer* angegebenen Mischung von Glycerin und Ammoniak eine Fluoreszenz an Markscheiden hervorzurufen.

In außerordentlich kennzeichnender Weise fluorescieren die im Zentralnervensystem vorkommenden Pigmente, über die *Oberndorfer* in übersichtlicher Weise berichtet. Wir können folgende Pigmente unterscheiden:

1. Das *fetthaltige Abnutzungspigment*, das in den Ganglienzellen nach der Pubertät aufzutreten beginnt und im Laufe des Lebens immer reichlicher wird, fluoresciert hellgelb (s. Abb. 2 und 3/II), und zwar ebenso schön im Gefrier- wie im Paraffinschnitt¹; es wird weder durch Silberimprägnation nach *Masson* noch nach *Bielschowsky-Maresch* dargestellt.

2. Schon bei Säuglingen findet sich ein körniges, zum Teil grobscholliges *Pigment in spindeligen Zellen um die Gefäße* abgelagert, welches sich ebenfalls mit Sudan färbt und bei Paraffineinbettung erhalten bleibt. Zum Unterschied vom erstgenannten Pigment nimmt es bei Versilberung einen braunen bis schwarzen Farbton an. Auch dieses Pigment fluoresciert hellgelb mit einem leichten Stich ins Bräunliche. Es gehört offenbar ebenfalls zu den fetthaltigen Abnutzungspigmenten, wenngleich im Hinblick auf sein frühes Auftreten die Bezeichnung Abnutzungspigment wenig zutreffend erscheint.

3. Die Untersuchung mit dem Fluoreszenzmikroskop deckt außerdem im Zentralnervensystem die Anwesenheit *diffus verstreuter* mehr oder weniger zahlreicher, *gelb fluoreszierender Körnchen* auf (s. Abb. 2). Sie zeigen dieselbe Abhängigkeit vom Alter des Individuums wie das unter 1. besprochene fetthaltige Abnutzungspigment in den Ganglien-

¹ Ich habe diese Fluoreszenz überall, wo solches Pigment in den Ganglienzellen vorhanden war, feststellen können, unter anderem auch im Nucleus olivaris. *Exner* hat hier 1932 gelbrot fluoreszierende Pünktchen beschrieben, die er 1933 auf Grund meiner Ausführungen in der Psychiatrisch-neurologischen Gesellschaft als Lipofuscin deutete. Das Verhalten dieses Pigmentes im Nucleus olivaris bei Encephalitis ist wohl nur auf Grund ausgedehnter Untersuchungen klarzustellen.

zellen, d. h., sie fehlen bei Kindern und sind bei älteren Individuen immer zahlreicher vorhanden. Solche Körnchen kommen im ganzen Zentralnervensystem vor. Im Kleinhirn finden sich insofern abweichende Verhältnisse, als ich diese Körnchen auch bei älteren Individuen in der Molekularschicht regelmäßig vermißt habe; dagegen sind sie in allen übrigen Schichten nachweisbar, besonders reichlich und frühzeitig aber in der Schicht der *Purkinjeschen* Ganglienzellen, wo man sie auch am besten studieren kann. Schon am ungefärbten Paraffinschnitt oder Gefrierschnitt sieht man nämlich kleine, meist etwas eckige Körnchen mit ganz blasser gelblicher Eigenfarbe. Sie nehmen bei Sudanfärbung einen orangefarbenen, bei Silberimprägnation einen braunen Ton an. Hat man diese Körnchen einmal in der geschilderten Weise kennengelernt, dann findet man sie unschwer auch an Hämatoxylin-Eosinschnitten wieder, wo sie in einem Mischton zwischen Rot und blau gefärbt sind. Deutlich kann man sie auch durch die *Heidenhain-*

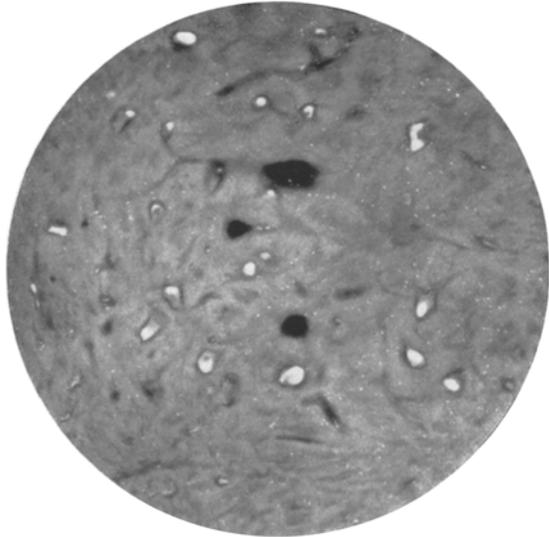


Abb. 2. Rückenmark. Formelgefrierschnitt, ungefärbt in Glycerin, ultraviolettes Licht. Vorderhorn. Die größeren weißen Flecken entsprechen den gelb fluoreszierenden Anhäufungen lipoiden Pigmentes in den Ganglienzellen. Über das ganze Bildfeld verstreut außerdem noch kleinste hellleuchtende, ebenfalls gelb fluoreszierende Pigmentkörnchen. Die schwarzen Lücken und Streifen entsprechen blutgefüllten Gefäßen.

sche Eisenhämatoxylinmethode darstellen. Nach ihrem Verhalten müssen wir diese Körnchen den fetthaltigen Abnutzungspigmenten zuzählen, wofür auch schon ihr reichlicheres Auftreten in späteren Lebensjahren spricht. Daß man bisher ihre Anwesenheit kaum bemerkt hat, ist wohl dadurch zu erklären, daß sie bei Anwendung der üblichen histologischen Methoden kaum ins Auge fallen, ausgenommen vielleicht in der Schicht der *Purkinjeschen* Ganglienzellen. Da man sie also mit Sicherheit nur im Fluoreszenzmikroskop nachweisen kann, ist es schwer, den Ort ihrer Lagerung genauer zu bestimmen. Ich möchte aber doch annehmen, daß diese Körnchen nicht frei im Gewebe, sondern im Protoplasma der Gliazellen, bzw. in ihren Ausläufern, eingelagert sind. Für diese Ansicht spricht auch der gelegentlich zu erhebende Befund von einigen solchen

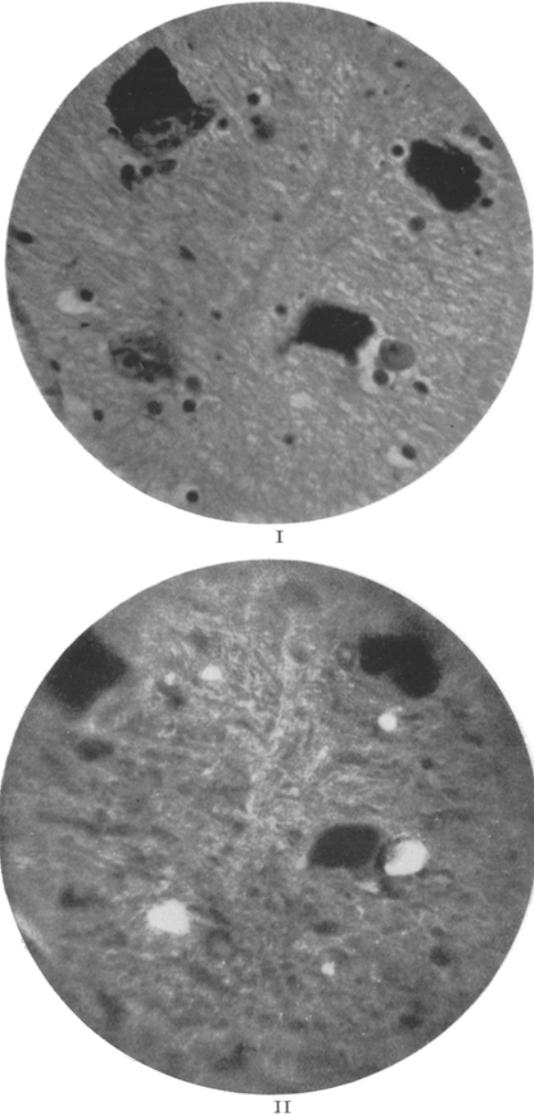


Abb. 3. Substantia nigra. Formol. Paraffinschnitt. I. Nach *Masson* versilbert. Melanotisches Pigment in drei Ganglienzellen geschwärzt. Abnutzungspigment in der links unten gelegenen Ganglienzelle nicht versilbert. II. Derselbe Schnitt (vor der Versilberung) ungefärbt in Paraffinöl eingeschlossen; dieselbe Stelle! Ultraviolettes Licht. Das melanotische Pigment der drei Ganglienzellen fluoresciert nicht, während das Abnutzungspigment in der Ganglienzelle links unten stark hellgelb fluoresciert. Außerdem verraten sich durch ihre Fluorescenz noch kleinere Ansammlungen von Abnutzungspigment.

kleinen, gelblich fluoreszierenden Körnchen im Protoplasma zweifelloser Gliazellen.

Einen für die Entstehung dieser Körnchen aufschlußreichen Befund konnte ich im Zentralnervensystem eines 8 Jahre alten Kindes erheben: Hier waren solche Körnchen im Gefrierschnitt ziemlich reichlich vorhanden und zeigten eine gelbbraune Fluorescenz. Sie hatten sich aber bis auf einzelne Körnchen in den *Purkinje*-schen Ganglienzellschichten vollkommen bei der Paraffineinbettung herausgelöst. Die Eigenfarbe der Körnchen war bis auf die wenigen in der *Purkinje*-schen Ganglienzellschicht eine so außerordentliche schwache, daß man kaum von Pigment sprechen konnte. Es muß sich vielmehr um Fettstoffe handeln, die offenbar später zu fetthaltigem Abnutzungspigment werden.

Lipofuscinkörnchen, die außerhalb der Ganglienzellen diffus im Zentralnervensystem verstreut liegen, sind bis jetzt nicht beschrieben worden. Nur *Gerlach* und *Kress*, bzw. *Paul* erwähnen intracelluläre und extracelluläre Lipofuscinkörnchen, die bei *Pseudolyssa* und *Pyelomyelitis* der Affen vermehrt gefunden wurden. Die Untersuchung dieses diffus verstreuten Pigmentes bei Krank-

heiten des menschlichen Zentralnervensystems (Atrophien usw.) erscheint daher durchaus aussichtsvoll. Weiterhin ist es wahrscheinlich, daß die von *Exner* und *Klemperer* im Liquor cerebrospinalis festgestellten, kleinsten, gelb fluoreszierenden Körnchen den eben beschriebenen Gebilden im Gehirn entsprachen.

Bommer (5) hat wohl nach seiner Beschreibung von gelb fluoreszierenden Körnchen, die in Gruppen (Ganglienzellen!) oder strichförmig (Pigment um Gefäße!) angeordnet waren, bzw. diffus über den ganzen Schnitt ausgesät erschienen (diffus verteiltes Pigment!), die hier unter 1. bis 3. beschriebenen Körnchen gesehen, sie aber nicht nach ihrer verschiedenen Lokalisation und Beschaffenheit unterschieden.

4. Außer den erwähnten Pigmenten findet sich im Zentralnervensystem an einzelnen Stellen noch *melanotisches Pigment*, wie z. B. in den Ganglienzellen der Substantia nigra Sömmeringi (s. Abb. 3) (s. *Mühlmann*) und des Locus coeruleus. Da das Verhalten an beiden Stellen das gleiche ist, habe ich mich nur mit der genaueren Untersuchung des Pigmentes der Substantia nigra befaßt.

Bei Neugeborenen und Säuglingen finden wir in Paraffinschnitten Körnchen, die sich versilbern lassen, aber keine Eigenfarbe besitzen (Propigment). Sie fluorescieren nicht. Im Gefrierschnitt weisen dieselben Zellen manchmal staubförmige, mit Sudan färbbare Körnchen auf, die ebenfalls nicht fluorescieren. In etwas späterer Lebenszeit, wenn die Pigmentkörnchen bereits eine blaßbraune Eigenfarbe besitzen, nehmen sie deutlich den Sudanfarbstoff an und erscheinen braun mit einem Stich nach Orange. Unter dem Fluoreszenzmikroskop läßt sich an diesen Pigmentkörnchen im Gefrierschnitt ein schwacher gelblicher Schimmer nachweisen, während diese Fluoreszenz im Paraffinschnitt schon deswegen nicht mit Sicherheit festzustellen ist, weil ja alles Gewebe, insbesondere auch das Protoplasma der Ganglienzellen, in das die Pigmentkörnchen eingelagert sind, selbst etwas fluoresciert. Von dieser selbstleuchtenden Masse umflossen, könnten schwach eigengefärbte Körnchen sehr wohl in ihrer Farbe aufscheinen und ganz blasse Fluoreszenz vortäuschen; sie fehlt aber regelmäßig dann, wenn farbkräftigere sudanegative; bei Versilberung schwarze Körnchen wie beim Erwachsenen vorhanden sind (s. Abb. 3/I u. 3/II). Wahrscheinlich geht die bei jungen Individuen gelegentlich zu beobachtende Fluoreszenz des Pigmentes auf den mit der Sudanreaktion nachweisbaren Fettstoff zurück. In welcher Beziehung er zur Entstehung des Melanins steht, müßten neuere Untersuchungen erweisen; sicher ist jedenfalls, daß versilberbare Propigmentkörnchen in den Ganglienzellen beobachtet werden können, ohne daß sudanfärbbare Körnchen vorhanden wären.

Schließlich sei hier noch des Melanins in den Bindegewebszellen der Arachnoidea über der Medulla oblongata Erwähnung getan, an dem nie Fluoreszenz nachgewiesen werden konnte.

Die in den *Ependymzellen* des Zentralkanales im Rückenmark gelegentlich enthaltenen fettigen Körnchen fluorescieren gelb.

Im folgenden sollen nun der Reihe nach drüsige und andere Organe besprochen werden, wobei nur die Befunde erwähnt werden, die nicht schon bisher bei der Besprechung der Gewebe im allgemeinen vorweggenommen wurden.

8. Exokrine Drüsen.

a) *Mundspeicheldrüsen* (Sublingualis und Submandibularis). In diesen beiden Drüsen fallen vor allem gelb fluoreszierende Körnchen auf, die teils fettigen Stoffen, teils Pigmenten entsprechen.

Fettige Stoffe sind in den albuminösen wie mukösen *Drüsenzellen* schon im Zupfpräparat als rundliche bis eckige, stärker lichtbrechende Körnchen von leicht grünlicher Eigenfarbe sichtbar. Sie färben sich mit Sudan, sind nicht doppeltbrechend und werden schon durch Behandlung mit absolutem Alkohol und natürlich auch bei Paraffineinbettung herausgelöst. Diese Körnchen entsprechen also fettigen Substanzen, die wir, da es sich nicht um rundliche gelbliche Neutralfettropfen handelt, gewöhnlich als *Lipoide* bezeichnen. Sie fluorescieren im Nativpräparat und im Gefrierschnitt vom formolfixierten Material in helleitronengelber Farbe.

In einigen Fällen, in denen die Lipoide ganz besonders reichlich vorhanden waren, zeigten die Schnitte nach der die Lipoide ausziehenden Paraffineinbettung ein ganz blaßbräunliches Fluorescieren der sonst nicht fluorescierenden albuminösen Sekretkörnchen.

In *Streifenstücken* der Submandibularis und Ausführungsgängen der Sublingualis finden sich gelegentlich rundliche Tropfen von blaßgelber Farbe, die sich mit Sudan färben und bei der Paraffineinbettung lösen. Sie entsprechen *Neutralfett* und zeigen keine Fluoreszenz. An der gleichen Stelle kommen auch rundliche bis eckige stärker lichtbrechende Körnchen vor, die sich ebenfalls mit Sudan färben, bei der Einbettung restlos lösen (*Lipoide*) und im Gefrierschnitt eine blaßbraune Fluoreszenz zeigen. Weiterhin sind in den Streifenstücken noch — und das ist wenigstens bei alternden Drüsen der häufigste Befund — Gebilde nachzuweisen, die eine ausgesprochenere gelbe Eigenfarbe besitzen, so daß man sie schon als *Pigment* bezeichnen kann. Meist sind dies eher rundliche Tropfen im lichtungswärts gelegenen Zellteil (s. Abb. 4), welche sich deutlich mit Sudan färben, wobei sehr oft ein zentraler Hohlraum ungefärbt bleibt, der von der mit Sudan gefärbten Masse im Schnitt ringförmig umschlossen wird. Bei Paraffineinbettung lösen sich diese größeren Schollen und Tropfen und an ihrer Stelle bleiben ganz schwach gelbliche, feine Körnchen im Schnitt zurück, die bei Silberimprägnation einen blaßbraunen Farbton annehmen oder überhaupt unverändert bleiben (fetthaltiges Abnutzungspigment). Unter dem Fluoreszenzmikroskop leuchten im Gefrierschnitt die mit Sudan färbbaren Anteile der Schollen

und Tropfen, d. h. also die Randanteile, ockergelb auf. Im Paraffinschnitt fluorescieren die kleinen Körnchen ebenfalls in ockergelber Farbe, jedoch viel schwächer als die Tropfen im Gefrierschnitt.

In den *Korbzellen*, besonders der Sublingualis, findet sich gelegentlich gut versilberbares, wenig fetthaltiges Abnutzungspigment [*Hamperl* (3)], das in gelbem Ton, und zwar heller im Gefrier- als im Paraffinschnitt fluoresciert (s. Abb. 4).

Abschließend sei noch bemerkt, daß — von der obenerwähnten Ausnahme abgesehen — weder die albuminösen, noch mukösen Sekretkörnchen der Drüsen eine Eigenfluoreszenz erkennen lassen. Nur in den Onkocyten [*Hamperl* (3, 4)] habe ich gelegentlich eine blaßgelbliche Fluoreszenz der den Zelleib erfüllenden Körnchen, welche sich mit Sudan ganz blaßorange färben, gesehen.

Ganz so wie die Mundspeicheldrüsen verhalten sich, was ihre Fluoreszenzen anlangt, die Drüsen der Mundhöhlenschleimhaut, des weichen Gaumens, der Trachea und der Bronchien.

b) *Pankreas*. Der *exokrine Anteil* der Bauchspeicheldrüse verhält sich, was seine Fluoreszenz anlangt, ganz ähnlich wie die Mundspeicheldrüsen.

In den *Drüsen von Kindern* findet man keine fluorescierenden Körnchen. Auch die manchmal vorkommenden rundlichen Neutralfetttropfen in den Drüsenzellen fluorescieren nicht. In *späteren Altersstufen* treten dagegen schon im *Nativpräparat* feststellbare, rundliche bis eckige, stärker lichtbrechende Körnchen in den Drüsenzellen auf, die sich mit Sudan färben und bei der Einbettung aus den Zellen herauslösen (Lipoide). Wie in den Mundspeicheldrüsen zeigen sie eine hellgelbe, schon im Zupfpräparat feststellbare, auch im Gefrierschnitt vorhandene Fluoreszenz (s. Abb. 5).

In *alternden Drüsen* findet man im Paraffinschnitt an der Stelle wo diese Körnchen gelegen waren, ganz feine, mitunter staubförmige Granula von eben sichtbarer Eigenfarbe, die sich bei Versilberung nur manchmal, besonders dann, wenn sie eine deutliche Eigenfarbe zeigen,

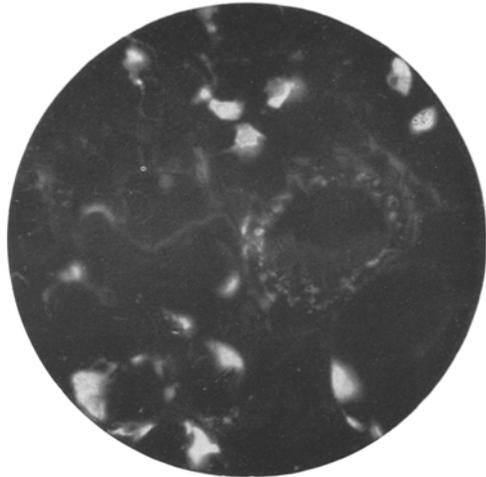


Abb. 4. Submandibulardrüse. Formol. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. In der Mitte rechts ein Streifenstück, dessen Epithelzellen braun fluoreszierende, lipoides Pigmentkörnchen enthalten (im Bilde grauweiße Pünktchen). An den Drüsenbläschen fluorescieren die mit Abnutzungspigment beladenen großen Korbzellen hellgelb (im Bilde weiß).

etwas schwärzen. Sie fluorescieren in blaßgelbbraunem Farbenton. Man kann natürlich nicht immer sagen, daß an Stelle *aller* herausgelösten „Lipoide“ nunmehr diese Pigmentkörnchen gelegen sind, besonders in solchen Fällen nicht, wo sehr reichlich Lipoide vorhanden waren, aber nur verhältnismäßig wenig ockerbraun fluoreszierendes Pigment im Paraffinschnitt sich findet. Hier muß man wohl annehmen, daß nur an Stelle eines Teiles der erwähnten Lipoide solche Pigmentkörnchen nachweisbar sind, ohne daß man nach der Fluorescenz im Gefrierschnitt

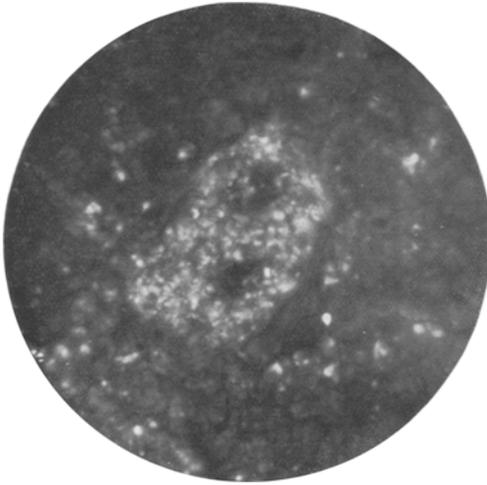


Abb. 5. Pankreas. Formol. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. In der Mitte ein Teil einer *Langerhansschen* Insel, deren Zellen von gelbbraun fluoreszierenden Körnchen dicht erfüllt sind (im Bilde weißlich). Die weißen Pünktchen im exokrinen Drüsengewebe entsprechen hellgelb fluoreszierenden fettigen Körnchen.

ebenfalls zwischen Pigmentkörnchen innerhalb der *Membrana propria* gelegener *Korbzellen* und dem Pigment außerhalb gelegener Bindegewebszellen zu unterscheiden. Die Sekretkörnchen der Drüsenzellen fluorescieren nie.

In den Zellen des *inkretorischen Teiles* (*Langerhanssche* Inseln) finden sich bei älteren Individuen ziemlich regelmäßig feine, eckige, stärker lichtbrechende Körnchen. Sie färben sich mit Sudan und fluorescieren im Gefrierschnitt ockerbraun (s. Abb. 5). Bei der Paraffineinbettung löst sich der Hauptteil dieser Körnchen und es bleiben nur staubförmige Granula von kaum sichtbarer Eigenfarbe zurück, die sich bei Silberimprägnation nicht schwärzen. Man kann sie aber, wenn man von ihrer Anwesenheit dank ihrer braunen Fluorescenz weiß, auch im ungefärbten Paraffinschnitt sehen oder sie durch verdünntes Methylviolett darstellen. Es handelt sich also offenbar auch hier um fett-

diese Lipoide von den anderen unterscheiden könnte. Jedemfalls steht aber fest, daß solche ockerbraun fluoreszierende Körnchen im Gefrierschnitt fehlen und erst nach der Einbettung (Extraktion) auftreten.

In den Epithelzellen der größeren *Ausführungsgänge* lassen sich manchmal nichtfluoreszierende, rundliche Neutralfett-tropfen nachweisen, gelegentlich auch gelblich fluoreszierende, lipoiden Körnchen. In einem Falle wurde im Hauptausführungsgang eine basalkernartige gelbe Zelle gefunden, über deren Fluorescenz bei Besprechung der Darmschleimhaut berichtet wird.

Vom Vorhandensein pigmenthaltiger *Korbzellen* konnte ich mich nie mit Sicherheit überzeugen, da es bei dem dichten Bau der Drüse schwer ist, ge-

Sind diese Körnchen in größerer Zahl vertreten, so erscheinen die *Langerhansschen* Inseln bei schwacher Vergrößerung im Fluoreszenzmikroskop diffus bräunlich und erst bei stärkerer Vergrößerung bemerkt man, daß dieser Farbton auf die Einlagerung von kleinsten Körnchen in ein nichtfluoreszierendes Protoplasma zurückgeht. Ich möchte dies insbesondere deshalb hervorheben, weil *Erös* die Angabe macht, die *Langerhansschen* Inseln als welche fluoreszierten gelblich.

Schließlich sei noch festgestellt, daß in der Bauchspeicheldrüse von Hunden keine Fluoreszenz beobachtet werden konnte, was im Hinblick auf die Anwesenheit eigentümlicher, chromierbarer und nach *Gros-Schultze* versilberbarer Zellen [*Lasowsky, Hampert* (5)] von Wichtigkeit ist (s. unten).

c) *Leber*. Die in den Leberzellen so häufig zu findenden *Neutralfett*-tropfen fluoreszieren überhaupt nicht, wie ich z. B. an einer totalen Fettleber beobachten konnte. In manchen Lebern finden sich jedoch neben solchen Tropfen auch blaßgelbliche bis weißlichblaugrün fluoreszierende Tropfen, ohne daß man nach den Ergebnissen der übrigen Methoden einen Grund für dieses verschiedene Verhalten sinnfällig machen könnte. Es wiederholt sich hier die schon beim Neutralfett der Fettzellen besprochene Erscheinung.

Außerdem können die Leberzellen noch eckige, stärker lichtbrechende Körnchen im Zelleib enthalten, die sich mit Sudan färben und sich bei der Einbettung vollkommen lösen. Diese *lipoiden Körnchen* fluoreszieren ganz blaßbraun.

Schließlich kommt im Protoplasma der Leberzellen, besonders um das Acinuszentrum, *Abnutzungspigment* vor, das bei Versilberung einen schwarzen Farbton annimmt; es fluoresziert bräunlich, wobei manchmal die Fluoreszenz außerordentlich schwach ist und nur dann besser in Erscheinung tritt, wenn die Pigmentkörnchen in größerer Menge abgelagert sind.

Manchmal fallen im Fluoreszenzmikroskop noch andere Zellen durch ihre hellgelbe Fluoreszenz ins Auge. Sie entsprechen ihrer Form und Lage nach *Kupfferschen Sternzellen* und liegen meist im Acinuszentrum, seltener in der Acinusperipherie oder dort, wo der Leberacinus an das periportale Bindegewebe angrenzt. Ihr im Gefrier- und Paraffinschnitt gleichmäßig blaßgelbliches Protoplasma enthält einige stärker glänzende, ebenfalls gelbliche Schollen, die sich mit Sudan färben. Bei der Versilberung nimmt das Protoplasma einen diffusen, blaßbraunen Farbton an, auf dem sich die dunkelbraun imprägnierten Schollen abheben. Es handelt sich also auch hier um ein fetthaltiges Pigment, das sich hauptsächlich durch seine intensivere, gelbliche Fluoreszenz von dem schwach braun fluoreszierenden Abnutzungspigment in den Leberzellen unterscheidet.

Die bei mechanischem Ikterus in der Leber zu findenden *Gallethromben*, welche sich ebenfalls versilbern lassen, fluorescieren nicht, wohl aber fluorescieren bei Ikterus die Leberzellen diffus gelbgrünlich. Einlagerungen von Hämosiderin fluorescieren nicht.

Im Epithel der *Gallengänge* sowie der *Gallenblase* finden sich rundliche bis eckige Körner, die sich mit Sudan färben und bei Paraffineinbettung vollkommen lösen; sie fluorescieren gelbbraun.

d) *Niere*. Die bei der Verfettung der Niere an der Basis der Tubulusepithelien eingelagerten *Neutralfetttröpfchen* fluorescieren zumeist nicht. In manchen Präparaten finden sich jedoch neben nichtfluorescierenden Fetttröpfchen solche, die in blaßgelber oder weißlicher, bzw. blaugrüner Farbe aufleuchten, ohne daß andere histologische Methoden einen Unterschied zwischen den fluorescierenden und nichtfluorescierenden Neutralfetttröpfchen aufzudecken imstande wären (s. oben).

Außerdem sind in einzelnen Abschnitten des Kanälchensystems stärker lichtbrechende, rundliche bis eckige *lipoide Körnchen* zu finden, die bei Paraffineinbettung vollkommen in Lösung gehen; sie fluorescieren braungelb. In den Nieren von Hunden finden sich in den Kanälchen der Markstrahlen solche Körnchen, die gelbgrün fluorescieren.

Besonders in den Schaltstücken kommt auch fetthaltiges, schwarz bis braun versilberbares *Abnutzungspigment* vor, welches ockerbraun fluoresciert, und zwar im Gefrierschnitt heller als im Paraffinschnitt. Auch in den Zellen atrophischer Harnkanälchen bei Schrumpfnieren finden sich häufig Pigmentkörnchen, die sich wie die eben geschilderten verhalten, nur ist ihre Fluorescenz nicht ockerbraun, sondern hellgelb.

Die bei Ikterus der Niere in den Epithelzellen der Tubuli auftretenden *Gallepigmentkörnchen* lassen sich zwar versilbern, geben aber keine Sudanfärbung und fluorescieren nicht. Die Epithelzellen zeigen, ähnlich wie in der Leber, eine diffuse gelblichgrüne Fluorescenz, die besonders im Gefrierschnitt deutlich ist.

Gelegentlich zu findende *doppeltbrechende Tröpfchen und Nadeln* in Epithel- und Bindegewebszellen fluorescieren nicht.

In der Lichtung der Tubuli gelegene *Zylinder* zeigen je nach ihrer Zusammensetzung eine verschiedenfarbige Fluorescenz. Die sog. Gallezylinder fluorescieren blaßbraun, und zwar stärker im Gefrierschnitt als im Paraffinschnitt, hyaline Zylinder mattblau. Manche Zylinder in nichtikterischen Nieren, die eine angedeutete gelbliche Eigenfarbe besitzen, fluorescieren blaßgelbbraun, bei Gehalt an fettigen Stoffen gelegentlich auch gelblich. Verkalkte Epithelien und aus diesen bestehende Inhaltmassen in Kanälchen (Sublimatniere) fluorescieren weißlichblau.

e) *Mamma*. In Ausführungsgängen und Epithelzellen der *ruhenden* Drüse findet man gelbgrünliche, eckige, stark lichtbrechende Körnchen, die sich gut mit Sudan färben und bei Paraffineinbettung vollkommen gelöst werden; sie fluorescieren im Gefrierschnitt blaßgelblich.

In der *laktierenden* Mamma sind die Zellen aller Drüsenbläschen und ihre Lichtungen von rundlichen Neutralfetttröpfchen erfüllt, die keine Fluoreszenz zeigen.

f) *Plexus chorioideus*. Die Epithelzellen des Plexus chorioideus zeigen keine Fluoreszenz. Die geschichteten Kalkkörner des Plexus fluorescieren hellblauweiß.

9. Endokrine Drüsen.

a) *Epithelkörperchen*. Schon die Epithelkörperchen beim Kinde enthalten gelegentlich reichlich mit Sudan färbbare, bei Alkoholbehandlung lösliche, rundliche Tröpfchen, die keine Doppeltbrechung zeigen. Sie stellen offenbar *Neutralfetttröpfchen* dar und fluorescieren nicht.

Von ihnen unterscheiden sich die in alternden Epithelkörperchen zu findenden, rundlichen Tröpfchen nur durch eine außerordentlich deutliche, goldgelbe Fluoreszenz (s. Abb. 6). Alle 6 untersuchten Epithelkörperchen, die im Gefrierschnitt goldgelb fluoreszierende Tröpfchen enthalten hatten, zeigten im Paraffinschnitt in dem hellen, manchmal wabigen Protoplasma

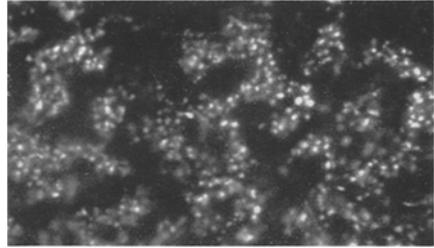


Abb. 6. Epithelkörperchen. Formol. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. Die Zellstränge durch die hellgelbbraun fluoreszierenden lipoiden Körnchen markiert (im Bilde weiß). Das dunkle Netzwerk zwischen den Epithelsträngen entspricht blutgefüllten Capillaren.

der Epithelzellen feine Körnchen mit eben wahrnehmbarer Eigenfarbe. Oft schienen diese Körnchen, welche sich durch Silberimprägnation nicht darstellen ließen, wie in der Mitte eines etwas größeren Hohlraumes im Zelleib zu liegen. Während diese Körnchen im Hämatoxylin-Eosinschnitt, auch wenn man von ihrer Anwesenheit Kenntnis hat, kaum oder überhaupt nicht zu sehen sind, gelingt es doch, sie mit verdünnter Methylviolettlösung zur Darstellung zu bringen. Deutlich werden sie auch im Fluoreszenzmikroskop dadurch, daß sie in blaßockergelber Farbe aufleuchten. Es handelt sich offenbar um ein fetthaltiges *Abnutzungspigment*.

Sonst kann man in den Epithelzellen der Parathyreoidea keine Fluoreszenzen nachweisen, insbesondere tritt der Unterschied zwischen den Hauptzellen und den oxyphilen Zellen nicht hervor. Nur sieht man im Paraffinschnitt von Epithelkörperchen, die reichlich gelb fluoreszierende Fettstoffe enthalten haben, eine diffuse, gelbliche Fluoreszenz aller Zellen, so, als ob das Organ mit einem gelblich fluoreszierenden Stoff durchtränkt wäre.

b) *Schilddrüse*. Die Drüsenbläschen jugendlicher Schilddrüsen zeigen keine Fluoreszenzen. Ich habe nur einmal den lichtungswärts gelegenen Teil der Epitelzellen etwas heller fluorescieren sehen als das übrige Protoplasma.

Im Laufe des Lebens treten hier gelbgrünliche, stärker lichtbrechende Körnchen auf, die als *Lipoide* bezeichnet werden (*Schaffer*): sie fluorescieren im Gefrierschnitt gelbbraun (s. Abb. 7). Im Zupfpräparat kann

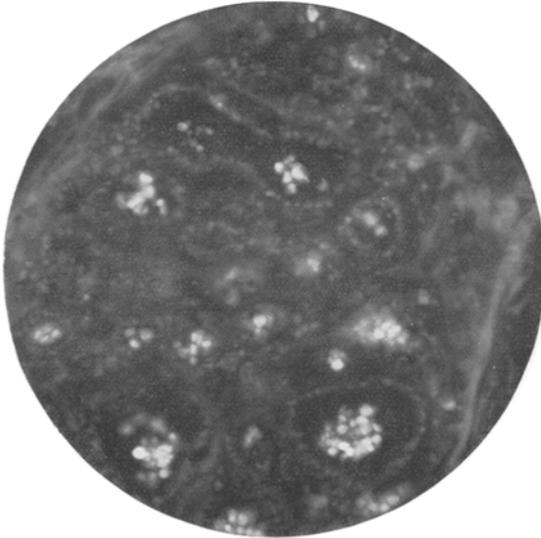


Abb. 7. Schilddrüse. Formol. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. Die einzelnen Alveolen werden umsäumt von einem Kranz braun fluoreszierender, im Bilde grau erscheinender Körnchen. Das Kolloid teils nichtfluoreszierend (schwarz), teils hellblau oder hellgelb fluoreszierende (im Bilde weiß) Einschlüsse enthaltend.

man diese Fluoreszenz ebenfalls wahrnehmen, besonders dann, wenn mehrere solche Körnchen zu sog. Drusen zusammengebacken sind.

Bei der Paraffineinbettung werden diese Körnchen gelöst, bei manchen, besonders älteren Schilddrüsen finden sich aber an ihrer Stelle kleinere, manchmal nur staubförmige Körnchen, die, wenn sie größer sind, eine deutliche, sonst aber nur eine kaum merkbare, gelbe Eigenfarbe besitzen. Die Körnchen mit deutlicher Eigenfarbe nehmen bei Versilberung einen schwarzen

Farbton an, die blässeren nur einen gelbbraunen. Es handelt sich um ein *fetthaltiges Abnutzungspigment*, welches ockerbraun fluoresciert.

Das *Kolloid* zeigt unter dem Fluoreszenzmikroskop ein außerordentlich buntes Bild (s. Abb. 7); die Hauptmenge des Kolloids fluoresciert bei jungen Leuten im Gefrier- und Paraffinschnitt, sowie im Zupfpräparat so gut wie nicht, oder erscheint nur ganz mattblau und durchsichtig. Bei älteren Individuen werden manche Drüsenbläschen vollkommen von einem hellblauen, fluoreszierenden Kolloidtropfen ausgefüllt, der oft gegen die Epithelbekleidung der Bläschen zu von einem mehr oder minder schmalen Saum nichtfluoreszierenden Kolloids umgeben ist. Das fluoreszierende Kolloid entspricht, wie Kontrollfärbungen zeigen, dem sog. *basophilen Kolloid*. Außerdem enthält das Kolloid noch an Menge sehr wechselnde *Einschlüsse*. Es sind dies runde oder ovale Körnchen von mehr-minder deutlicher gelber Eigen-

farbe, die kaum die Größe eines roten Blutkörperchens erreichen und manchmal zu größeren Kugeln zusammengebacken sind. Sie färben sich mit Sudan, lösen sich bei der Paraffineinbettung nicht zur Gänze aus dem Schnitt und lassen sich nicht mit Silber imprägnieren. Sie bestehen also zum Teil wenigstens aus einem fetthaltigen Pigment, das wahrscheinlich zu dem fetthaltigen Pigment der Drüsenzellen in enger Beziehung steht oder vielleicht aus ihm hervorgeht. Diese Körnchen fluorescieren außerordentlich hell, in Farbtönen zwischen leuchtend Gelb und Blauweiß (s. Abb. 7). Unter den mehr blauweiß fluorescierenden finden sich auch größere, abgerundete Gebilde, die am ehesten abgeschilferten und in Auflösung begriffenen Epithelzellen gleichen. Dafür spricht auch, daß sie gelegentlich braun fluorescierende Körnchen enthalten, die den in den Epithelzellen sonst zu findenden entsprechen. Es dürfte sich bei all diesen fluorescierenden Einschlüssen im Kolloid um abgeschilferte und in Auflösung begriffene Epithelzellen handeln. Gelegentlich zu findende, doppeltbrechende, feine Nadeln im Kolloid fluorescieren nicht, ebensowenig das offenbar als Rest von Blutungen zu deutende hämosiderotische Pigment.

Einige krankhaft veränderte Schilddrüsen, die untersucht wurden, erlauben zwar noch keine Schlüsse auf ihr Verhalten unter dem Fluoreszenzmikroskop, doch erscheint eine genauere Verfolgung der im folgenden angedeuteten Befunde aussichtsreich. In einer Basedowschilddrüse wurde kein fluorescierendes Kolloid gefunden, Einschlüsse im Kolloid fehlten. In mehreren untersuchten Adenomenknoten wechselte die Menge der lipoiden Körnchen in den Epithelzellen sehr stark (teils fehlend, teils sehr reichlich), ebenso wechselnd war die Menge der Einschlüsse im Kolloid, meist fehlten sie.

c) *Hypophyse*. Im *Hinterlappen* der Hypophyse fluorescieren nur die bekannten gelben, bei Versilberung schwarzen Pigmentkörnchen, und zwar in einem hellgelben Farbton.

Im *Vorderlappen* der Hypophyse fluorescieren in erster Linie *fettige Stoffe*. Wiederum sind es rundliche bis eckige Körnchen die bei der Paraffineinbettung zum allergrößten Teil spurlos verschwinden. Sie fluorescieren in gelber bis gelbbrauner Farbe. Nur an manchen Stellen, besonders bei älteren Individuen, bleiben bei der Paraffineinbettung kleinere Körnchen zurück, die im Gefrierschnitt nicht nachweisbar waren. Sie zeigen eine blaßgelbe Eigenfarbe und lassen sich mit Silber imprägnieren. Manchmal sind sie nur als ein feiner Staub sichtbar und zeigen so gut wie keine Eigenfarbe. Es handelt sich offenbar um ein fetthaltiges bzw. im Fett enthaltenes *Pigment*. Diese Körnchen fluorescieren gelbbraun.

Eine ausgesprochene rötliche Fluoreszenz, die auf die Anwesenheit von Porphyrin hätte hinweisen können (*Borst* und *Königsdörffer*) habe ich in 12 untersuchten Hypophysen nicht finden können. In 2 Fällen war allerdings in der Mitte des Vorderlappens eine diffuse, ganz blaßrötliche Fluoreszenz zu erkennen, die verwaschen gegen die Peripherie des Lappens begrenzt war, welche diesen Farbton nicht zeigte.

Die zwischen den einzelnen Epithelzellen des Vorderlappens eingelagerten *Kolloidtropfen* fluorescieren entweder nicht oder zeigen dieselbe hellblauweiße Fluoreszenz wie das basophile Kolloid der Schilddrüse. Dasselbe gilt auch für das im Zwischenlappen zu findende Kolloid.

In einem Falle konnten in diesem Kolloid auch zum Teil mit Sudan färbbare Einschlüsse in Form von rundlichen Tropfen und doppeltbrechenden größerer Brocken und Nadeln gefunden werden. Von diesen fluorescierten nur die ersterwähnten Gebilde in gelbem Farbton.

d) *Nebenniere*. In der *Marks substanz* der Nebenniere finden sich nur sehr selten stärker lichtbrechende, sudanfärbbare Körnchen, die sich bei der Paraffineinbettung vollkommen herauslösen. Diese Körnchen fluorescieren in blaßgelbem Farbton. Auch die Fixierung in chromsalzhaltigen Flüssigkeiten läßt keine neuen Fluoreszenzlichter aufscheinen.

Um so bunter ist das Bild der Rindensubstanz unter dem Fluoreszenzmikroskop. Das fetthaltige, bei Versilberung schwarze Abnutzungspigment in der *Zona reticularis* fluoresciert im Zupfpräparat ebenso wie in Gefrier- und Paraffinschnitten in gelbbrauner Farbe, und zwar im Gefrierschnitt etwas heller als im Paraffinschnitt. Dabei kann man Helligkeitsunterschiede an den Pigmentkörnchen in ein und derselben Epithelzelle beobachten.

In der *Zona reticularis* begegnet man nicht so selten länglichen, spindeligen Zellen, die ihrer Gestalt und Lage nach Endothelzellen entsprechen und glatte, glänzende Schollen von hellgelber, blasser Eigenfarbe enthalten. Diese Schollen werden bei der Einbettung nicht herausgelöst und bräunen sich diffus bei der Silberimpragnation. Über ihre Färbbarkeit mit Sudan ist bei der großen Ähnlichkeit mit dem übrigen Pigment der *Zona reticularis* nichts Sicheres auszusagen, doch dürften sie wahrscheinlich den Sudanfarbstoff annehmen. Im Fluoreszenzmikroskop leuchten sie in hellgelber Farbe.

In der *Zona fascicularis und glomerulosa* fallen auch im Fluoreszenzmikroskop die hier in wechselnder Menge und Zusammensetzung abgelagerten Fettstoffe ins Auge. In Zupfpräparaten finden sich neben größeren Tropfen, die alle Kennzeichen der Neutralfettropfen zeigen, die bekannten doppeltbrechenden Sphärokrystalle. Beide fluorescieren entweder überhaupt nicht oder können einen blaßgelben (Neutralfettropfen) bzw. blaßblaugrünen (Sphärokrystalle) Farbton aufweisen, was wohl mit der verschiedenen Zusammensetzung der einzelnen Tropfen zusammenhängt. Im Gefrierschnitt, der dieselben Fluoreszenzen zeigt, tauchen außerdem noch doppeltbrechende Nadeln auf, die nicht fluorescieren. Im Paraffinschnitt sind alle diese fettigen Stoffe spurlos aus dem Schnitt gelöst.

e) *Epiphyse*. Im *Zwischengewebe* der Zirbeldrüse, das aus Bindegewebsfasern mit reichlichen Gliaelementen besteht, findet man fetthaltiges, versilberbares *Abnutzungspigment in Gliazellen*; es fluoresciert

ebenso wie das entsprechende Pigment im Zentralnervensystem gelb bis braun.

Außerdem kommen aber noch *rundliche oder sternförmige verzweigte Zellen* besonders um die Blutgefäße im Zwischengewebe vor, die gleichmäßig feine, versilberbare Pigmentkörnchen enthalten, welche nur selten bei Sudanfärbung einen rotbraunen Ton annehmen. Ihre Fluoreszenz ist je nach der Stärke der Eigenfarbe eine verschiedene, so zwar, daß sie von den blässesten bis zu den am stärksten dunkelbraun gefärbten Körnchen folgende Farbtöne durchläuft: Mattweißlichgelb, Citronengelb, Gelbbraun, Bläßbraun, keine Fluoreszenz.

In den netzartig zusammenhängenden Zellsträngen (*Parenchym*) der Zirbeldrüse findet man rundliche bis eckige, dunkelbraune, bei Versilberung schwarze Pigmentkörnchen, die keine Fettfärbung geben [*Quast* (I)]. Sie fluorescieren weder im Gefrier- noch im Paraffinschnitt. Wenn gelegentlich fetthaltige, gelb fluorescierende Pigmentkörnchen in und zwischen den Parenchymzellen eingelagert zu sein scheinen, so dürfte es sich wohl um das in Ausläufern der Gliazellen gelegene fetthaltige Abnutzungspigment bzw. angeschnittenes Gliazellenführendes Zwischengewebe handeln.

Der sog. *Gehirnsand* zeigt auch im ultravioletten Licht eine deutliche konzentrische Schichtung und fluoresciert, wohl dank seines Kalkgehaltes bläulichweiß.

f) *Carotidenknötchen*. Die großen Zellen der Carotidenknötchen enthalten gelegentlich blaßgelblich fluorescierende fettige Körnchen.

10. Männliche Geschlechtsorgane.

a) *Hoden*. In den *Kanälchen* des geschlechtsreifen Hodens finden sich reichlich Fettstoffe, und zwar handelt es sich einerseits um rundliche Tropfen, die alle kennzeichnenden Eigenschaften der *Neutralfett*-tropfen aufweisen. Sie fluorescieren nicht oder nur ganz blaßweißlich. Außerdem kommen mehr gegen die Lichtung der Kanälchen zu gelegene, manchmal außerordentlich reichlich vorhandene stark lichtbrechende, rundliche bis eckige *lipoiden Körnchen* vor. Diese Körnchen fluorescieren im Gefrierschnitt hellgelb. Häufig trifft man auch im Paraffinschnitt an der Stelle, wo diese Körnchen gelegen waren, feine, fast staubförmige Granula mit eben wahrnehmbarer Eigenfarbe, die sich nicht durch Versilberung darstellen lassen. Sie fluorescieren ganz blaßbraun.

Lipoiden Körnchen finden sich auch in den *Zwischenzellen*, wo sie gelblich bis gelbbraun fluorescieren. Sie unterscheiden sich, abgesehen von dem anderen Fluoreszenzton noch dadurch von den Körnchen in den Samenkanälchen, daß zumeist bei Paraffineinbettung an ihrer Stelle größere Pigmentkörnchen erhalten bleiben, die bei Silberimprägnation einen braunen bis schwarzen Farbton annehmen. Ihre Fluoreszenz im Paraffinschnitt ist ausgesprochen ockerbraun. In einem Falle fanden

sich im Gefrierschnitt in den Zwischenzellen noch doppeltbrechende Nadeln, die nicht fluorescierten.

In einem Falle zeigten manche *Samenfädenköpfe* im Gefrierschnitt eine angedeutete braune Fluoreszenz. Da aber nicht einmal in diesem Präparat alle Samenfäden diese Erscheinung aufwiesen und in anderen Fällen eine Fluoreszenz der Samenfädenköpfe mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden konnte, sei dieser Befund einstweilen nur vermerkt.

b) Die *Ductuli efferentes* im Nebenhoden enthalten im lichtungswärts gelegenen Teil der sie auskleidenden Epithelzellen meist reichlich grobscholliges, fetthaltiges *Abnutzungspigment*, welches bei Versilberung einen schwarzbraunen bis schwarzen Farbton annimmt; es fluoresciert im Gefrier- wie im Paraffinschnitt in ockergelber Farbe.

Ob neben diesem Pigment noch andere *fettige, nichtpigmenthaltige Stoffe* vorhanden sind, läßt sich gegebenenfalls nur sehr schwer entscheiden, da meist das fetthaltige Pigment zu reichlich ist, als daß man mit genügender Sicherheit Körnchen mit und ohne Eigenfarbe unterscheiden könnte; außerdem gleichen im Sudanschnitt pigmentierte und nichtpigmentierte Fettstoffe einander vollkommen. Nur wenn nach der Extraktion mit Alkohol bzw. Einbettung bedeutend weniger Pigment vorhanden ist als vorher Fettstoffe gefunden wurden, ist es wahrscheinlich, daß auch pigmentfreie Fettstoffe vorgelegen haben müssen. Dies trifft für einige der untersuchten Fälle zu. Doppeltbrechende, im Gefrierschnitt gelegentlich zu findende Nadeln in den Epithelzellen fluorescieren nicht.

c) Die hochprismatischen Zellen des *Ductus epididymidis* enthalten oft in ihrer lichtungswärts gelegenen Zellhälfte feine, mit Sudan färbbare Körnchen, die im Gefrierschnitt gelb bis braun fluorescieren. Bei der Paraffineinbettung gehen diese Körnchen manchmal vollkommen in Lösung, manchmal bleibt aber an ihrer Stelle ein feinstes Staub zurück, der eine kaum wahrnehmbare Eigenfarbe besitzt und sich bei Versilberung entweder überhaupt nicht verändert oder eine blaßbraune Farbe annimmt. Diese Körnchen fluorescieren ganz blaßbraun, manchmal so, daß die Zellen bei schwacher Vergrößerung nur eine diffuse bräunliche Fluoreszenz ihres lichtungswärts gelegenen Anteiles zeigen. Seltener zu beobachtende rundliche, Neutralfett entsprechende Tropfen fluorescieren überhaupt nicht, oder erscheinen blaßblau bis weißlich.

Außer dieser Zellen trifft man immer wieder rundliche, knapp über der Membrana propria liegende Zellen an, die größere, rundliche, versilberbare Schollen von deutlich gelber Eigenfarbe enthalten, welche sich mit Sudan färben. Im ultravioletten Licht zeichnen sich die einzelnen Schollen dieses fetthaltigen Abnutzungspigmentes durch eine gelbe bis braune Fluoreszenz aus, die viel stärker ist als diejenige der früher besprochenen Körnchen. Nur einmal fand ich in ebenso gestalteten Zellen blässergelbliche Tropfen, die bei der Einbettung vollkommen in

Lösung gingen (Neutralfette), sonst aber den Pigmentschollen vollkommen gleichen. Sie fluorescierten hellweißlichgelb.

d) *Prostata*. In den Epithelzellen der Prostata fluorescieren die stark lichtbrechenden *lipoiden Körnchen* hellgelb.

Ebensolche Körnchen besitzen manchmal eine stärkere, gelbliche Eigenfarbe, lassen sich ebenfalls mit Sudan färben, gehen aber bei der Alkoholextraktion bzw. Paraffineinbettung nicht vollkommen in Lösung. Bei Versilberung nehmen sie einen schwarzen Farbton an. Diese (fett-haltigen) *Pigmentkörnchen* fluorescieren hellgelb (s. Abb. 8). Ich kann also die Befunde *Ishiharas* durchaus bestätigen, nicht aber die *Plenges*, der in den Epithelzellen kein Pigment fand. In den Vorsteherdrüsen bei Kindern fehlen diese Einlagerungen in den Epithelzellen.

Gelegentlich in wandständigen und abgeschilferten Epithelzellen zu beobachtende *doppeltbrechende Nadeln* fluorescieren nicht. Die sog. *Prostatakonkretionen* zeigen auch im ultravioletten Licht eine deutliche Schichtung und fluorescieren je nach ihrem Kalkgehalt stärker oder schwächer bläulichweiß.

e) *Samenblase*. Über das in den *Muskelfasern* der

Samenblase zu findende hellgelb fluoreszierende Pigment wurde schon oben (S. 11) berichtet. In den *Epithelzellen* findet man bei Kindern rundliche bis eckige, stärker lichtbrechende *lipoide Körnchen* ohne deutlich ausgesprochene Eigenfarbe, welche dann, wenn sie eine gewisse Größe erreichen, blaßgelb fluorescieren.

Nach der Geschlechtsreife sind die Epithelzellen dichtest von schwarzbraun versilberbarem, fetthaltigem *Abnutzungspigment* erfüllt; es fluoresciert gelbbraun, und zwar im Gefrierschnitt viel intensiver als im Paraffinschnitt. Ob neben diesen pigmenthaltigen Fettstoffen jeweils noch andere unpigmentierte Lipotide vorkommen, läßt sich aus den oben beim Nebenhoden besprochenen Gründen nicht mit Sicherheit feststellen, doch ist ihr Vorhandensein, aus dem Vergleich der Präparate zu schließen, eher unwahrscheinlich. Die manchmal in der Lichtung der Samenblasen gelegenen fädig geronnenen Massen fluorescieren bläulich.

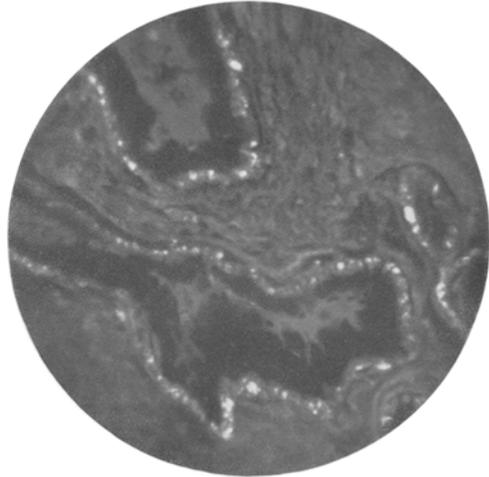


Abb. 8. Prostata. Formol. Paraffinschnitt. Ungefärbt in Paraffinöl. Ultraviolettes Licht. Die hellen Pünktchen in den Epithelzellen entsprechen Einlagerungen von hellgelb fluoreszierendem Abnutzungspigment.

f) *Anhangsdrüsen der Harnröhre und Cowpersche Drüsen.* Die Epithelzellen dieser Drüsen enthalten gelegentlich mit Sudan färbbare fettige Körnchen, die eine blaßgelbliche Fluoreszenz zeigen. Die Atraktosomen fluorescieren nicht.

11. Weibliche Geschlechtsorgane.

Am Epithel der *Vagina* ist weder im Gefrier- noch im Paraffinschnitt Fluoreszenz nachweisbar.

Im Stroma des *Ovariums* findet man bei Erwachsenen rundliche oder spindelige Zellen, die ein mehr minder deutlich gelbes, feinkörniges, *fetthaltiges Pigment* enthalten. Sein Verhalten bei Versilberung ist insofern verschieden, als sich die Körnchen manchmal sehr stark versilbern und schwarz erscheinen, manchmal nur einen hellbraunen Farbton annehmen. Dieses Pigment zeigt eine hellgelbe Fluoreszenz. Im Stroma kommen außerdem noch kleine, rundliche bis eckige, *fettige Körnchen* vor, die entweder überhaupt nicht, oder nur ganz schwach gelbbraun fluorescieren. In *Graafschen* Follikeln findet man gelegentlich in den äußersten Schichten des *Stratum granulosum* rundliche, fettige Tröpfchen, die blaßweißlich fluorescieren.

Die Zellen der *Tunica interna* verhalten sich ebenso wie die Zellen des *Corpus luteum*. Wie bekannt, enthalten die größeren Zellen des gelben Körpers (Granulosaluteinzellen) einen teils diffus verteiltem, teils körnigen fettigen Stoff, das Lutein. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen die körnigen, fettigen Einlagerungen in den Zellen blaßgelblich bis gelblichgrün, während der ganze übrige, sich diffus bei Sudanfärbung bräunende Zelleib mäßig stark weißlichblau fluoresciert, und zwar im Gefrierschnitt deutlicher als im Paraffinschnitt. In den gefäßführenden Bindegewebssepten, besonders aber im Gewebe um das *Corpus luteum*, findet man kleinere, meist längliche Zellen, die fetthaltiges, fast nicht versilberbares Pigment von blaßgelblicher Eigenfarbe enthalten. Dieses Pigment, welches dem im Ovarialstroma beschriebenen entspricht, fluoresciert intensiv hellgelb.

Die *Corpora albicantia* fluorescieren mattblauweiß, und zwar etwas heller als kollagene und schwächer als elastische Fasern.

Die Epithelzellen der *Tube* können feinste, fettige Körnchen oder Tröpfchen enthalten, die so schwach gelblich fluorescieren, daß der lichtungwärts gelagerte Zellteil nur einen blaßgelblichen, wie diffusen Schimmer aufweist.

Ebenso wie die Epithelzellen in der *Tube* verhalten sich auch die Zellen der *Uterusdrüsen*. *Deciduazellen* fluorescieren nicht.

Der syncytiale Epithelüberzug reifer *Placentarzotten* fluoresciert im Gefrierschnitt hellgelb, ohne daß man Einzelheiten seines Baues erkennen könnte. Diese gelbe Fluoreszenz ist auch, allerdings viel schwächer, in Paraffinschnitten zu sehen. Das sog. Fibrinoid zwischen den einzelnen

Zotten fluoresciert im Gefrierschnitt ganz blaßblau, im Paraffinschnitt so gut wie überhaupt nicht.

12. Verdauungsschlauch.

a) *Zunge*. Das Epithel der Zunge fluoresciert in Gefrierschnitten manchmal diffus blaßviolett. Die Intensität der Fluoreszenz steigert sich gegen die verhornende Oberfläche bis zu einem gelbvioletten bzw. rotvioletten Farbenton. Es ist dies offenbar dieselbe Farbe, über die im Abschnitt „Haut“ noch näher zu berichten sein wird.

b) *Darm*. Im ganzen Darmtrakt lenken besonders die basalgekörnten gelben Zellen die Aufmerksamkeit auf sich, deren gelbe Fluoreszenz *Erös* (1) als erster beschrieben hat. Unsere vorläufigen Nachuntersuchungen [*Hampert* (5)] haben schon die Richtigkeit der *Erös*schen Feststellung ergeben, doch ist das Verhalten der gelben Zellen im Fluoreszenzmikroskop je nach Einbettung und Fixierung derart verschieden, daß wir nunmehr, auf ausgedehntere Untersuchungen gestützt, ihr Verhalten ausführlicher besprechen wollen. Als Untersuchungsmaterial wurden frische, operativ gewonnene Wurmfortsätze oder frisches Leichenmaterial benützt, das gelbe Zellen enthielt.

Im *Zupfpräparat* finden wir *keine* fluoreszierenden Zellen, die gelben Zellen entsprechen könnten. Ebenso wenig finden sich fluoreszierende gelbe Zellen in Gefrierschnitten von unfixiertem oder durch Kochen in Wasser fixiertem Material.

Eine Fluoreszenz der gelben Zellen wird *erst dann* sichtbar, wenn wir Gefrierschnitte von *formolfixiertem Material* untersuchen. Hier fluoresciert der basale, körnchenhaltige Zellteil in zwar ziemlich schwacher, jedoch deutlich sichtbarer gelber Farbe. Der lichtungswärts vom Kern gelegene Zellteil fluoresciert so gut wie nicht.

Im Paraffinschnitt von formolfixiertem Material tritt die Fluoreszenz besonders deutlich hervor (s. Abb. 9); der basale Zellteil fluoresciert im hellsten Citronengelb, und zwar kann man an Zellen, die reicher an Körnchen sind, deutlich erkennen, daß es die Körnchen selbst sind, die fluoreszieren. Ist die Zelle in ihrer Längsrichtung getroffen (Abb. 9), so kann man, zum Unterschied vom Gefrierschnitt, manchmal deutlich sehen, daß auch der lichtungswärts vom Kern gelegene Zellabschnitt diffus in blassergelbem Farbton fluoresciert (s. Abb. 9). Aber nicht

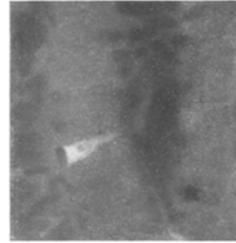


Abb. 9. Appendix. Formol. Paraffinschnitt. Ungefärbt in Paraffinöl. Ultraviolettes Licht. Längsschnitt durch eine *Lieberkühnsche* Krypte mit einer genau in der Längsachse getroffenen basalgekörnten gelben Zelle, welche etwas von der *Membrana propria* abgehoben ist (rundlicher schwarzer Fleck an ihrer Basis). Die ganze Zelle fluoresciert gelb, und zwar am stärksten ihr basaler, körnchenhaltiger Teil, schwächer ihre spitz gegen die Lichtung zulaufende Hälfte. An der Grenze zwischen diesen beiden Anteilen das etwas dunklere Oval des Zellkernes angedeutet.

nur dieser körnchenfreie Zellabschnitt, sondern auch der Kern selbst kann im Paraffinschnitt fluorescieren, und zwar leuchten sowohl die Kernmembran, wie die einzelnen Chromatinbröckel in gelblicher Farbe auf. Da diese aber eher spärlich sind, erscheint der Kern unter dem Fluoreszenzmikroskop als ein dunkleres, mit einzelnen hellen Bröckeln versehenes Oval in der als ganzen fluorescierenden, spitz zulaufenden Zelle. Versilbert man einen solchen Schnitt, so zeigt sich, daß der Kern unversilbert bleibt und der lichtungswärts von ihm gelegene Zellteil körnchenfrei ist, so daß also die Fluoreszenz dieser Zellteile nicht wie im basalen Abschnitt auf die Körnchen, sondern auf einen diffus Protoplasma und Kern durchtränkenden fluorescierenden Stoff zurückgehen muß. Da, wie oben erwähnt, im Gefrierschnitt diese Fluoreszenz nicht beobachtet werden konnte, liegt es nahe anzunehmen, daß diese Durchtränkung erst durch die Behandlung bei der Paraffineinbettung zustande gekommen ist. Die vollkommen gleiche, wenn auch an Intensität verschiedene Fluoreszenzfarbe des basalen und lichtungswärts gelegenen Zellteiles und Kernes deutet darauf hin, daß der fluorescierende Stoff aus den Körnchen herausgelöst wurde und dann das übrige Protoplasma und den Kern durchtränkt hat. Bemerkenswert ist nur, daß sich dieser Stoff bloß im Rahmen der Zelle, nicht aber über diese hinaus auf die benachbarten nichtfluorescierenden Epithelzellen ausbreitet.

Bei der Anwendung anderer Fixierungsmittel als Formol, wie z. B. konzentrierter wässriger Sublimatlösung, 95%igen Alkohols, Müllerscher Flüssigkeit, Chromsäure und Kaliumbichromat, ist keine Fluoreszenz der gelben Zellen zu erkennen.

Betrachten wir nun zusammenfassend das Verhalten der gelben Zellen unter dem Fluoreszenzmikroskop, so zeigt sich ein gewisser Parallelismus zwischen der Fluoreszenz und der Versilberbarkeit; die Silberreaktion nach *Ogata* fällt am frischen Material negativ aus [*Hamperl* (1)] — die Fluoreszenz fehlt; Fluoreszenz findet sich aber dann, wenn das Material in Formol fixiert wurde —, nur Formol oder formolhaltige Gemische mit oder ohne Kalium bichromat. fixieren die Körnchen, die man dann mit der *Massonschen* Silbermethode darstellen kann. Allerdings nehmen die etwas verwaschenen Körnchen an Material, das mit Kaliumbichromat oder Müllerscher Flüssigkeit fixiert wurde, bei Versilberung einen bräunlichen Ton an, der aber nicht mit der distinkten schwarzen Imprägnation nach Formolfixierung zu vergleichen ist.

Um festzustellen, ob alle fluorescierenden, gelben Zellen sich versilbern lassen und ob alle versilberbaren gelben Zellen fluorescieren, wurden Stellen aus Paraffinschnitten von formolfixiertem Material zunächst unter dem Fluoreszenzmikroskop photographiert, dann die Schnitte versilbert und abermals photographiert. Es zeigte sich, daß Versilberbarkeit und Fluoreszenz sich vollkommen decken. Dies stimmt

auch mit den an 32 frisch fixierten Wurmfortsätzen erhobenen Erfahrungen überein, bei denen immer dann, wenn fluoreszierende, gelbe Zellen gefunden wurden, versilberbare gelbe Zellen vorhanden waren. Fehlten versilberbare gelbe Zellen, so waren auch keine fluoreszierenden zu finden. *Die Fluoreszenzuntersuchung der normalen gelben Zelle leistet also ebensoviel wie die Versilberung.*

Alles bezüglich der Fluoreszenz der normalen gelben Zellen Ausgeführte trifft auch auf die versilberbaren *Massonschen* Zellwucherungen in der Appendixschleimhaut sowie die diesen gleichzuhaltenden Zellwucherungen in der Magenschleimhaut [*Hamperl* (6)] zu.

Anschließend an die gelben Zellen seien noch die *Carcinoide* besprochen, deren Fluoreszenz ebenfalls schon *Erös* (1) gesehen hat. Bekanntlich sind ja die epithelialen Tumorzellen der Carcinoiden den gelben Zellen durchaus an die Seite zu stellen und es wird uns deshalb nicht wundern, an ihnen dieselben Fluoreszenzerscheinungen feststellen zu können wie an den gelben Zellen (s. Abb. 10).

Ich hatte Gelegenheit, ein operativ entferntes Carcinoid der Appendix (Nr. 2572, 1933) nach verschiedenster Vorbehandlung zu untersuchen und konnte dabei folgende Feststellungen machen: In Zupfpräparaten sowie an Gefrierschnitten von frischem und durch Kochen fixiertem Material war keine Fluoreszenz der epithelialen Tumorzellen zu sehen. Auch die im Gefrierschnitt zu findenden, doppeltbrechenden Nadeln fluoreszierten nicht. Im ultravioletten Licht leuchteten nur kleine, nichtdoppeltbrechende, mit Sudan färbbare Körnchen im Protoplasma auf. An Gefrierschnitten, besonders aber an Paraffinschnitten von 1 Tag lang in Formol fixiertem Material fluoreszierten alle epithelialen Gebilde hellgelb; dasselbe gilt auch für Gefrierschnitte von Material, das in Formol gekocht und anschließend geschnitten wurde. Im Paraffinschnitt zeigt außerdem noch das ganze übrige Stroma der Geschwulst eine blaßgelbe Fluoreszenz von demselben Farbton wie die epithelialen Anteile des Carcinoids, welche aber in den Gefrierschnitten fehlte. In diesem hoben sich die gelb fluoreszierenden epithelialen Züge außerordentlich scharf vom blau fluoreszierenden Bindegewebe ab. Es hat also auch beim Carcinoid den Anschein, als wäre durch das Einbettungsverfahren ein gelb fluoreszierender Stoff in Lösung gegangen und hätte das ganze Gewebe durchtränkt. Im Paraffinschnitt waren bei Versilberung im Protoplasma der Zellen

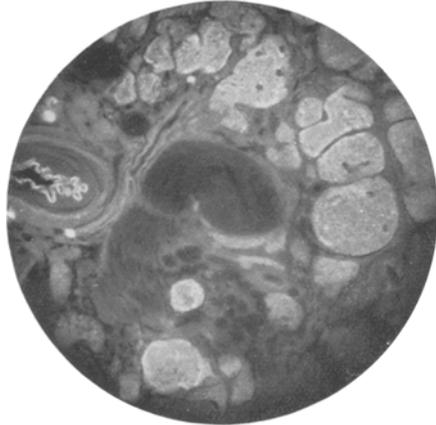


Abb. 10. Appendixcarcinoid (Protokoll Nr. 2065, 1933). Formol. Gefrierschnitt. Ungefärbt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. Die epithelialen Zellhaufen des Geschwulstgewebes fluoreszieren hellgelb (im Bilde weißlich). Links eine quergetroffene Arterie mit hellblau leuchtender elastischer Innenhaut (im Bilde ebenfalls weißlich). Der Adventitia der Arterie anliegend blauweißlich fluoreszierende Fettzellen. In der Mitte eine von nichtfluoreszierenden roten Blutkörperchen erfüllte Vene (im Bilde schwarz). Das blau fluoreszierende bindegewebige Stroma im Bilde grau.

reichlich schwärzlich imprägnierte, feinste Körnchen nachweisbar, Kerne und Stroma dagegen nicht versilbert. Fluorescenz und Versilberbarkeit fehlten in dem in absolutem Alkohol fixierten Stückchen. Material, das mit Kalium bichromat fixiert wurde, zeigte bei Versilberung nur eine leichte Bräunung der Epithelzapfen und eine ganz blaßgelbliche, eben wahrnehmbare Fluorescenz.

Ein zweites Carcinoid (Nr. 2065, 1933), das nur in Formol fixiert, in Paraffinschnitten und Gefrierschnitten untersucht wurde, zeigte, was Versilberbarkeit und Fluorescenz anlangte, denselben Befund.

Wir sehen also, daß sich die Carcinoide, auch was ihre Fluorescenz anlangt, in allen wesentlichen Punkten genau so verhalten wie die normalen gelben Zellen.

Anschließend sei noch bemerkt, daß die gelben Zellen im Darmepithel des Hundes nach Formolfixierung untersucht ebenso fluorescierten wie die des menschlichen Darmes.

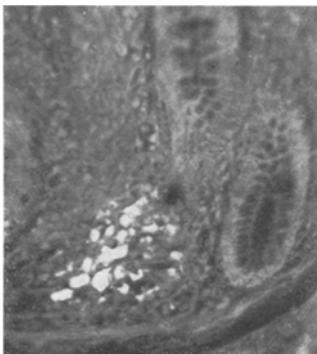


Abb. 11. Appendix. Formalin. Paraffinschnitt. Ungefärbt in Paraffinöl. Ultraviolette Licht. Knapp oberhalb der Muscularis mucosae, zwischen den *Lieberkühnschen* Crypten, eine Ansammlung hellgelb fluoreszierender, pigmentierter Zellen im Stroma.

Im Stroma der Darmschleimhaut, insbesondere der Appendix finden sich noch größere und kleinere Zellen, die in ihrem Protoplasma *größere Schollen von deutlicher, gelbbrauner Eigenfarbe* enthalten. Diese Schollen färben sich manchmal mit Sudan und nehmen bei der Versilberung einen gelbbraunen bis schwarzbraunen Farbton [Hamperl (5)] an. Sie fluorescieren gelb (s. Abb. 11), und zwar viel heller als die gelben Zellen. Diese Fluorescenz ist in gleicher Weise nachweisbar in Gefrierschnitten von unfixiertem oder in Wasser gekochtem Material, sowie in Gefrier- und Paraffinschnitten von Material, das über 1 Tag in Formol gelegen war.

Außer diesem Pigment kommen im Stroma weniger der Appendix als des Dünndarms (Duodenums) rundliche, bei der Einbettung sich lösende rundliche Tröpfchen vor, die sich mit Sudan färben. Diese offenbar *Neutralfett* entsprechenden Tröpfchen fluorescieren nicht oder nur ganz mattbläulich.

In manchen Wurmfortsätzen waren auch reichlich fluoreszierende *eosinophile Leukocyten* nachzuweisen (s. oben S. 8). Die Körnchen dieser Zellen zeigen oft eine ganz deutliche gelbe Eigenfarbe, färben sich etwas mit Sudan und lassen sich nicht nach *Masson* versilbern. Sie fluorescieren in einem eigentümlich mattweißlichgelben Farbton, jedenfalls aber in einem ganz anderen Farbton als die gelben Zellen.

Ich möchte dies im Hinblick auf *Erös* (1, 3) betonen, der diese fluoreszierenden Körnchen in den Leukocyten sowie die in anderen Organen zu findenden gelb fluoreszierenden Stoffe mit der fluoreszierenden Substanz

in den gelben Zellen in Zusammenhang bringt. Außer dem Ton der Fluoreszenzfarbe der eosinophilen Leukocytenkörnchen finden sich noch andere Unterschiede gegenüber der Fluoreszenz der gelben Zellen; die größte Helligkeit zeigt nämlich die Fluoreszenz der Leukocytenkörnchen im Gefrierschnitt vom formolfixierten Material. Viel schwächer ist sie im Gefrierschnitt von unfixiertem Material, noch schwächer, ja manchmal kaum sichtbar ist sie im Paraffinschnitt. Sie fehlt regelmäßig an Material, das durch Kochen mit Wasser fixiert und gefriereschnitten wurde. Bezüglich der gelb fluoreszierenden Stoffe in anderen Organen wurde schon darauf hingewiesen, daß es sich teils um Lipide, teils um Abnutzungspigment handelt; während die gelbe Fluoreszenz der Lipide zum Unterschied von der gelben Zelle bei Paraffineinbettung verschwindet, findet sie sich beim Abnutzungspigment bereits in frischem unfixiertem Zustand, wo sie bei der gelben Zelle fehlt. Man kann also, wenn man auch von allen anderen Eigenschaften der ebenfalls gelb fluoreszierenden Zellen absieht, nicht einmal auf Grund ihrer Fluoreszenz zu dem Schluß kommen, daß es sich um verwandte Zellen handelt. Die Fluoreszenzuntersuchung erbringt also nicht nur keine Bestätigung der *Erösschen* (1, 2, 3) Ansichten, sondern vielmehr ihre Widerlegung.

c) *Magen. Basalgekörnte gelbe Zellen:* Die in der Magenschleimhaut vorkommenden gelben Zellen fluoreszieren ebenso wie die gelben Zellen in der Darmschleimhaut. Der Nachweis der gelben Zellen durch ihre Fluoreszenz ist hier der Versilberung sogar etwas überlegen, weil bei der oft eigentümlich platten, langgestreckten Form der gelben Zellen im Magen meist nur kleine Stücke sichtbar werden, die wie Zwickel zwischen die anderen Drüsenzellen eingeschaltet, auch an versilberten Schnitten der Beobachtung leichter entgehen können, durch ihre gelbe Fluoreszenz jedoch sofort ins Auge springen.

Ich habe mit dieser Untersuchungsmethode auch in anscheinend vollkommen normalen Mägen gelbe Zellen nachweisen können, womit ich allerdings in einem Gegensatz zu einer früher veröffentlichten eigenen Beobachtung stehe [*Hamperl* (2)], die sich ausschließlich auf die Anwendung der Versilberungsmethode stützte.

Die in den Darmschleimhautinseln im Magen zu findenden gelben Zellen verhalten sich auch, was ihre Fluoreszenz anlangt, genau so wie die gelben Zellen im Darm.

Auch die gelben Zellen in der Magenschleimhaut des Hundes zeigen dieselbe Fluoreszenz. Über die Fluoreszenz der den *Massonschen* Zellwucherungen gleichzuhaltenden Zellsprossen in der Magenschleimhaut wurde schon oben berichtet (S. 31).

Pylorusdrüsen. In den Pylorusdrüsenzellen findet man fast regelmäßig rundliche, stärker lichtbrechende *lipoide Tropfen*. Bei der Behandlung mit Sudan färben sich kleinere Tropfen zur Gänze, bei größeren bleibt sehr oft das Zentrum ungefärbt und erscheint wie leer. Unter-

sucht man ungefärbte Gefrierschnitte, so findet man tatsächlich die stärker lichtbrechenden Massen des Tropfens als einen schmalen, um das schwächer lichtbrechende Zentrum herum angeordneten Ring. Diese fettigen Einlagerungen in den Drüsenzellen fluorescieren gelbbraun.

Eben dieselben Einlagerungen finden sich auch in den *Brunnerschen Drüsen* im Duodenum.

Fundusdrüsen. In den Haupt- und Belegzellen finden sich, wie man schon an Zupfpräparaten feststellen kann, eckige, stärker lichtbrechende, *lipoid*e Körnchen von gelblichgrüner Eigenfarbe. In Zupfpräparaten und Gefrierschnitten zeigen diese Körnchen eine deutliche gelbe Fluorescenz.

Manchmal bleiben bei der Paraffineinbettung an ihrer Stelle kleine, meist ebenfalls etwas eckige Körnchen zurück, die eine eben wahrnehmbare Eigenfarbe besitzen und sich bei Versilberung entweder überhaupt nicht verändern oder einen gelblichen bis braunen Farbton annehmen. Auch diese *Pigmentkörnchen* fluorescieren deutlich gelb bis braun.

Hauptzellen und Belegzellen des menschlichen Magens unterscheiden sich im Fluorescenzmikroskop nicht. Im Magen des Hundes fluorescieren Belegzellen, deren feine Körnelung sich blaß mit Sudan anfärbt, ganz blaßgelblich.

13. *Lymphatischer Apparat.*

In vollentwickelten *Thymusdrüsen* von Kindern findet man in den großen Reticulumzellen der Rinde ziemlich feine, mit Sudan färbbare Körnchen, die sich bei der Einbettung vollkommen lösen. Diese *fettigen Körnchen* fluorescieren gelbbraun.

In der Marksubstanz, aber auch dort, wo das Thymusgewebe an die Bindegewebssepten anstößt, liegen oft große, rundliche Zellen, deren Protoplasma eine gleichmäßige blaßgelbe Farbe besitzt. In ihm lassen sich noch einzelne, ebenfalls *gelblich gefärbte, glänzende Schollen* nachweisen. Diese Zellen bzw. Schollen färben sich mit Sudan und behalten ihre Eigenfarbe auch nach Paraffineinbettung bei. Bei Versilberung erscheint der ganze Zelleib diffus, blaßbräunlich, während sich die einzelnen Körnchen und Schollen durch ihre dunkelbraune Farbe abheben. Diese Zellen fluorescieren im Gefrier- wie im Paraffinschnitt hellgelb.

Die *Hassalschen Körperchen* fluorescieren im Gefrierschnitt bläulich-weiß, im Paraffinschnitt eher weißlich, besonders dann, wenn die in ihrem Zentrum liegenden Massen verkalkt sind.

Abgesehen von den dank ihres Gehaltes an kollagenen Fasern stärker bläulich fluorescierenden Trabekeln und der Kapsel findet man nur selten in der *Milz* Fluorescenz. Diese beschränkt sich dann auf rundliche bis verzweigte Zellen in der Innenzone der Follikel, spärlicher in der Pulpa (Reticulumzellen), welche ein in homogenen glänzenden Schollen abgelagertes blaßgelbliches Pigment enthalten. Es färbt sich

mit Sudan, gibt keine Eisenreaktion, bleibt auch bei Paraffineinbettung erhalten und ist gegen 25%ige Salzsäure widerstandsfähig. Es zeichnet sich durch eine hellgelbe Fluoreszenz aus.

In *Lymphknoten* können unter Umständen verschiedene Pigmente vorkommen: vor allem sind größere, meist rundliche, seltener verzweigte Zellen zu erwähnen, deren Protoplasma eine fast diffuse blaßgelbe Eigenfarbe besitzt und rundliche, glänzende, stärker gelbliche Schollen und Körnchen enthält. Diese letzteren zeigen oft eine mehr braune Eigenfarbe und schwärzen sich bei Versilberung, während das Protoplasma selbst und die rundlichen Schollen bei Versilberung sich nur leicht bräunen. Diese Zellen bzw. die im Zellprotoplasma enthaltenen Körnchen färben sich deutlich mit Sudan. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheint das ganze Protoplasma und die rundlichen Schollen hellgelb, während die Körnchen mit stärkerer Eigenfarbe in allen Zwischenstufen zwischen hellgelb und sattbraun fluorescieren. In manchen Lymphknoten konnten nur die zuletzt erwähnten Körnchen nachgewiesen werden. Fluoreszenz sowie Eigenfarbe dieser Pigmente bleiben auch bei Behandlung mit Salzsäure und Salpetersäure erhalten. Gelegentlich vorkommendes Hämosiderin fluoresciert nicht, melanotisches Pigment konnte ich in 6 untersuchten Inguinaldrüsen nicht feststellen.

14. Lunge.

An zahlreichen Lungen war, abgesehen von der hellblauen Fluoreszenz des elastischen Fasergerüsts, keine Fluoreszenz festzustellen. Die Fluoreszenz der elastischen Fasern läßt die alveoläre Struktur wie bei einer Elasticafärbung scharf hervortreten [*Bommer* (5)]. Die Basalmembran der Trachea fluoresciert schwachbläulich. Bezüglich ihrer Drüsen siehe Speicheldrüsen.

15. Haut.

Da die Fluoreszenz der Haut auch zu klinisch-diagnostischen Zwecken herangezogen wurde, drängte sich gerade hier den Untersuchern schon bald die Frage auf, welche Teile der Haut die makroskopisch sichtbare Fluoreszenz verursachen. So gehört denn die Haut und ihre Anhangsgebilde zu denjenigen Organen, über deren Histofluoreszenz wir die genauesten Angaben besitzen; insbesondere hat sich *Bommer* (4, 5) um diese Untersuchungen verdient gemacht. Bisher sind folgende Tatsachen bekanntgeworden.

a) *Epidermis*. Die Hornschicht der Epidermis zeigt an verschiedenen Stellen des menschlichen Körpers verschieden starke blauweiße Fluoreszenz (*Bommer*); an der Palma bzw. Planta ist sie geringer, stärker an der Haut der Extremitäten, besonders stark leuchten die oberflächlichen, abschuppenden Lagen der Hornschicht; Parakeratose verursacht keine Änderung der Fluoreszenz. Die übrigen Schichten der Epidermis fluorescieren nicht. Nur bei Psoriasis vulgaris beschreibt *Bommer* an der Grenze zwischen Rete Malpighi und Stratum corneum eine strichförmige, rot fluoreszierende Zone.

b) *Schweißdrüsen*. *Bommer* konnte in ihnen hellgelb fluoreszierende Körnchen nachweisen (s. oben S. 7).

c) *Talgdrüsen*. Die Follikelmündungen der Gesichtshaut sind nach *Bommer* bis in den Ausführungsgang der Talgdrüsen von gelbrot fluoreszierendem Brei erfüllt; in den Talgdrüsenzellen konnte er jedoch keine Fluoreszenz beobachten. *Borst* und *Königsdörffer*, die eine ganz schwache Fluoreszenz der Talgdrüsenzellen selbst gesehen haben, konnten nachweisen, daß die rote Fluoreszenz auf einen Gehalt an Porphyrin zurückgeht. Man kann die so hervorgerufene Fluoreszenz bereits mit freiem Auge an den Talgdrüsen des Gesichtes beobachten (*Lehmann*).

d) *Haare*. Makroskopisch fluoreszieren schwarze, braune und blonde Haare nach *Bommer* nicht, wohl aber läßt sich bei schwarzen Haaren eine weißliche Fluoreszenz der äußersten Hornschichte feststellen. Hellblonde Haare fluoreszieren mitunter stark gelblich, rote Haare erscheinen teils gelbrot (an den Schamteilen) oder bräunlich (Kopfhaut). Im Haarbalg fluoreszieren besonders die verhornten Anteile (*Epidermicula*). An den Haarkolben von abgestoßenen Lanugohaaren aus der Gegend der Nasolabialfalte konnte *Bommer* eine rote Fluoreszenz feststellen. Hier haben auch *Borst* und *Königsdörffer* eine auf Porphyrin hindeutende rote Fluoreszenz gesehen.

Eigene Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

a) *Epidermis*. Bezüglich der verschieden starken Fluoreszenz der *Hornschichte* an den einzelnen Körperstellen sind die oben angeführten bekannten Tatsachen im allgemeinen zu bestätigen, doch lassen sich bei genauerer Untersuchung noch zahlreiche Einzelheiten an der Hornschichte erheben.

Das dicke Stratum corneum zeigt in Gefrierschnitten von unfixierter Sohlenhaut mit Ausnahme ganz weniger Stellen keine Fluoreszenz.

In Gefrier- und Paraffinschnitten von formolfixiertem Material wird das Stratum corneum eben sichtbar fluoreszierend, aber nicht so stark wie alles andere durch die Fixierung koagulierte Eiweiß.

Da verschiedentlich behauptet wird [s. *Miescher* (1, 2), *Peacock*], das Stratum corneum spiele bei der Abschirmung der ultravioletten Strahlen von der Haut eine große Rolle, versuchte ich die Durchlässigkeit der Hornschichte für ultraviolette Strahlen histologisch auf folgende Weise zu prüfen.

Auf dem Gefriermikrotom wurden etwa 10–15 μ dicke Flachschnitte durch die frische, unfixierte Epidermis der Schleimhaut angefertigt. Auf solchen Schnitten war denn auch das Stratum corneum in großer Ausdehnung flach getroffen, ja viele Schnitte stellten nichts anderes als eine ganz aus Hornschichte bestehende, 10–15 μ dicke Platte dar. Auf eine solche Platte wurde nun ein beliebiger Gefrierschnitt gelegt, der im ultravioletten Licht aufleuchtende, d. h. also fluoreszierende Stoffe enthielt und beide übereinanderliegenden Schnitte in Glycerin eingeschlossen. Bringt man nun diesen „Doppelschnitt“ unter das Fluoreszenzmikroskop, so muß das ultraviolette Licht zunächst die flache, ganz aus Hornschicht bestehende Scheibe wie einen Filter passieren, um zu dem zweiten, fluoreszierenden Stoffe enthaltenden Schnitt zu gelangen. Würde nun die Hornschichte das ultraviolette Licht abschirmen, so müßte sich das an dem Nichtaufleuchten der darüberliegenden, fluoreszierenden Stoffe bemerkbar machen; es zeigte sich aber, daß diese Stoffe genau dieselbe helle Fluoreszenz aufwiesen, als ob die zu ihrer Erregung nötigen ultravioletten Strahlen keine Hornschichte passiert hätten.

Wenn auch die Versuchsanordnung nicht genau die normalen Verhältnisse wiedergibt, so spricht doch ihr Ergebnis dagegen, daß die Hornschichte der Epidermis in wesentlichem Ausmaß ultraviolette Strahlen abhält. Diese können offenbar ebenso wie durch die nicht-fluoreszierende Hornschichte durch die ebenfalls nichtfluoreszierenden anderen Schichten der Epidermis hindurch gelangen und treffen dann auf das Bindegewebe des Corium, dessen bläuliche Fluoreszenz wir dann, wie *Bommer* (4, 5) richtig bemerkt hat, schon mit freiem Auge wahrnehmen.

Nur an wenigen Stellen läßt sich im Bereiche der Hornschichte selbst ausgeprägte Fluoreszenz nachweisen. So fluorescieren die obersten abschuppenden Hornlamellen bläulichweiß. Auch um die korkzieherartig die Hornschichte durchbohrenden Ausführungsgänge der Schweißdrüsen läßt sich bläuliche Fluoreszenz nachweisen. Außerdem leuchten in manchen Gefrierschnitten einzelne Hornzellen im Bereiche der Leisten blau auf, so daß ein Bild zustande kommt, das dem Wesen nach dem bei der Färbung nach *Gram-Ernst* (s. *Patzelt*, Abb. 15) zu erzielenden entspricht. Auch die unterste, dem Stratum lucidum aufsitzende Schichte des Stratum corneum ist manchmal als ein bläulich-weiß fluoreszierender, ganz schmaler Streifen sichtbar.

Ziemlich regelmäßig findet man in der Epidermis an der Grenze zwischen *Stratum granulosum* und *lucidum* eine streifenförmige Zone von verschieden stark ausgeprägter Fluoreszenz. Im Gefrierschnitt von unfixiertem Material ist sie meist überhaupt nicht, oder nur schwach angedeutet und weist einen blaßgelbten Farbton auf. Besonders hell tritt sie an Gefrierschnitten von formolfixierter Haut in die Erscheinung. Ihr Farbton ist dann meist ziegelrot, manchmal mehr ins Dunkelrote, manchmal mehr ins Gelbe spielend. An Paraffinschnitten finden wir diese Linie nur dann, wenn sie schon im Gefrierschnitt eine größere Intensität der Fluoreszenz aufweist. Dieser fluoreszierende Streifen ist durchaus nicht an allen Schnitten der verschiedenen Körperstellen gleich gut ausgeprägt. In der Sohlenhaut fehlt er meistens, am regelmäßigsten ist er im Bereiche des Labium minus zu sehen. In der Kopfhaut von jüngeren und älteren Menschen ist er meist vorhanden und reicht so weit, wie das Stratum granulosum in Haarbälge und Talgdrüsenausführungsgänge hinein. Auch die Inguinal- und Axillarhaut sowie die Haut am Oberarm läßt ihn deutlich erkennen.

Im *Stratum basale* kommen besonders bei jüngeren Individuen feinste, teils rundliche, teils eckige fettige Körnchen vor. Sie fluorescieren so gut wie nicht, oder verleihen höchstens der Zylinderzellschichte eine diffus gelbe Fluoreszenzfarbe.

Im übrigen findet man an den verschiedenen Schichten der Epidermis weder im Gefrierschnitt von frischem, noch von formolfixiertem Material oder im Paraffinschnitt deutlich wahrnehmbare Fluoreszenz. Nach der

Fixierung fluorescieren sie nur in der mattbläulichen Farbe des koagulierten Eiweißes, manchmal allerdings mit einem deutlichen Stich nach rotviolett.

An vielen Stellen der Haut zeigen die Zellen des Stratum cylindricum Einlagerung von feinkörnigem, *melanotischem* Pigment; niemals konnte ich an diesem Pigment Fluorescenz nachweisen. Ebenso wenig fluorescieren die pigmentführenden, verzweigten *Langhansschen* Zellen in der Epidermis. Anhangsweise sei noch bemerkt, daß sich das in den untersten Schichten des Mundhöhlenepithels gelegentlich zu findende melanotische Pigment hinsichtlich seiner Fluorescenz ebenso verhält wie das melanotische Pigment im Stratum cylindricum der Haut. Das gleiche gilt auch für das melanotische Pigment in den Chromatophoren des Coriums. Auch das in der kindlichen Haut gelegentlich in Form feiner, farbloser, aber versilberbarer Körnchen zu findende melanotische Propigment fluoresciert nicht.

b) *Schweißdrüsen*. In den ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen findet sich fetthaltiges, dunkelbraun versilberbares *Abnutzungspigment*, welches hellgelb fluoresciert. Es entspricht wohl den von *Bommer* (5) festgestellten fluoreszierenden Körnchen.

c) *Talgdrüsen*. Die Neutralfetttropfen der Talgdrüsenzellen fluorescieren im allgemeinen nicht. Nur dort, wo sich der Talg als eine mehr amorphe Masse aus der Drüse heraus in den Haarbalg ergießt, findet sich im Gefrierschnitt häufig eine blaßgelbliche, diffuse Fluorescenz; gelegentlich konnte ich aber an Talgdrüsen der menschlichen Kopfhaut eine rosarote, ja mitunter ausgesprochen rote Fluorescenz feststellen, was insoferne von Bedeutung ist, als *Borst* und *Königsdörffer* in Verfolgung älterer Angaben von *Lehmann* und *Bommer* (4, 5) Porphyrinfluorescenzen an dem von den Talgdrüsen der Nasolabialfalten ausgeschiedenen Talg sowie den Drüsenzellen selbst feststellen konnten.

d) *Haare*. *Abgeschnittene* und in Glycerin eingeschlossene Kopfhare von blond-, schwarz- und rothaarigen Individuen zeigen eine hellblauweiße Fluorescenz der Epidermicula, die dann besonders deutlich ist, wenn man mit der Mikrometerschraube auf den größten Durchmesser des Haares scharf einstellt. Die Haarrinde blonder Haare fluoresciert bläulich, während sie bei Rot- und Schwarzhaarigen einen schmutzig gelbgrünen Fluorescenzton aufweist, der sich auch bei Zusatz von konzentrierter Schwefel- oder Salzsäure nicht ändert.

An *ausgezupften Haaren* kann man oft schon mit freiem Auge im ultravioletten Licht eine gelbrote Fluorescenz ihres unteren, kolbenartig aufgetriebenen oder aufgefasernten Endes erkennen. In Gefrierschnitten von formolfixierter Haut ist diese Fluorescenz der Haare erhalten und läßt sich genauer lokalisieren: Knapp über der Haarpapille findet sich eine nach oben und unten zu verschwimmende Zone

gelbroter bis ziegelroter Fluoreszenz (s. Abb. 12). Sie ist immer im Bereiche der Epidermicula am hellsten und reicht in dieser Schichte am weitesten gegen die Hautoberfläche zu, bis sie dann in die oben beschriebene bläuliche Fluoreszenz übergeht. Etwas blasser fluoresciert in dieser Zone die Rindensubstanz. Manchmal scheint überhaupt nur die Epidermicula zu fluorescieren, was auch durch die Einlagerung nichtfluoreszierenden melanotischen Pigmentes in die Rindensubstanz bedingt sein kann. Offenbar verhindert das melanotische Pigment, wenn es über der fluoreszierenden Epidermicula liegt, den Durchtritt des roten Fluoreszenzlichtes, oder es schirmt die die rote Fluoreszenz erregenden ultravioletten Strahlen ab, wenn es unter der Epidermicula gelegen ist. Dafür spricht, daß man gelegentlich ein rötlich fluoreszierendes Gitterwerk sieht, das den Lücken zwischen den melaninführenden Zellen entspricht (s. Abb. 12).

Die gelegentlich zu findenden *Markzellen* im Haar fluorescieren etwas stärker gelbrot als die Rindensubstanz, wenn sie in der oben erwähnten Zone über der Haarpapille angetroffen werden.

In Paraffinschnitten von Haaren ist diese eigentümliche gelbrote Fluoreszenz nicht zu sehen.

Da die Loslösung des Haares von der Papille gerade im Bereiche dieser rot fluoreszierenden Schichte erfolgt, ist es verständlich, daß die Kolbenenden ausgedüpfte Haare, wie oben erwähnt, diese rote Fluoreszenz zeigen. Auch *Bommer* (4, 5) hat ja schon am Kolbenende von abgestoßenen Haaren der Nasolabialfalte rote Fluoreszenz beobachten können. Wir müssen uns nur vor Augen halten, daß einerseits nicht bloß Kolbenhaare, andererseits nicht bloß die Haare der Nasolabialfalte diese Erscheinung zeigen, sondern auch die Haare aller anderen Körpergegenden.



Abb. 12. Achselhaut. Formalin. Gefrierschnitt. Glycerin. Ultraviolettes Licht. Längsschnitt durch die Wurzel eines schwarzen Haares. Über der Haarpapille, die durch ihren Gehalt an nichtfluoreszierendem Melanin dunkel erscheint, eine gelbrot fluoreszierende Zone. Besonders hell die Epidermicula des Haares, die gegen die Hautoberfläche zu bald einen hellblauen Ton annimmt, während die Rindensubstanz dank ihres Pigmentgehaltes dunkler erscheint.

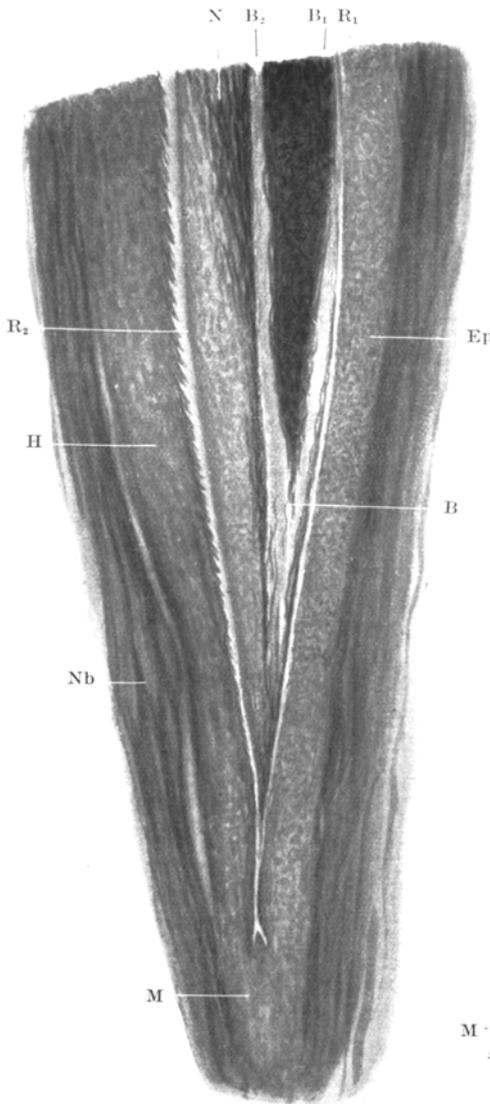


Abb. 13.

Bemerkenswert ist weiterhin noch, daß die *äußere Wurzelscheide* der Haare regelmäßig einen diffusen blassen, rotvioletten bis roten Fluoreszenzton aufweist, der allerdings nie die Helligkeit der roten Fluoreszenz gewisser Haare erreicht und an die manchmal zu beobachtende Fluoreszenz der Epidermis erinnert. In der Basalschichte der äußeren Wurzelscheide können gelegentlich eckige oder rundliche lipoider Tröpfchen und Körnchen angetroffen werden, die blaßgelblich fluorescieren.

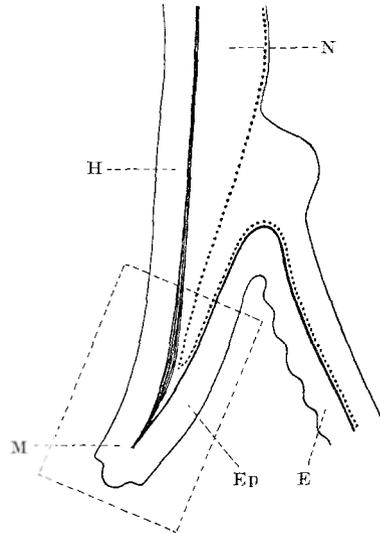


Abb. 14.

Abb. 13 und 14. Nagelwurzel, Formalin, Gefrierschnitt in Glycerin. Ultraviolettes Licht. Zur Orientierung über die Lagebeziehung der blau und gelbrot fluoreszierenden Streifen (siehe S. 41) dient die Übersichtsskizze (Abb. 14) von der Nagelwurzel, in der das gezeichnete Gebiet als Rechteck angegeben ist. Von rechts (oben) her setzt sich der gelbrote (in der Skizze schwarze, in der Abb. 12 mit R_1 bezeichnete) und der blaue (in der Skizze punktierte, in der Abb. 12 mit B_1 bezeichnete) Streifen von der Epidermis (E) auf das Epopychium (Ep) fort. Beide Streifen gehen im Bereich der Nagelmatrix (M) spitzwinklig auf das Hyponychium (H) über, wo der rote Streifen sich bald zu seiner größten Mächtigkeit verbreitert (R_2); der blau fluoreszierende Streifen wird ebenfalls breiter (B) und setzt die Oberfläche des Nagels (N) fort (B_2). Das bindegewebige Nagelbett (Nb) fluoresciert hellblau.

Die *innere Wurzelscheide* zeigt keine regelmäßige Fluoreszenzfarbe; manchmal erscheint sie blaßblau und homogen, manchmal schmutzig bräunlich.

Die *Glashaut* des Haarbalges tritt gewöhnlich im Fluoreszenzlicht nicht hervor; wo sie beim Haarwechsel verdickt und zusammengefaltet ist, zeigt sie eine gleichmäßig bläuliche, matte Fluoreszenz.

e) *Nagel*. Frisch entfernte Nägel zeigen eine mehr minder hellweißlichblaue Fluoreszenz. Nur manchmal ist im Bereiche der Nagelwurzel eine rötliche Fluoreszenz zu beobachten. In Paraffinschnitten und besonders im Gefrierschnitt von formolfixiertem Material kann man feststellen, daß die freien Oberflächen des Nagels besonders stark bläulich fluorescieren. Verfolgt man das Verhalten des Eponychiums vom Nagelwall gegen die Matrix zu, so sieht man, daß die rötliche, in der Epidermis feststellbare Linie (s. o.) sich auf das Eponychium umschlägt. Ebenso verhält sich, falls sie vorhanden, die den untersten Schichten des Stratum corneum entsprechende, blau fluorescierende Linie. Der rote Streifen verbreitert sich dabei und nimmt an Leuchtkraft zu, während der blaue Streifen eher an Leuchtkraft abnimmt. In der Matrix setzt sich die rote Linie in einem spitzen Winkel auf die Unterfläche des Nagels fort (s. Abb. 13) und erreicht bald ihre größte Breite; sie nimmt knapp distalwärts von der Matrix den ganzen Nagel ein, wobei allerdings die basalen Schichten stärker leuchten als die der Nageloberfläche zugewendeten. Im weiteren Verlauf gegen das Fingerende zu wird dieser rote Streifen wieder schmaler und grenzt als eine schmale rote Linie das Hyponychium vom Nagel ab, um schließlich wiederum in die rote Linie der Epidermis der Fingerbeere überzugehen. Der blaue Streifen geht im Bereiche der Nagelmatrix spitzwinkelig auf die Nageloberfläche über. Die an der Unterfläche des frei vorragenden Nagelanteiles sichtbare, stärker blau fluorescierende Schichte geht am vorderen Rande des Hyponychiums in den blau fluorescierenden Streifen über, der dem untersten Abschnitt des Stratum corneum der Fingerbeere entspricht.

Als auffallendsten Befund bei der Fluoreszenzuntersuchung der Haut und ihrer Anhangsgebilde müssen wir jedenfalls die an Epidermis, Haaren und Nägeln zu findende rote Fluoreszenz betrachten. Man könnte vielleicht meinen, daß wir es hier mit einem durch die Formolfixation hervorgerufenen Kunstprodukt zu tun haben, da diese eigentümliche Fluoreszenz vor der Fixierung, z. B. an der Epidermis und am Nagel kaum oder überhaupt nicht sichtbar ist. Dem widerspricht aber der Umstand, daß ein ganz blaßrötlichgelber Streifen doch auch an der unfixierten Epidermis gelegentlich festgestellt werden kann, sowie der Befund rot fluorescierender Enden an ausgezupften Haaren. Wir möchten deshalb der Formoleinwirkung eher eine Verstärkung einer schon angedeuteten Fluoreszenz zuschreiben, als daß wir sie überhaupt für ihre Entstehung verantwortlich machten. Im übrigen ist es uns

zur Zeit noch unmöglich, für das gelegentliche Vorhandensein oder Fehlen dieser roten Fluoreszenz eine befriedigende Erklärung zu geben; weder das Lebensalter, noch die Säuerung oder Alkaleszenz des Formolins scheinen eine wesentliche Rolle zu spielen.

Fragen wir uns nun, was den einzelnen rot fluoreszierenden Stellen Gemeinsames zukommt, so könnte man sie als Zwischenzonen betrachten, zwischen einer Matrix (Stratum basilare, Haarzwiebel, Nagelmatrix) und einem voll ausgebildeten Differenzierungsprodukt (Hornschichte, Haar, Nagel).

Da bei Tieren in den Anhangsgebilden der Haut ebenfalls rote Fluoreszenz beschrieben ist (Igelstacheln und Federn), welche auf Porphyrin zurückgeht [*Derrien* und *Turchini* (2)], erhebt sich bei der hier beschriebenen roten Fluoreszenz der menschlichen Haut und ihrer Anhangsgebilde die Frage, ob wir es nicht auch hier mit Porphyrin zu tun haben. Gegen eine Deutung als Porphyrinfluoreszenz spricht zunächst der Farbton, der ein ausgesprochen gelbroter ist, während Porphyrin rein rot fluoresciert. Eine spektroskopische Untersuchung der rot fluoreszierenden Haaranteile, die Herr Oberst *Haitinger* in dankenswerter Weise ausführte, ergab denn auch ein kontinuierliches Spektrum und nicht die für Porphyrin so kennzeichnenden zwei roten Banden. Andererseits kennen wir aber im menschlichen Organismus außer dem von außen zugeführten Chlorophyll keine rot fluoreszierenden Stoffe, so daß wir doch annehmen möchten, daß die hier beschriebene Fluoreszenz der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde letzten Endes auf ein verändertes Porphyrin zurückgeht. In dieser Meinung könnten die in gewissem Sinne analogen obenerwähnten Befunde bei Tieren noch bestärken. Eine genaue Klärung dieser Frage wird wohl nur durch chemisch-spektroskopische Untersuchungen möglich sein.

IV. Übersicht über die Fluoreszenz der Fettstoffe.

Die Fluoreszenz der fettigen, im menschlichen Körper vorkommenden Stoffe läßt sich schwer in ein System bringen. Immer macht sich störend der Umstand bemerkbar, daß bei Anwendung anderer Methoden einander völlig gleichende Fettstoffe, wie z. B. die Neutralfettropfen in den Fettzellen bald in verschiedenen Tönen fluoreszieren, bald nicht. Es wäre möglich, daß dieser Unterschied auf eine verschiedene chemisch-physikalische Zusammensetzung des Fettes zurückgeht; sind doch die im Körper vorkommenden Fette eigentlich so gut wie nie in chemisch reinem Zustand vorhanden, sondern stellen meist oder fast immer Gemische dar. Ebenso möglich wäre es aber, daß ganz geringfügige Umstände bei der Behandlung des Materials bis zum fertigen Schnitt in dem einen Fall das Fett fluoreszierend machen, im anderen nicht. Wissen wir doch (*Haitinger* und *Hamperl*), daß geringste Verdünnungen von gewissen Stoffen genügen können, um eine deutliche

Fluoreszenzfarbe hervorzurufen, wie z. B. das Trypaflavin (Verdünnung von 1 : 5 000 000!). Solche ganz geringfügige Beimengungen zu unseren Reagentien stören sonst in der Histologie kaum, könnten aber unter dem Fluoreszenzmikroskop geeignet sein, das ganze Bild wesentlich zu verändern. Alle diese Umstände zwingen uns einerseits allgemeinere Angaben über die Fluoreszenz der Fettstoffe ziemlich unbestimmt zu halten und andererseits aus den Verschiedenheiten einstweilen keine weitgehenden Schlüsse auf ihre Zusammensetzung zu ziehen. Vielleicht kann aber in Zukunft eine genauere Erforschung dieser bis jetzt rätselhaften Verschiedenheiten zu einer genaueren morphologischen Bestimmung der Fettstoffe führen.

Die *Neutralfette* fluorescieren im nativen Zustande nicht, wohl aber manchmal nach Fixation mit Formol in blaßgelben bis weißlichblauen Tönen.

Doppeltbrechende Lipoide wie z. B. die Sphärokrystalle der Nebennrinde oder in einem atheromatösen Herd der Aorta fluorescieren meist nicht oder in blaßgraugrünem Ton. Die bei Formolfixation an den Stellen, wo die Sphärokrystalle gelegen waren, reichlich ausfallenden, doppeltbrechenden Nadeln fluorescieren nie; ebensowenig die Cholesterintafeln.

Viel regelmäßiger als alle anderen Fettstoffe fluorescieren die nicht-doppeltbrechenden fettigen Körnchen, die man gemeinhin als *Lipoide* bezeichnet. Sie finden sich in fast allen parenchymatösen Organen sowie glatten Muskelfasern und fluorescieren in hellgelber bis brauner Farbe, so zwar, daß in einem Organ die Körnchen immer in ein und derselben Farbe aufleuchten, wie z. B. hellgelb im Vorderlappen der Hypophyse und braun in den Schilddrüsenepithelien. Über den Zusammenhang dieser Lipoide mit der Ablagerung von Lipofuscin soll weiter unten gesprochen werden.

V. Die Fluoreszenz von Melanin und Abnutzungspigment.

Bei der Besprechung der Fluoreszenz der Pigmente müssen wir uns natürlich zunächst an die durch andere histologische oder chemische bzw. statistische Methoden gewonnene Einteilung halten, wie sie in dem zusammenfassenden Referat von *Hueck* ihren Niederschlag gefunden hat. Da die Fluoreszenz gewisser Pigmente nichts anderes als ein Teil ihrer morphologisch faßbaren Eigenschaften ist, werden wir sie dementsprechend hauptsächlich mit den Ergebnissen anderer morphologischer Methoden vergleichen müssen, also überwiegend diese eine, morphologische Seite der ganzen Pigmentfrage besprechen können.

a) *Melanin*.

Das melanotische Pigment fluoresciert an keiner Stelle, wo es gefunden werden kann: In den basalen Epithellagen der Haut und der Mund-

schleimhaut, in den Chromatophoren des Coriums, in den Ganglienzellen der Substantia nigra Sömmeringi und des Locus coeruleus, in den verzweigten Pigmentzellen der Leptomeninx über der Medulla oblongata, an seinen Fundorten im Auge (*Böck*); ebenso verhält es sich in gut- und bösartigen Geschwülsten (malignen Naevustumoren). Das Melanin zeigt aber nicht nur keine Fluoreszenz, sondern läßt auch kein ultraviolettes Licht durchtreten, wovon man sich leicht überzeugen kann, wenn man nach der früher (S. 36) angegebenen Methode auf einen reichlich melaninführenden Schnitt (z. B. von einem Naevustumor) einen Schnitt legt, der fluorescierende Substanzen enthält. Die Stellen, wo Melanin liegt, erscheinen auch im darübergerlegten Schnitt schwarz. Diese Eigenschaft des Melanins, ultraviolettes Licht abzuschirmen, ist von Bedeutung, da es, in den tieferen Schichten der Epidermis gelegen, die bis dorthin gelangenden ultravioletten Strahlen vom darunterliegenden Gewebe abzuhalten imstande ist (s. *Miescher*).

Nach *Lignac* (3) kann man 4 Phasen des melanotischen Pigmentierungsvorganges unterscheiden: 1. Die farblose Vorstufe (Propigment), 2. das voll ausgebildete Pigment, 3. das Stadium des oxydativen Abbaues und 4. das farblose Abbauprodukt. Unsere bisher gemachten Angaben würden sich also nur auf das 2. Stadium beziehen.

Das 1. Stadium, d. h. die farblose Vorstufe des Pigmentes, habe ich in kindlicher Haut untersucht und an ihm das Fehlen der Fluoreszenz festgestellt. Im wesentlichen dieselben Ergebnisse wären am Propigment der Substantia nigra zu erheben, doch wird hier das Bild durch die gleichzeitig vorhandenen, blaßgelblich fluorescierenden Fettstoffe verwickelt. Während man bei den Ganglienzellen der Substantia nigra den Eindruck hat, daß wenigstens in einem gewissen Lebensalter diese Fette an das Pigment gebunden sind, scheinen die Fettkörnchen in der Basalschicht der Epidermis für sich zu liegen; auch zeigen sie hier eine viel weitere Ausbreitung als das melanotische Pigment, da sie auch in der nichtpigmentierten Basalschicht der äußeren Wurzelscheide von Haaren zu finden sind, was gegen eine engere Beziehung zum Pigmentierungsvorgang spricht.

Die 3. Phase des Pigmentierungsvorganges nach *Lignac* (3), die des oxydativen Abbaues, findet sich nach diesem Forscher nur in inguinalen Lymphknoten, läßt sich aber auch durch Oxydation künstlich herstellen; bleicht man melanotisches Pigment, so durchläuft es bis zur völligen Farblosigkeit ein Stadium, in dem es zwar noch eine blasse Eigenfarbe besitzt, sich aber nicht mehr mit 1%iger Silbernitratlösung schwärzen läßt. Ich habe dieses Stadium an dem melanotischen Pigment zweier maligner Naevustumoren durch Bleichung mit Wasserstoff-superoxyd sowie naszierendem Chlor nach der Methode von *Schmidt* erzeugt und konnte mich von der Richtigkeit der *Lignacschen* (1, 3) Angaben überzeugen; freilich gelingt auch in diesem Stadium noch die

Versilberung nach *Masson*, die erst bei vollständiger Farblosigkeit des Pigmentes negativ wird. Dieser Phase des melanotischen Pigmentes fehlt ebenfalls jede Eigenfluoreszenz. In den untersuchten 6 inguinalen Lymphknoten konnte ich solches melanotisches Pigment nicht feststellen.

Auch das 4. Stadium, das völlig gebleichte melanotische Pigment, läßt keine Fluoreszenz erkennen.

b) Abnutzungspigment.

Im Schrifttum des letzten Jahrzehntes — also etwa nach dem Erscheinen des zusammenfassenden Referates von *Hueck* — wird die Neigung immer deutlicher, die Grenze zwischen Melanin und Abnutzungspigment (Lipofuscin) nicht zu scharf zu ziehen bzw. überhaupt fallenzulassen [*Lubarsch* (2) und Schüler, *Kutschera-Aichbergen*, *Stammmler*, *König*]. Es hat sich nämlich gezeigt, daß alle morphologischen Kennzeichen, auf die man diese Trennung gründete, unzulänglich sind; weder kommt dem Lipofuscin immer Fettgehalt zu, noch ist die Bleichbarkeit bloß dem Melanin eigen.

Ähnlich steht es mit der Silberreaktion: Melanin schwärzt sich bei Behandlung mit 1%iger Silbernitratlösung, doch kann man auch viele Lipofuscine mit Silbernitrat schwärzen, wenn man die Einwirkungszeiten verlängert oder bestimmt zusammengesetzte Silbernitratlösungen benützt.

Ich habe nun bei meinen Untersuchungen die vereinfachte Silbermethode nach *Masson* am Paraffinschnitt angewendet, die fast alle Abnutzungspigmente erfaßt. Sie stellt den Pigmentkörper des Lipofuscins in den meisten Organen in schwarzer Farbe dar, manchmal finden wir nur gebräunte bzw. schwach gelbliche Körnchen und nur selten solche, deren Farbton durch die Versilberung überhaupt nicht verändert wurde. Hier muß gleich bemerkt werden, daß der Ausfall der *Masson*sehen Silberreaktion durchaus nicht parallel geht mit dem mehr oder minder hochgradigen Fettgehalt des Pigmentes, insofern als es Lipofuscine gibt, die silbernegativ sind und Fett enthalten (Ganglienzellen), andererseits silberpositive ohne Fett (Muskelfasern der Samenblase), aber auch silberpositive und fettenthaltende (Leber).

Auch die Versilberbarkeit ist also kein verlässliches Merkmal, wenn man Abnutzungspigment von Melanin unterscheiden will. Bedenkt man noch, daß die chemische Zusammensetzung beider Pigmentarten nach *Brahn* und *Schmidtmann* (1) eine außerordentlich ähnliche ist, so nimmt es nicht wunder, wenn viele Autoren ihre Trennung überhaupt fallenlassen wollen und vorschlagen, von proteinogenen Pigmenten überhaupt [*Lubarsch* (2)] bzw. Melanin und Lipomelanin (*Kutschera-Aichbergen*) oder Abnutzungsmelanin [*Brahn* und *Schmidtmann* (2)] zu sprechen. *Hueck* möchte aber trotzdem die Trennung beider Pigmentarten doch noch aufrechterhalten und „die Gewebepigmente nicht voreilig zusammenwerfen, sondern im Gegenteil ihre weitere Differenzierung versuchen“, was natürlich kaum mit den alten, sondern nur auf Grund neuer Methoden erfolgversprechend sein kann.

Eine solche neue Methode dürfte unseres Erachtens die Fluoreszenzmikroskopie darstellen. *Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung der verschiedenen Pigmente, über die im Abschnitt IV berichtet wurde, hat uns nämlich gezeigt, daß Melanin nicht fluoresciert, während dem Abnutzungspigment im allgemeinen Eigenfluoreszenz zukommt.* Dabei lassen die Lipofuscine in den einzelnen Organen, ebenso wie sie sich bezüglich des Gehaltes an Fettstoffen und der Versilberbarkeit unterscheiden, auch eine in Intensität und Farbton verschiedene Fluoreszenz erkennen. Vom hellsten Gelb bis zum blassesten Braun finden wir alle Übergänge.

Vergleichen wir den Farbton der Fluoreszenz mit dem Ausfall der Silberreaktion, so besteht kein Parallelismus, da einerseits stark hellgelb fluoreszierendes Pigment keine Silberreaktion gibt (Ganglienzellen) und Pigment mit schöner Silberreaktion nur blaßbraun fluoresciert (Leber), aber andererseits auch Pigment mit starker Silberreaktion und hellgelber Fluoreszenz vorkommt (Muskelfasern der Samenblase).

Vergleichen wir den Ausfall der Fettfärbung mit dem Farbton und der Intensität der Fluoreszenz, so ist zunächst zu bemerken, daß ganz allgemein die Fluoreszenz etwas heller und deutlicher ist, solange man dem Pigment das Fett durch Alkohol noch nicht entzogen hat. Sonst aber zeigt sich auch hier kein Parallelismus zwischen Fluoreszenz und Fettgehalt des Pigmentes; einerseits fluoresciert wenig Fett enthaltendes bzw. fettfreies Pigment hellgelb (Muskelfasern der Samenblase), andererseits fluoresciert fetthaltiges Pigment blaßbraun (Leber). Es gibt aber auch fetthaltiges und stark hellgelb fluoreszierendes Pigment (Ganglienzellen).

Die Helligkeit und der Farbton der Fluoreszenz steht also in keiner Beziehung zu Fettgehalt und Versilberbarkeit, wohl aber läßt sich bei manchen Abnutzungspigment-Vorkommen eine gewisse Abhängigkeit von der Eigenfarbe des Pigmentes feststellen, insofern als oft Abnutzungspigment mit blässerer Eigenfarbe heller gelb, mit dunklerer Eigenfarbe schwach braun, ja vielleicht überhaupt nicht (feinkörniges Pigment im Zwischengewebe der Zirbel) fluoresciert. Hier liegen denn auch die Grenzen, innerhalb derer man die Fluoreszenz eines Pigmentes für seine Zurechnung zum Melanin oder Abnutzungspigment als beweisend ansehen darf. Da bei sehr dunkelfarbigem Abnutzungspigment die Fluoreszenz auch einmal so gut wie vollkommen fehlen könnte, so daß es hierin dem Melanin gliche, ist also nur der positive Fluoreszenzbefund an einem Pigment im Sinne seiner Zugehörigkeit zur Gruppe der Abnutzungspigmente verwertbar¹. Mit diesem Vorbehalt angewandt, stellt

¹ So läßt sich z. B. die Fluoreszenzmikroskopie bei den strittigen Fragen der Zirbelpigmente nur mit diesen Einschränkungen zu Rate ziehen. Das dunkelfarbige Parenchympigment, welches Quast (1) für ein Abnutzungspigment hält, während es Lignac (2) dem Hautpigment (Melanin) an die Seite stellt, fluoresciert

unseres Erachtens die Fluoreszenzmikroskopie doch eine wesentliche Bereicherung unserer Methoden zur Untersuchung der Pigmente dar.

Ich möchte schließlich noch ausdrücklich betonen, daß der Unterschied in der Fluoreszenz zwischen Melanin und Abnutzungspigment durchaus vereinbar ist mit enger chemischer Verwandtschaft, da einander so nahestehende Stoffe wie Benzol, Naphtol und Anthracen, ja sogar die Isomeren α - und β -Naphtol verschiedene Fluoreszenz aufweisen.

Die Fluoreszenz des Abnutzungspigmentes ermöglicht uns aber nicht nur die Unterscheidung vom Melanin in den eben aufgezeigten Grenzen, sondern kann uns auch gegebenenfalls seine Auffindung erleichtern oder überhaupt erst ermöglichen.

Da es Lipofuscine gibt, die kaum eine bzw. überhaupt keine Färbung geben und sich auch nicht versilbern lassen, ist es mitunter schwer, sich über die Menge dieses Pigmentes ein Urteil zu bilden, da wir dann auf seine Eigenfarbe angewiesen sind, um seine Anwesenheit festzustellen. Hier kann uns ein Blick in das Fluoreszenzmikroskop sofort über den tatsächlichen Gehalt an Lipofuscin orientieren. Ist das Pigment auch noch sehr blaß, dann kann es vorkommen, daß es überhaupt bis jetzt übersehen wurde und erst durch seine Fluoreszenz aufgedeckt wird, wie z. B. das diffus im Gehirn verstreute Abnutzungspigment.

Das Fluoreszenzmikroskop deckt aber auch in einigen anderen Organen Pigmentkörnchen auf, die sonst kaum oder so gut wie überhaupt nicht erkennbar sind, wie z. B. in den Epithelkörperchen, der Schilddrüse und Hypophyse. Während aber die schwer sichtbaren Pigmentkörnchen im Zentralnervensystem im Gefrier- und Paraffinschnitt, d. h. also seien sie noch fetthaltig oder entfettet, ungefähr die gleiche Größe und Form besitzen, finden wir im Gefrierschnitt der eben angeführten Organe große Körnchen und Tropfen von ganz blasser Eigenfarbe und gelblicher bis brauner Fluoreszenz, die als Lipoid- bzw. Fetttropfen imponieren und sich auch färberisch wie diese verhalten; im Paraffinschnitt, also nach Herauslösung des fettigen Anteiles bleiben aber doch an Stelle des Fetttropfchens oder lipoiden Körnchens ganz blaß gefärbte Granula zurück, die nur einen Bruchteil der Größe des Fetttropfens oder lipoiden nicht. Es könnte demnach ebensogut ein Melanin wie ein besonders dunkelfarbiges Abnutzungspigment sein.

Das feinkörnige Pigment im Zwischengewebe zeigt eine gelbliche, mit stärkerer Eigenfarbe immer blasser werdende Fluoreszenz, ja zum Teil fehlt sie den dunkelsten Pigmentkörnchen auch ganz. Da wir nirgends im menschlichen Körper fluoreszierendes Melanin antreffen konnten, erscheint uns die Zurechnung dieses zum größten Teil ja doch fluoreszierenden Pigmentes zum Melanin [Quast (2)] recht fraglich. Wir sind auf Grund des Fluoreszenzbefundes eher geneigt, es mit Lignac (2) als ein Abnutzungspigment anzusehen, bei dem nur die Körnchen mit stärkster Eigenfarbe keine Fluoreszenz zeigen; diese von den fluoreszierenden Körnchen mit schwacher Eigenfarbe streng zu trennen, liegt, da wir alle Übergänge sehen, kein zwingender Grund vor.

Körnchen besitzen, bräunlich fluorescieren und sich zum Teil auch versilbern lassen. *Wir müssen uns vorstellen, daß hier der fettige Anteil über den nur durch seine Fluorescenz nachweisbaren Pigmentkörper weitaus überwiegt, daß es sich also gewissermaßen nicht um fetthaltiges Pigment, sondern um pigmenthaltiges Fett handelt* („pigmentiertes Lipoid“, *Ishihara*). Im ganzen betrachtet zeigt aber auch dieses Pigment die typischen Eigenschaften des fetthaltigen Abnutzungspigmentes bzw. Lipofuscins.

Wir haben bis jetzt das fetthaltige Abnutzungspigment bzw. Lipofuscin als eine Pigmentart betrachtet und geschildert, die sich insbesondere durch ihre Fluorescenz vom Melanin abgrenzen läßt, wir müssen aber gleichzeitig darauf hinweisen, daß dieses Pigment in den einzelnen Organen sich ganz verschieden verhält, sowohl was seinen Gehalt an Fett, seine Versilberbarkeit und seine Fähigkeit zu fluorescieren anlangt. Es wäre ein sehr verlockender Gedanke, mit diesen Methoden einzelne Typen von Lipofuscinen zu unterscheiden, doch finden sich so viele fließende Übergänge, daß ein solches Vorhaben von vornherein als aussichtslos erscheinen muß, weil diese Übergänge ebensogut verschiedene Entwicklungsstufen desselben Pigmentes darstellen könnten. In der Tat läßt sich *eine gewisse Gesetzmäßigkeit im zeitlichen Auftreten mancher Abnutzungspigmente* erkennen. Dort, wo in späteren Lebensjahren Abnutzungspigment vorkommt, finden wir im früheren Lebensalter sehr oft gelblich bis bräunlich fluoreszierende, fettige, nicht doppeltbrechende Körnchen (Lipoide); dann werden einzelne Körnchen pigmentführend (pigmenthaltiges Lipoid bzw. Fett); schließlich tritt die gefärbte Komponente in den Vordergrund (fetthaltiges Abnutzungspigment, Lipofuscin). Diese Aufeinanderfolge, welche auch von vielen Autoren angenommen wird (z. B. *Aschoff, Hueck*, in der Schilddrüse von *Wegelin*, Prostata *Ishihara*), ist gewiß nicht an allen Orten des Lipofuscinvorkommens nachweisbar. Sie ist aber in recht vielen Organen immer wiederum, besonders mit dem Fluorescenzmikroskop unschwer zu erkennen.

An die Besprechung des Abnutzungspigmentes sei noch die von zwei Pigmentarten angeschlossen, die wir ihren Reaktionen nach wohl ebenfalls hierher rechnen müssen, die aber doch wohl anderer Herkunft und Bedeutung sind.

1. *Das Pigment in den Stromazellen des Dickdarmes.* Seine groben Schollen lassen sich mehr oder minder stark versilbern [*Hamperl* (5)] und geben auch manchmal eine Fettfärbung. Die Farbe des Pigmentes ist eine schmutzig braune. Es fluoresciert hellgelbbraun. Die Fluorescenzuntersuchung deckt in den meisten Fällen viel zahlreichere solche Körnchen im Schleimhautstroma auf, als die anderen histologischen Methoden darstellen, was darauf zurückgeht, daß offenbar die kleinsten Schollen und Körnchen weder eine in die Augen springende Eigenfarbe besitzen, noch sich kennzeichnend versilbern lassen.

2. *Blaßgelbes Pigment in den Kupfferschen Sternzellen, Reticulumzellen des Thymus, der Milz, Lymphdrüsen und Endothelzellen der Zona reticularis der Nebenniere.* Die diesbezüglichen Befunde wurden schon bei Besprechung der einzelnen Organe angeführt, so daß sie hier nur zusammenfassend wiedergegeben werden sollen. Die das Pigment enthaltenden Zellen erscheinen gleichmäßig glänzend blaßgelb und enthalten dunklere, glänzende Schollen und Körnchen. Die Zellen färben sich meist im ganzen mit Sudan und zeichnen sich durch eine auffallend hellgelbe Fluoreszenz aus. Da es sich bei allen diesen Zellen um Elemente des reticuloendothelialen Systems handelt, dürfte die Ablagerung des Pigmentes, dessen Eigentümlichkeit hauptsächlich die Fluoreszenzuntersuchung aufdeckt, wohl in der besonderen funktionellen Bedeutung dieser Zellen begründet sein.

VI. Sekundäre erregte Fluoreszenz.

Zum Schlusse dieser Mitteilung seien noch einige Bemerkungen über sekundäre Fluoreszenzerscheinungen an Organen und Geweben angeführt. Unter sekundärer Fluoreszenz verstehen wir die Fluoreszenz, die dem Gewebe von Natur aus nicht eigen ist, sondern erst durch besondere Mittel hervorgerufen werden muß. Ich habe seinerzeit (siehe *Haitinger* und *Hampert*) diese Mittel in zwei Gruppen eingeteilt: solche, die selbst nicht fluorescieren, und selbst fluoreszierende. Sekundäre Fluoreszenz, wie sie durch sonst nicht fluoreszierende Mittel erreicht wird, lernen wir z. B. durch die Fixation mit Formalin kennen. Rote Blutkörperchen von Material, das längere Zeit in Formalin aufbewahrt wurde, beginnen weißlichblau zu fluorescieren. Weitere Beispiele: Behandelt man Schnitte mit konzentrierter Salpetersäure, so fluorescieren sie diffus gelblich; das formolfixierte Protoplasma fluoresciert in ganz mattbläulichem Ton. *Borst* und *Königsdörffer* haben die sekundäre Fluoreszenz zum Nachweis des Porphyringehaltes in weitestem Umfang verwendet, indem sie Schnitte mit Glycerinammoniak und anderen, nicht fluoreszierenden Mischungen behandelten, die das

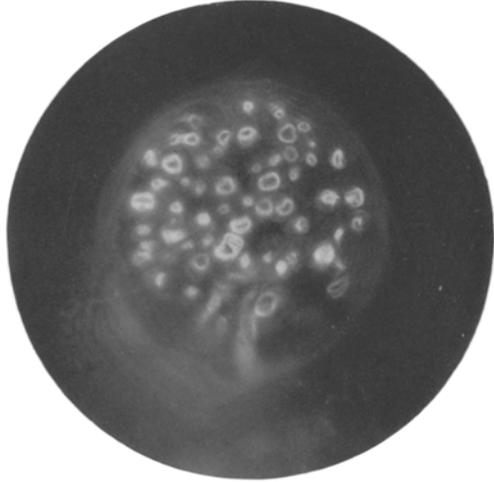


Abb. 15. Markhaltige Nervenfasern. Formol. Gefrierschnitt mit Thioflavin behandelt. Glycerin. Ultraviolettes Licht. Die Markscheiden hellblauweiß fluoreszierend.

Porphyrin aus seinen Bindungen herauslösen. Nicht bestätigen konnte ich die sekundäre Fluoreszenz, die durch Kalilauge nach *Bommer* (5) in Herzmuskelfasern an den Polen der Kerne hervorgerufen werden soll.

Sekundäre Fluoreszenz, hervorgerufen durch selbstfluoreszierende Stoffe, kann man in ähnlicher Weise wie die übrigen histologischen Färbungen zur Darstellung beliebiger Gewebsbestandteile verwenden. Bei der Durchprüfung der fluoreszierenden Stoffe haben wir unter anderem (*Haitinger* und *Hamperl*) eindrucksvolle Darstellungen von Markscheiden der Nervenfasern durch Geranin und Thioflavin (s. Abb. 15), der Zellkerne durch Chelidoniumextrakt und Berberin, des Neutralfettes durch Geranin erzielen können. Bezüglich weiterer Einzelheiten sei auf die erwähnte Arbeit verwiesen.

Während das Gebiet der primären Fluoreszenz ein ziemlich beschränktes ist und sich, solange uns keine stärkeren Lichtquellen zur Verfügung stehen, im Rahmen des in dieser Arbeit Ausgeführten halten dürfte, steht auf dem Gebiete der sekundären Fluoreszenz den verschiedensten Behandlungsmöglichkeiten und Fixierungen ein weites Feld offen, von denen wohl auch in Zukunft noch viel zu erwarten sein dürfte.

Schrifttum.

- Arloing, Policard et Langeron*: C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 261 (1925). — *Aschoff, L.*: Beitr. path. Anat. **47**, 1 (1910). — *Böck*: Z. Augenheilk. **82**. (Im Druck.) — *Bommer*: (1) Dermat. Wschr. **82**, 637 (1926). (2) Klin. Wschr. **6**, Nr 24 (1927). (3) Klin. Wschr. **6**, Nr 36, 1705 (1927). (4) Acta dermato-venereol. (Stockh.) **10**, 253 (1929). (5) Acta dermato-venereol. (Stockh.) **10**, 391 (1929). — *Borst u. Königsdörffer*: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig: S. Hirzel 1929. — *Brahn u. Schmidtmann*: (1) Virchows Arch. **227**, 137 (1920). (2) Virchows Arch. **239**, 488 (1922). — *Derrien, E.*: C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 634 (1924). — *Derrien, E. et J. Turchini*: (1) C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 637 (1924). (2) C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 1030 (1925). — *Ellinger u. Hirt*: *Abderhaldens Handb. biol. Arbeitsmeth.* Abt. V, Teil 2/2, S. 1753. 1930. — *Erös, G.*: (1) Zbl. Path. **54**, 385 (1932). (2) Neuere Beiträge über die argentaffinen Zellen der Darmschleimhaut. Magyar pathologusok társasága nagygyűlésének munkálataiból 1932 (ungar.); dtsh. Zusammenfassung. (3) Wien. klin. Wschr. **1933**, Nr 37. 1119. — *Exner, R.*: (1) Psychiatr.-neurolog. Wschr. **34**, Nr 27 (1932). (2) Psychiatr.-neurolog. Wschr. **35**, 319 (1933). — *Exner, R. u. E. Klemperer*: Psychiatr.-neurolog. Wschr. **1930**, Nr 19. — *Fischl, V. u. E. Schwenk*: Klin. Wschr. **1932**, Nr 26, 1114. — *Fuchs, H.*: Dermat. Z. **50**, 16 (1927). — *Gassul, R. u. A. Žolkovič*: Zbl. Bakter. **104 I**, 503 (1927). — *Gerlach u. Kress*: Arch. Tierheilk. **63**, 53 (1931). — *Hadjioloff, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 779 (1929). — *Hadjioloff, A. et T. Kresteff*: C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 662 (1931). — *Haitinger, M.*: Mikrochemie **9** (1931). — *Haitinger, M. u. H. Hamperl*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33**, 193 (1933). — *Hamperl, H.*: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 506 (1925). (2) Virchows Arch. **266**, 509 (1927). (3) Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 1 (1931). (4) Virchows Arch. **282**, 723 (1931). (5) Virchows Arch. **285**, 811 (1932). (6) Beitr. path. Anat. (Im Druck.) — *Hartoch, W.*: Z. exper. Med. **79**, 538 (1931). — *Hauser, H.*: Strahlenther. **33**, 582 (1929). — *Heimstädt, O.*: Z. Mikrosk. **28**, 330 (1911). — *Heller, R.*: (1) Vjschr. gerichtl. Med., III. F. **50**, 37 (1915). (2) Vjschr. gerichtl. Med., III. F. **51**, 219

(1916). — *Hueck*: Die pathologische Pigmentierung. Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 3, 2., S. 298. 1921. — *Ishihara*: Fol. urol. (Lpz.) 9, 280 (1914–18). — *Jancsó, N. v.*: Klin. Wschr. 1932, Nr 16, 689. — *König*: Beitrag path. Anat. 75, 181 (1926). — *Körbler*: Strahlenther. 43, 317 (1932). — *Kowalski, J. v.*: Bull. Soc. fribourg. Sci. natur. 19, 32 (1911). Zit. nach *Policard*. — *Kutschera-Aichbergen*: Frankfurt. Z. Path. 27, 21 (1922). — *Lehmann, H.*: Z. Mikrosk. 30, 417 (1913). — *Lignac*: (1) Zbl. Path. 32, 201 (1921). (2) Beitr. path. Anat. 73, 366 (1921). (3) Virchows Arch. 240, 383 (1932). — *Loos, St.*: Z. Stomat. 29, 1 (1931). — *Lubarsch, O.*: (1) Zbl. Path. 13, 881 (1902). (2) Virchows Arch. 239, 491 (1922). — *Margarot, J. et P. Devèze*: Bull. Soc. Sci. méd. biol. Montpellier 6, 375 (1925). Ref. Zbl. Hautkrkh. 19, 385 (1926). (2) Ann. de Dermat. 10, 581 (1929). — *Miescher, G.*: (1) Klin. Wschr. 1929, Nr 18, 840. (2) Strahlenther. 45, 201 (1932). — *Mottram, J. C. and S. Russ*: Proc. roy. Soc. Med. 13, sect. electrother., 143 (1920). — *Mühlmann, G.*: (1) Virchows Arch. 202, 153 (1910). (2) Anat. Anz. 38, 9 (1910). — *Nogier*: Arch. Electr. méd. 33, 97 (1925). — *Nood, T.*: Virchows Arch. 258, 176 (1925). — *Oberndorfer, S.*: Zbl. Neur. 26, 1 (1921). — *Patzelt, V.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 5, 371 (1926). — *Paul, F.*: Wien. klin. Wschr. 1928, Nr 24, 843. — *Peacock, P. R.*: Lancet 1925, 369. — *Plenge, C.*: Virchows Arch. 253, 665 (1924). — *Policard, A.*: (1) C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1423 (1924). (2) C. r. Acad. Sci. Paris 179, 1287 (1924). (3) Bull. Histol. appl. 2, 167 (1925). — *Policard, A. et A. Leulier*: C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1422 (1924). — *Quast, P.*: (1) Z. mikrosk.-anat. Forsch. 23, 335 (1931). (2) Z. mikrosk.-anat. Forsch. 24, 38 (1931). — *Reche, O.*: (1) Münch. med. Wschr. 78, 1591 (1931). (2) Z. Rassenphysiol. 4 (1931). — *Redaelli, P. e T. Cortese*: (1) Boll. Soc. med.-chir. Pavia 44, 49 (1930). Ref. Zbl. Hautkrkh. 35, 87 (1931). — *Schaffer, J.*: Lehrbuch der Histologie, 3. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1933. — *Schmidt*: Z. Mikrosk. 35, 1 (1918). — *Schmidtman, M.*: Z. angew. Anat. 2, 75 (1918). — *Schwarz*: Verh. dtsh. path. Ges. 24. Tagg 1929, 82. — *Staemmler*: Virchows Arch. 253, 459 (1924). — *Sterling-Okuniewski, St. et Z. Penska*: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 289 (1931). — *Stübel, H.*: Pflügers Arch. 142, 1 (1911). — *Wegelin*: Schilddrüse. Henke-Lubarsch, Bd. 8, 1. 1926.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. W. Gerlach].)

Der Elementnachweis im Gewebe.

IX. Mitteilung.

Die quantitative spektralanalytische Bestimmung von Mangan im Gewebe.

Von

Prof. W. Gerlach und Dr. phil. K. Ruthardt.

(Eingegangen am 23. November 1933.)

Wegen der zunehmenden Bedeutung des chronischen Manganismus in gewerblichen Betrieben und zur Durchführung experimenteller Untersuchungen von akuten und chronischen Manganvergiftungen war es erforderlich, eine Methode für die quantitative Bestimmung des Mangans auszuarbeiten, die es ermöglicht, laufende Bestimmungen auszuführen. Dabei sollten insbesondere die Einwirkungen des Mangans auf die Leber und das Zentralnervensystem studiert werden, Untersuchungen, die von W. Gerlach und Werthemann in Angriff genommen sind und über die nach Fertigstellung in dieser Zeitschrift berichtet werden soll. Der qualitative Nachweis des Mangans in Geweben, Secreten und Excreten genügt nicht, da insbesondere bei Pflanzenfressern regelmäßig große Mengen von Mangan aufgenommen werden.

Nachdem die quantitative Bestimmung von Gold und Kupfer mittels Spektralanalyse zu sehr günstigen Ergebnissen geführt hatte, wurde der Versuch gemacht, auch das Mangan spektralanalytisch quantitativ zu erfassen.

Als die empfindlichsten Linien des Mangans erwiesen sich in der für die Untersuchungen verwendeten Hochfrequenzanordnung die Bogenlinien bei 4033 Å sowie das Funkentriplet bei 2593,7, 2605,7 und 2576,1 Å. Mit diesen Linien ist Mangan noch bis zu einer Menge von 0,1 γ gut nachweisbar. Für die Analyse selbst wurden die drei erwähnten Funkenlinien verwendet, deren Intensität in der angegebenen Reihenfolge ansteigt, so daß also 2594 die stärkste ist. Da bei der quantitativen Bestimmung des Goldes sich gezeigt hatte, daß Blei in der Gegend bei 2600 günstige Linien besitzt, so wurde versucht, Blei als Vergleichsmaterial in der früher gezeigten Weise zu verwenden. Für die Versuche selbst erwies sich für Mangan als besonders günstig eine 1%ige Bleinitratlösung. Von den Linien des Bleis wurden, nach fallender Intensität geordnet, die Linien 2614,2, 2663,2 und 2577,3 für die Analyse verwendet. Diese drei Bleilinen ergaben, verglichen mit den drei erwähnten Manganlinien, 9 Vergleichspaare. Durch die große Anzahl der Paare

war es möglich, für alle in der Praxis vorkommenden Mangannengen mit ein und derselben Bleinitratlösung auszukommen. Die Versuche selbst gestalteten sich ganz analog der bei Kupfer und Gold angegebenen Methode, d. h. den unbekanntem Manganproben wurde nach ihrer Trocknung 0,1 ccm der erwähnten Bleinitratlösung hinzugefügt, und das sich bei den Aufnahmen ergebende Intensitätsverhältnis von Blei zu Mangan mit dem von solchen Aufnahmen verglichen, denen neben Blei bekannte abgestufte Mangannengen hinzugefügt waren. Man stellte sich also zunächst eine Eichplatte her, mit Mangan-aufnahmen in Mengen von 1—40 γ Mangan. Es ergaben sich hierbei folgende Intensitäts-gleichheiten:

Bleilinen	Manganlinien	Intensitäts-gleichheit bei einem Mangan-gehalt in γ	Bleilinen	Manganlinien	Intensitäts-gleichheit bei einem Mangan-gehalt in γ
2577 ¹	2576	1	2663	2606	7
2577	2594	1,6	2614	2576	11
2577	2606	2,4	2614	2594	18,5
2663	2576	3	2614	2606	26
2663	2594	5			

Mit Hilfe dieser Paare war es sehr leicht möglich, den Mangangehalt mit genügend großer Genauigkeit zu ermitteln. Voraussetzung war nur, daß zu den unbekanntem Organproben die gleichen Mengen Blei wie zu den Vergleichsproben gegeben wurden. Die Form, in der das Mangan vorlag, spielt bei den Untersuchungen keine Rolle. Dies ergab sich ganz eindeutig aus Vorversuchen. Es spielte keine Rolle, ob das Mangan beim Vergleich mit dem Blei als Permanganat oder in Form von Mangano-salz vorlag. Aus diesem Grunde wurde angenommen, daß die Methode unabhängig davon ist, in welcher Form das Mangan im tierischen Körper vorliegt.

Um jedoch ganz sicher zu gehen, wurde die Manganbestimmung zur Kontrolle bei einzelnen Organen auch auf chemischem Wege ausgeführt. Wie weiter unten gezeigt wird, lieferten die Ergebnisse eine recht gute Übereinstimmung. Als chemische Methode wurde die Überführung des Mangans in Übermangansäure verwendet und deren Farbe colorimetrisch mit solchen Proben verglichen, denen ein bekannter Mangangehalt hinzu-gefügt war. Die Methode wurde zum erstenmal für biologische Unter-suchungen verwandt von *Handvosky*, *Schultz* und *Staemmler*. Wir änderten sowohl die Veraschung des Materials, als auch die Überführung in Übermangansäure ein wenig ab. Die Veraschung geschah mit konzen-trierter Schwefelsäure und Perhydrol. Verascht wurde zunächst mit möglichst wenig konzentrierter Schwefelsäure, bis eine dicke schwarze Flüssigkeit entstand. Dann wurde Perhydrol mehrere Male zugesetzt,

¹ Diese Linie ist nicht ganz so konstant, wie die anderen Pb-Linien, da sie etwas mit der Entladung schwankt.

bis die Flüssigkeit vollständig wasserhell war. Es muß hierbei auf eine ganz vollständige Veraschung des organischen Materials unbedingt geachtet werden. Es kann sonst der Fall eintreten, daß bei nicht vollständiger Veraschung die anschließende Oxydation des Mangans eine unvollständige wird und somit falsche Resultate entstehen. Die schließliche Überführung des Mangans wurde nicht mit Bleisuperoxyd, sondern mit Persulfat in Anwesenheit von Silbernitrat ausgeführt. Zu diesem Zweck wurde die wasserklare Flüssigkeit vorsichtig zur Trockene eingedampft und mit wenig Wasser, etwa 3 ccm, aufgenommen. Darauf wurden 2 ccm einer 1%igen Ammonpersulfatlösung sowie einige Tropfen einer verdünnten Silbernitratlösung hinzugefügt. Die Lösung färbte sich nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad rot und wurde nach dem Abkühlen und Verdünnen auf 10 ccm im Stufenphotometer mit Standardlösungen verglichen. Zur Sicherheit wurden die Lösungen sowohl gleich nach der Herstellung, als auch nach 24stündigem Stehen verglichen. Es zeigte sich hierbei, daß keine wesentlichen Änderungen eintraten, vorausgesetzt, daß die Zerstörung der organischen Substanz eine vollständige war. Sollte sich, durch Anwesenheit größerer Mengen von Calcium, Calciumsulfat bilden, so wird dieses vor dem Vergleich abfiltriert. In folgender Tabelle seien die Werte angegeben, die von den gleichen Organen einmal auf

	Mangangehalt in γ auf 1 g Formolsubstanz	
	chemisch	spektroskopisch
Leber K 2 . .	2,3	1,8; 2,5; 2,3; 1,5
Leber K 8 . .	9,3; 10	10; 10
Leber K 9 . .	35; 36; 42	40; 35

chemischem, das andere Mal aufspektroskopischem Wege gewonnen wurden.

Sind in der Tabelle mehrere Werte angegeben, so sind es die Einzelwerte verschiedener Untersuchungen. Wie man sieht,

ist die Fehlergrenze bei beiden Methoden etwa $\pm 10\%$. Bei geringen Mengen sind die Schwankungen, z. B. in der Leber K₂ spektroskopisch größer. Dies rührt einmal von einer nicht ganz gleichmäßigen Verteilung des Mangans her, wie dies aus genauen Versuchen, auch in einigen anderen Fällen, hervorgeht. Andererseits kann die etwas geringere Konstanz der Pb-Linie 2577 zu der Schwankung beigetragen haben. Bei der chemischen Bestimmung schien sich ein Mittelwert dadurch zu ergeben, daß die 20fache Menge gegenüber den für die Spektralanalyse verwendeten Proben verascht wurde.

Schrifttum.

Gerlach, Walther u. Werner Gerlach: Die chemische Emissionsspektralanalyse, 2. Teil. Leipzig: Leopold Voß 1933. — Handovsky, Schultz u. Staemmler: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 110, 265 (1926).

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bern [Direktor: Prof. Dr. *W. Frey*].)

Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen.

(Experimenteller Beitrag zur Frage der Arthritis allergica.)

Von

A. Vannotti.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Oktober 1933.)

1. Einleitung.

Mit dem Problem, experimentell Gelenkentzündungen zu erzeugen, haben sich in den letzten Jahren verschiedene Forscher befaßt. Sie haben gezeigt, daß die Entstehung von Arthritiden beim Versuchstier von zahlreichen und verschiedenen Bedingungen abhängig ist. Die Ergebnisse dieser Versuche wurden entweder nach dem pathologisch-anatomischen Bilde der entstandenen Gelenkentzündung oder nach dem ätiologischen Mechanismus des Leidens eingeteilt.

Bei der Berücksichtigung der Literatur haben wir unser Augenmerk auf die Ätiologie und den Entstehungsmechanismus der Arthritis gelegt. Es kommen also für unsere Arbeit das Gebiet der traumatischen Arthritis, d. h. die infolge direkter mechanisch-chemischer Einwirkung auf die Gelenke entstandene Arthritis sowie das Gebiet der Arthritis allergica in Betracht.

Aus dem Gebiet der Arthritis traumatica möchten wir einige Arbeiten kurz erwähnen.

Degenerativ-regenerative Veränderungen an den Gelenken beobachteten in ihren Versuchen:

1909 *Kroh* bei Resektion eines Oberschenkelkondyls; 1911, 1912, 1922 und 1926 *Axhausen* durch aseptische Knorpel-Knochennekrose im Gelenk; 1913 *Manteuffel* durch Erfrieren der Gelenke durch Ätherdampf; 1924—1930 *Burkhardt* durch Gelenkerfrierung mit Kohlensäureschnee und durch Gelenkinjektionen von Jod; 1924 *Schmidt* durch Gelenkfrakturen; 1925 *Key* durch Synovektomie; 1927 *Fischer* und *Timbrell* durch lokale Anwendung von Radiumbromid. Schließlich noch sind die grundlegenden Untersuchungen von *Pommer* (1926) zu erwähnen, der zu dem wichtigen Schluß kommt, daß die Arthritis deformans ihre Entstehung der mechanischen Minderwertigkeit des Knorpelgewebes verdankt, eine Minderwertigkeit, die experimentell durch Trauma, chemische Ätzung, Erfrierung usw. künstlich erzeugt wird. Eine ausgedehnte Literatur über die Arthritis traumatica findet man in den Arbeiten von *Mannheim* und von *Burkhardt*.

In der zweiten Gruppe von Arbeiten, die sich mit der nichtspezifischen Gelenkentzündung auf experimenteller Basis beschäftigen, wird die moderne Forschungsrichtung besonders durch die Arbeiten von *Klinge* beherrscht. *Klinge* hat in seinen Versuchen die Hypothese von einigen älteren Autoren wieder zur Geltung gebracht, die sich schon mit der Frage der allergischen Natur des akuten Gelenkrheumatismus beschäftigt hatten (*Weintraud* 1913; *Friedberger* 1913; *Stettner* 1929). Nach diesen ist der Gelenkrheumatismus nicht als Reaktion des Körpers gegen die Invasion

von spezifischen Bakterien oder ihrer Toxine zu verstehen, sondern als eine Art von Anaphylaxie, infolge einer durch wiederholte Antigenüberschwemmung entstandenen sekundären Allergie.

In seinen Versuchen rief *Klinge* das *Arthussche* Phänomen im Gelenk des Versuchstieres hervor, das zu einer lokalen Entzündung und örtlichen degenerativ-regenerativen Gewebsveränderung führt. Im Verlauf von Monaten konnte er Veränderungen an den behandelten Gelenken beobachten, welche keine Entzündungserscheinungen aufwiesen und daher in jeder Weise als „*Arthropathia deformans*“ anzusprechend sind.

Zum Schluß erwähnen wir noch die Versuche *Chinis*, die gewissermaßen die Verbindungskette zwischen Arthritis traumatica und allergica darstellen. Dieser Verfasser ist von den Feststellungen *Klinges* ausgegangen, hat aber bei einem vorbehandelten Tiere die Fixierung des kreisenden Antigens durch die lokale Einspritzung von entzündungserregenden Substanzen im Gelenk erzeugt und daher, ähnlich dem *Auerschen* Phänomen, eine lokale allergische Entzündung hervorgerufen. Wir stehen damit vor denjenigen allergischen und hyperergischen Erscheinungen, wo, wie *Rössle* sagt, die spezifische anaphylaktische Entzündung durch das Zusammenwirken mit unspezifischer oder spezifischer Reizung oder Abschwächung zustande kommt.

Für seine Versuche benützte *Chini* entzündungserregende Stoffe wie Äther, und Chloroform, später Harnsäure. Es ist das Verdienst *Rondonis*, gezeigt zu haben, daß die Harnsäure eine besondere potenzierende und verstärkende Wirkung im Verlauf des *Arthusschen* Phänomens entfaltet, und diese Wirkung wäre nach experimentellen Forschungen *Chinis* dem Effekt der Harnsäure auf die Capillarmembranen zuzuschreiben. Es wäre damit denkbar, daß die im Blut des sensibilisierten Tieres kreisenden Antigene durch die lokale Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand in die mit Harnsäure vorbehandelten Gewebe eindringen und dort fixiert wurden.

Anaphylaxie und Harnsäure stehen in direktem Zusammenhang mit der aktuellen Reaktion der beteiligten Gewebe und insbesondere derselben der Gelenke. Wir kommen deshalb auf die Frage der Säurewirkung bei den Gelenkaffektionen zu sprechen, die von *Seeliger* und *Häbler* besonders studiert wurden.

Seeliger hat die Frage der p_{H} -Verschiebung der Synovia mittels Indikatoren bearbeitet und gefunden, daß bei der Arthritis deformans und bei anderen Arthropathien eine Ansäuerung der Synovia entsteht (Durchschnittswert um p_{H} 7,8: normale Werte = p_{H} 8,2). *Seeliger* kommt deshalb zur Annahme, daß bei Arthritis deformans zuerst eine Herabsetzung des Synovia- p_{H} eintritt, die zu Ausflockungen aus der Synovia und daher zu produktiven Entzündungen der Gelenkflächen führt. Diese Schlußfolgerungen wurden von *Häbler* zurückgewiesen, er wiederholte die Messungen mit Spitzenelektroden unter Bestimmung der intravitale CO_2 -Spannung. Er konnte folgendes feststellen: An der normalen Synovia beträgt die aktuelle Reaktion p_{H} 7,35 mit 5,6% CO_2 . Die p_{H} -Werte der Synovia bei verschiedenen Gelenkaffektionen schwanken zwischen p_{H} 7,6 und 6,58. Dabei sind die niedrigsten p_{H} -Werte bei den akuten Entzündungen und bei den eitrigen Exsudaten festgestellt worden. *Häbler* konnte ferner nachweisen, daß die in das Gelenk eingebrachte Salzsäure durch die Pufferungskraft der Synovia und durch die Säurebindungsfähigkeit der Gewebe fast augenblicklich weggepuffert wird. Neben der Hypothese *Seeligers*, daß eine Säuerung der Synovia und eine entsprechende Schädigung des Quellungsstandes des Knorpels das Bild der Arthritis deformans hervorrufen kann, vertritt *Häbler* die Möglichkeit, daß andere Momente in der Entstehung der experimentellen deformierenden Arthritis mitspielen, er denkt dabei besonders an die Schädigung der Eukolloidität des Knorpels. *Häbler* selbst ist aber später wieder zur Annahme einer lokalen Ansäuerung der Gelenkgewebe zurückgekommen, die zur Steigerung der Gefäßpermeabilität für Eiweiß und zur folgenden membrano-

genen Hypoonkie des Blutes im Gebiete der Gelenke als Bildungsursache von Gelenkexsudaten führt. Er fand, daß die Acidität des Gelenkexsudates den niedrigsten Werten entspricht, die sonst bei akut entzündlichem Eiter gefunden werden (bis $p_H = 5,4$).

Die Frage der Gewebsansäuerung als permeabilitätssteigerndes Agens und damit als Fixationsmittel für die kreisenden Antigene in der Eiweiß-anaphylaxie nimmt an Wichtigkeit zu, und wir müssen uns fragen, ob die von *Rondoni* angegebene potenzierende Wirkung der Harnsäure bei der Allergie nicht nur von einer spezifischen Harnsäurewirkung, sondern auch von einer allgemeinen Säurewirkung im Sinne einer Gewebsansäuerung zu einem Teile wenigstens abhängig ist. Deshalb haben wir uns mit dem Problem der Wirkung einer Säure auf die Gelenke während der Anaphylaxie beschäftigt.

Die Harnsäure ist mit der speziellen Frage der Gicht eng verbunden und außerdem bietet diese Säure unserer Anschauung nach im Experiment einige Nachteile für die Beurteilung der Resultate. Die lokale Wirkung dieser Säure ist mannigfaltig. Die Synthese und Resynthese der Harnsäure im Organismus ist besonders kompliziert und zum Teil noch unbekannt. Die Harnsäure ist schwer im Wasser löslich und wirkt bei der parenteralen Verabreichung oft als Fremdkörper: Als solcher kann sie deshalb die Erzeugung einer produktiven Entzündung begünstigen.

Für unsere Zwecke haben wir dagegen die Milchsäure verwendet. Ihre Bildung aus Kohlehydraten, ihr Abbau in Kohlehydrate und ihr weiterer Stoffwechsel ist verhältnismäßig einfach und kommt im Organismus sehr häufig vor. Die Anwendung der Milchsäure scheint uns ferner besonders geeignet, da diese Säure eine konstant auftretende körpereigene Substanz darstellt, die in vielen Entzündungsformen vorhanden ist, und die gewisse Beziehungen mit einigen physiologischen Vorgängen im Organismus besitzt. Schließlich spielt die Milchsäure eine wichtige Rolle im Permeabilitätsproblem der Blutcapillaren und im Entstehungsmechanismus von Exsudat und Ödem.

Die direkte Wirkung von Säuren auf die Gelenke wurde schon von *Häbler* sowie von anderen Autoren in Zusammenhang mit dem Problem der Entstehung der Arthritis deformans näher untersucht. Dieser Autor konnte nachweisen, daß diese Säuren in kurzer Zeit durch die Synovia und die Gewebe der Gelenke weggepuffert werden. Ausgedehnte Versuche wurden neulich von *Brambilla* durchgeführt. Er behandelte verschiedene Monate lang hindurch eine Serie von Kaninchen mit verschiedenen Lösungen von Säuren und Basen. Die Einspritzungen erfolgten in Abständen von je einer Woche. Trotz dieser intensiven Behandlung konnte er nur in einigen Fällen von extrem sauer und alkalisch reagierenden Lösungen deutliche makro- und mikroskopische Veränderungen der Gelenke feststellen. Aus allen diesen Experimenten geht deutlich hervor, daß eine Säure auch in ätzenden Konzentrationen und bei sehr niedrigen p_H -Werten keine wesentliche Gewebsschädigungen in den Gelenken hervorrufen kann. Diese Tatsache ist dadurch zu erklären, daß die Puffermöglichkeit des Organismus diese schädigenden Wirkungen chemischer Substanzen ohne wesentliche biologische Reaktionen neutralisieren kann. Speziell in den Gelenken macht sich nach *Rondoni* das Verhalten des Bindegewebes geltend, welches das schwächste Puffervermögen im Organismus besitzt und dadurch werden gerade im Bindegewebe die Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration am langsamsten und schwierigsten ausgeglichen werden. Dagegen bieten die gewöhnlichen Verhältnisse im Gelenk den Vorteil, daß gerade diese Gewebe am wenigsten durch abnorme p_H -Verhältnisse geschädigt werden können. In anderen Worten führt die künstliche Einführung einer Säure in das Gelenk zu einer relativ lang dauernden Ansäuerung der bindegewebigen und knorpeligen Teile des Gelenkes, während in der Synovia und in der synovialen Membran eine rasche Beseitigung der gestörten

aktuellen Reaktion erfolgt. Diese schädigende Säurewirkung auf Zellen und Gewebe wurde in unseren Experimenten auf gewisse Grenzen beschränkt, indem wir die angewendete Milchsäure mit Zusatz einer starken Base (Lithiumcarbonat) zu einer gewissen Neutralisation gebracht haben. Damit hat sich aber die Beurteilung der entstandenen biologischen Reaktionen in dem Gelenke wesentlich erschwert, da wir in diesem Falle vor der Zusammenwirkung verschiedener neuer Faktoren stehen.

2. Versuchsanordnung.

Die in unserem Experimente angewandte Milchsäure ist die i-Milchsäure oder Gärungsmilchsäure. Diese Milchsäure kommt nach *Heintz* auch in den Muskeln und in anderen Körperorganen neben der Fleischmilchsäure vor.

Für unsere Zwecke verwendeten wir Kaninchen, alle möglichst gleichen Alters und gleichen Gewichts. Es wurden die Gelenke der vorderen Extremitäten behandelt.

Die Kaninchen wurden mit 2 ccm Pferdeserum jeden zweiten Tag während 8 Tagen subcutan sensibilisiert. Während dieser Behandlung wurden zweimal einige Kubikzentimeter von der Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung in die Gelenke eingespritzt. Die gebrauchten Mischungen waren so vorbereitet, daß die daraus resultierende Wasserstoffionenkonzentration bestimmte p_{H} -Werte erreichte. In das kontralaterale Gelenk wurden einige Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung oder Phosphatmischungen nach *Sörensen* mit entsprechend gleichen p_{H} -Werten der gebrauchten Milchsäuremischung eingespritzt. Ungefähr 3 Wochen nach der letzten sensibilisierenden Einspritzung bekamen die Kaninchen wieder die entsprechenden Lösungen in die Gelenke injiziert und dazu noch 3 ccm Pferdeserum intraperitoneal.

Zur genaueren Orientierung über die von uns angewandte Methodik folgt hier das Schema mit der Einteilung der verschiedenen Gruppen von Lösungen, die in die Gelenke der Experimentiere eingespritzt wurden.

Gruppe 1. Links: Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung, p_{H} 4,5. Rechts: Physiologische Kochsalzlösung.

Gruppe 2. Links: Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung, p_{H} 4,5. Rechts: Phosphatmischung nach *Sörensen*, p_{H} 4,5.

Gruppe 3. Links: Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung p_{H} 6,8. Rechts: Physiologische Kochsalzlösung.

Gruppe 4. Links: Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung p_{H} 7,4. Rechts: Physiologische Kochsalzlösung.

Gruppe 5. Links: Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung, p_{H} 7,4. Rechts: Phosphatmischung nach *Sörensen*, p_{H} 7,4.

3. Untersuchungsergebnisse.

Makroskopisch-klinisches Verhalten der behandelten Gelenke nach der letzten Serumeinspritzung.

Bei der 1. und der 2. Gruppe, also bei der lokalen Gelenkbehandlung durch Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung mit p_{H} 4,5 konnte man folgendes beobachten: Die Latenzperiode zwischen der letzten Serumeinspritzung und dem Auftreten der ersten lokalen Gelenksymptome war relativ kurz (6—12 Stunden). Kurz nach jeder Gelenkinjektion einer solchen Milchsäuremischung zeigten die Tiere eine gewisse lokale Schmerzhaftigkeit mit entsprechender Schonung der zugehörigen Pfoten. Diese Symptome verschwanden aber innerhalb der ersten Stunden. Die lokale Entzündung äußerte sich mit einer rasch auftretenden Schwellung und Temperaturerhöhung des ganzen Gelenkbezirkes. Das Gelenk war steif

und die Palpation schmerzhaft. Nach mehreren Stunden trat bei einigen Fällen eine deutliche Fluktuation auf. Man beobachtete sogar Eiterdurchbruch vom Gelenk nach außen mit Fistelbildung. Die bakteriologischen Prüfungen des Eiters ergaben immer Sterilität. Die Fälle, wo sich eine Fistelbildung gezeigt hatte, wurden nicht mehr berücksichtigt, da die Wunde nicht genügend aseptisch behandelt werden konnte. Die übrigen Zeichen der Entzündung gingen allmählich zurück, die Funktion des betreffenden Gelenkes blieb aber dauernd gestört. Die Kontrollgelenke mit physiologischer Kochsalzlösung blieben stets unverändert. Die mit Phosphatmischung nach *Sörensen* behandelten Gelenke zeigten unmittelbar nach der lokalen Einspritzung eine gewisse Schmerzhaftigkeit und oft leichte Symptome einer kurz dauernden und mildereren lokalen Entzündung.



Abb. 1. Zwei Gelenke desselben Tieres. Rechts stark vergrößertes und weitgehend verändertes Gelenk (nach lokaler Behandlung mit Milchsäuremischung p_H 4,5). Links das anderseitige Gelenk (mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt), zeigt die normale Gelenkform und Größe. Das Tier wurde nach 6 monatlicher Beobachtung getötet.

Bei der 3. Gruppe wurden die Gelenke mit Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung (p_H 6,8) behandelt. Die Latenzperiode nach der letzten Seruminjektion war in allen Fällen gegenüber den Fällen der Gruppe 1 und 2 verlängert (12—36 Stunden, sogar 48 Stunden). Die Entzündung äußerte sich mit einer mäßigen Schwellung, Temperaturerhöhung, Rötung und Schmerzhaftigkeit des betroffenen Gelenkes. Eine lokale Fluktuation wurde nie beobachtet. Die erwähnten Symptome verschwanden nach 2—5 Tagen, auch die Funktion der Gelenke kehrte allmählich wieder zur Norm zurück. Bei diesen Tieren wurde Pferdeserum nach längeren Zeitintervallen wiederholt intraperitoneal eingespritzt. Diese erneute Allergenverabreichung führte oft zu vorübergehendem, kurz dauerndem Wiederaufflackern der lokalen Entzündungssymptome. Nach längerer Zeit (5—8 Monate) konnte man bei diesen Tieren eine deutliche Form- und Funktionsveränderung der affizierten Gelenke feststellen, ohne daß dieselben makroskopisch die Symptome der Entzündung noch aufwiesen.

Bei der Gruppe 4 und 5 (Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung p_H 7,4) wurden keine deutlichen und maßgebenden Gelenkveränderungen nach der Behandlung festgestellt. Hier und da konnte man leichte Schmerzhaftigkeit beobachten.

Wenn wir die oben beschriebenen Veränderungen betrachten, können wir *zusammenfassend* folgendes sagen:

Bei der Anwendung von stark sauren Milchsäuremischungen tritt an den entsprechenden Gelenken eine akute eitrig-phlegmonöse Entzündung auf, die sogar bis zur Fistelbildung führt. Mit der Zeit folgt ein reparatives Stadium mit Hinterlassung von tiefgreifenden Formveränderungen und sogar Ankylosierung der Gelenke.

Eine leicht sauer reagierende Milchsäuremischung führt zu einer kürzer dauernden milderer Entzündung. Die wiederholte Allergenverabreichung kann ein Rezidivieren der Entzündung mit chronischem Verlauf verursachen, die mit einer deutlichen Deformation der ursprünglichen Gelenkform einhergeht. Bei Milchsäuremischung mit p_H 7,4 konnte man kein deutliches Zeichen einer stattgefundenen Entzündung nachweisen.

Ergebnisse der histologischen Untersuchung der behandelten Gelenke.

Bei den akuten eitrigen Formen zeigt die Synovialmembran in den histologischen Schnitten deutliche Veränderungen: Oft ist die vollständig zerstört, oft ist sie verdickt und reichlich infiltriert. Die Gelenkkapsel ist auch verdickt und zeigt eine reichliche Vascularisation und Infiltration von Fibroblasten von Mono- und Leukocyten. In einigen Fällen ist das ursprüngliche Gewebe derart zerstört und nekrotisch geworden, daß man von einer phlegmonös-purulenten Arthritis sprechen muß. Die Synovialzotten sind entsprechend auch verdickt und oft voll von Leukocyten. Die Synovialmembran ist mit dicken Fibrinstreifen bedeckt, die den Synovialspace ausfüllen. In diesem fibrinösen Netze liegen sehr viele Leukocyten und nekrotische Gewebsteile. Diese Veränderungen sind besonders deutlich am Gelenkrande ausgebildet, dort, wo die Synovialmembran sozusagen eine Tasche bildet und dem Perioste des Knochens nahe liegt. Das Periost ist oft auch in Mitleidenschaft gezogen, es ist stark geschwollen und von Granulationsgewebe durchsetzt. Der Knorpel ist bei diesen akuten Entzündungsformen am wenigsten befallen, er zeigt hier und da oberflächliche Defekte und Nekrosen. Der Knochen in der Umgebung des Gelenkes trägt oft die Zeichen einer entzündlichen Reaktion. Die Muskeln, die Sehnenbeutel und das Bindegewebe sind meistens an der Entzündung des Gelenkes mitbeteiligt und zeigen daher eine reichliche celluläre Infiltration, die Muskeln können sogar wachsartig degeneriert und nekrotisch sein. Aus den mikroskopischen Schnitten ist jedoch ersichtlich, daß der primäre Sitz der Entzündung im Gelenk, genau gesagt, in der Synovialmembran, liegt. Die Veränderung in der Umgebung ist dann später entstanden und beruht auf der zentrifugalen Ausbreitung des Entzündungsherde.

In den Gelenken, die makroskopisch das Bild einer mäßigen Entzündung zeigten, fanden wir mikroskopisch nur eine diffuse Infiltration des Gelenkes ohne eine Tendenz zur Eiterbildung. Am deutlichsten und

am regelmäßigsten war die Pannusbildung der Synovialmembran zu sehen. Bei jenen Fällen, wo die wiederholte Allergenzugabe die Rezidivierung der Entzündung bedingte, fand man kein deutliches Zeichen der stattgefundenen Entzündung mehr, während aber eine reparative und regenerative Tendenz von seiten der betroffenen Gewebe in den Vordergrund trat. Diese Vorgänge sind besonders deutlich am Rande des Gelenkes ersichtlich, wo die Knorpelschicht dem Periost des Knochens anliegt. Die Synovialmembran zeigt verschiedene Reaktionsformen, Verdickungen und Aussparungen, oft ist sie in ein junges, fibroblastenreiches Bindegewebe umgewandelt. Bei einigen Fällen sieht man noch am Rande von

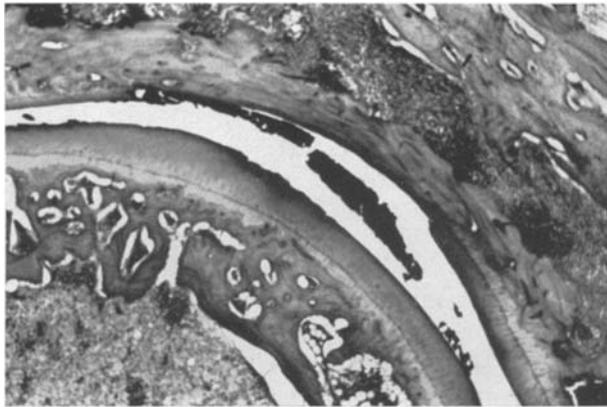


Abb. 2. Mikrophotographie. Im Gelenkspalt sind einige teils nekrotisch, teils in Pannus umgewandelte Reste der Synovialmembran sichtbar. Die Knorpelschicht ist an einer Stelle vollständig aufgehoben. An anderen Stellen zeigt sie oberflächliche Defekte und Nekrosen.

diesem jungen Bindegewebe die Reste des ursprünglichen Pannus. Auf der Gelenkfläche der Knorpel zeigt sich oft ein deutlicher Substanzdefekt in Form von Gewebszerfaserung. Das Gewebe sieht oft gequollen aus, die Zellkerne fehlen und der Knorpel hat seine ursprüngliche homogene Struktur verloren.

Die Knorpelknochengrenze ist oft zerstört, es ist keine scharfe Grenze zwischen beiden Geweben mehr, da der Knorpel oft über die Grenzlinie hinaus in den Knochen übergeht und umgekehrt Sprosse von Knochen in den Knorpel eindringen. An der Grenze zwischen den beiden Geweben kann man ferner noch zahlreiche Cysten beobachten, in die oft Reste von nekrotischen Geweben oder sonst homogen gallertigen Massen eingeschlossen sind. Diese Gebilde sind oft von einem jungen Granulationsgewebe umgeben. Neben diesen Degenerationsveränderungen der Gelenkstruktur findet man oft deutliche Zeichen einer regenerativen Tätigkeit von seiten der beteiligten Gewebe. In jenen Fällen, wo die Tiere 5—9 Monate nach dem Beginn des Versuches getötet wurden, fand man nicht selten abnorme Gewebswucherungen. Die Knorpelschicht ist

gewuchert, nicht auf Grund einer Zellvermehrung, sondern einer Schwellung der intracellulären Substanz. In vielen Fällen ist der Knorpel durch ein feines Netz von osteoidem Gewebe vollständig ersetzt. Entlang dieser

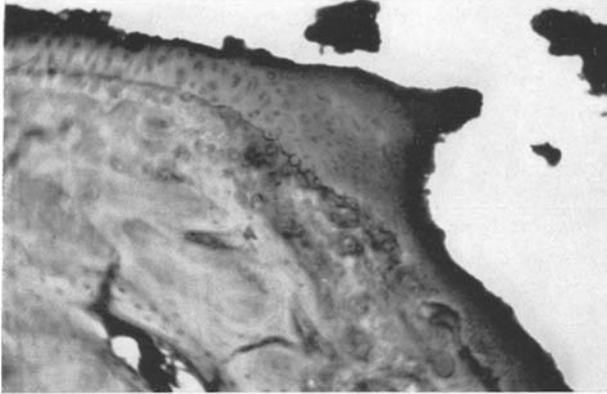


Abb. 3. Der Knorpel ist stark verändert, zum großen Teil nekrotisch und bildet einen in den Gelenkspalt hineinragenden Knoten. Die Grenzlinie zwischen Knorpel und Knochen ist unterbrochen und von neugebildeten Gefäßen durchzogen.

Knochensprossen sind neue Gefäße in die ursprüngliche Knorpelschicht eingewachsen, anders gesagt, hat sich ein Knötchen, das in den Gelenkspalt hineinragt, gebildet; dadurch ist die Konfiguration der Gelenkfläche verändert.

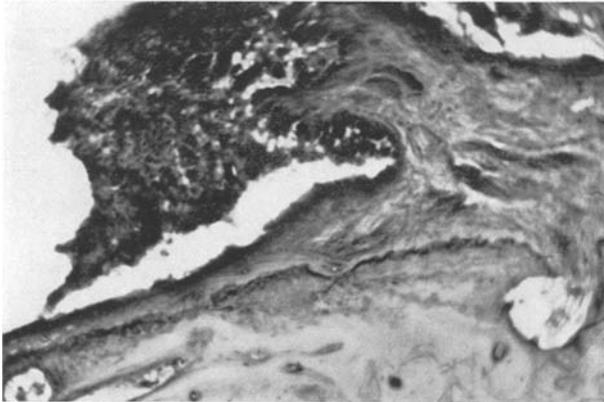


Abb. 4. Mikrophotographie. Aus Faserknorpel und osteoidem Gewebe gebildeter Knoten, der sich sproßartig in den Gelenkspalt hineinschiebt. Er ist noch mit einigen Resten des Synovialpannus verbunden. Der Knochen geht unmittelbar in die Knorpelschicht über.

In einigen Fällen konnte man schließlich eine vollständige Ankylosierung der Gelenkfläche beobachten. Mikroskopisch beobachtet man eine deutliche Wucherung von Faserknorpel, der oft eine knotenförmige Anordnung zeigt, die eine deutliche Volumzunahme der ursprünglichen

Knorpelschicht bedingt. Das Knochengewebe beteiligt sich an diesem Prozeß auch mit unregelmäßiger Bildung von jungem ostoidem Gewebe, so daß die neugebildete Masse aus verschiedenen gelagerten, ineinander wachsenden Schichten von Faserknorpel und ostoidem Gewebe besteht. Diese Regenerationszone breitet sich zwischen den beiden Flächen des ursprünglichen Gelenkes aus und füllt dadurch den normalen Gelenkspalt vollständig aus, so daß dieser letztere nur durch kleine unscharfe Spalten noch sichtbar ist. Diese Regenerationszone geht ohne Grenze in die

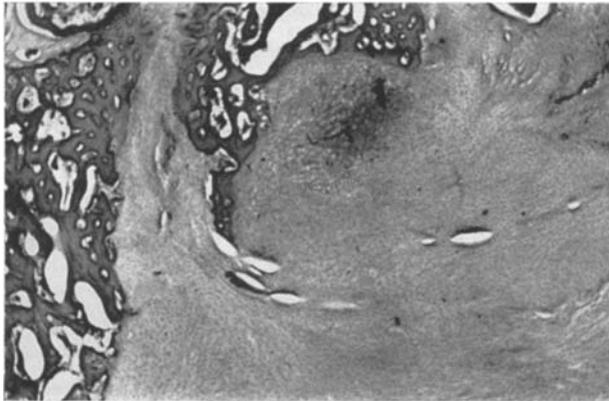


Abb. 5. Mikrophotographie. Gelenksankylosierung. Ein gewuchertes Faserknorpelgewebe breitet sich zwischen den Knochenenden aus und geht unmittelbar in die Knochenspongiosa über. Der ursprüngliche Gelenkspalt ist vollständig ausgefüllt und nur durch unscharfe Gewebslücken gezeichnet.

Knochenspongiosa über (s. Abb. 5). An den Gelenkrändern ist oft eine besonders starke Osteoblastentätigkeit zu sehen.

Ergebnisse der röntgenologischen Kontrolle an den leidenden Gelenken.

Im Stadium der akuten Gelenkentzündung ergab die Röntgenaufnahme überhaupt keine greifbaren Veränderungen. Die Konturen der Weichteile um das Gelenk waren entsprechend der Schwellung verändert. Ungefähr einen Monat später konnte man schon in vereinzelt Fällen eine unscharfe Grenze zwischen Knorpelschicht und Knochen und eine stärkere Verschattung im Gelenkspalt feststellen, dieser letztere war manchmal breiter geworden. Diese Veränderungen wurden hier und da auch in den Kontrollgelenken festgestellt; so daß die röntgenologische Kontrolle kein sicheres Zeichen der entstandenen Veränderung in diesem Stadium liefern konnte. In einigen Fällen war aber eine deutliche Schwellung des Periostes nahe dem Gelenk zu sehen.

Deutliche Veränderungen im Röntgenbilde wurden in den späteren Monaten (3—9) beobachtet. Die Begrenzung der Gelenkfläche ist in dieser Periode immer mehr und mehr undeutlich geworden. Der Knochen sieht in der Gegend des Gelenkes nicht mehr homogen aus, sondern

zeigt unregelmäßige Aufhellungen; die Periostwucherung ist deutlicher geworden und hat an Ausdehnung zugenommen, die Knochenenden sind vergrößert und zeigen Formveränderungen. In einigen Fällen ist der Gelenkspalt völlig verschwunden und die ursprüngliche Lage der Knochenenden im Gelenke selbst stark verschoben. Es haben sich somit schwere Knochenluxationen gebildet. Die Inaktivität des betreffenden Pfötchens hat zu einer deutlichen Knochenatrophie geführt, die röntgenologisch zum Vorschein kommt. Der spätere Verlauf der lokalen Erscheinungen ist so aufzufassen, daß der Organismus sowohl bei den schweren eitrig-phlegmonösen Entzündungen wie bei den leichteren Gelenkreaktionen stets eine Tendenz zur lokalen Abwehr und Regeneration aufweist.

Sowohl klinisch wie röntgenologisch und histologisch war ein lokaler reparativer Vorgang und eine aus Bindegewebs-, Knochen- und Knorpelzellen bestehende Proliferation festzustellen. Wir bekamen also ähnliche Bilder wie bei der Arthritis deformans und dieser Befund würde mit den von *Klinge* und *Chini* beobachteten Veränderungen vollkommen übereinstimmen, die auf experimentellem Gebiet zu ähnlichen Resultaten gekommen sind. Dazu aber bekamen wir in manchen Fällen, in welchen die ursprüngliche entzündliche Gelenkveränderung am heftigsten aufgetreten war, eine vollständige Ankylosierung der behandelten Gelenke.

Der Tierversuch hat ferner ergeben, daß, je niedriger die aktuelle Reaktion der gebrauchten Flüssigkeit war, desto heftiger äußerten sich die lokalen Entzündungsvorgänge an den Gelenken.

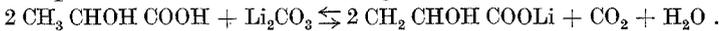
Erörterung.

Unsere Versuche haben damit gezeigt, daß es möglich ist, bei anaphylaktischen Tieren eine lokale allergische Reaktion im Sinne des *Arthusschen* Phänomens in den Gelenken zu erzeugen. Damit ist aber der Entstehungsmechanismus dieser Prozesse noch nicht geklärt. In erster Linie soll eine mechanische Schädigung durch wiederholte Traumen in den Gelenken (Einführung der Injektionsnadel) ausgeschlossen werden, da wir bei den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollgelenken makro- und mikroskopisch kein genügendes Zeichen einer Entzündung feststellen konnten. Die gebrauchten Milchsäure-Carbonatmischungen wurden so hergestellt, daß sie immer isotonische Lösungen waren, und sie wurden vor dem Gebrauch auf Hämolyse mit Kaninchenblut geprüft. Wir haben eine n/10 Milchsäurelösung gebraucht und diese entspricht einer 0,9%igen Lösung. Die Konzentration der so gebrauchten Flüssigkeit ist also relativ hoch. Es ist jedoch bekannt, daß diese Säure im menschlichen und tierischen Organismus in ziemlich hoher Konzentration vorkommt. Abgesehen von lokalen Entzündungen, bei welchen die Milchsäurekonzentration besonders hoch ist, kann die Milchsäuremenge im Organismus bei verschiedenen Stoffwechselstörungen und bei der Ermüdung auch hohe Werte erreichen. *Meyerhof* fand z. B. im Muskel des ermüdeten Frosches 0,41—0,46% Milchsäure; *Hill* bekam bei der Milchsäure-

bestimmung im Menschenblute nach schwerster Arbeit eine Steigerung des Milchsäuregehaltes von 20 auf 100 mg-% und *Eppinger* berechnete, daß bei 2 Patienten mit Herzfehlern, die sich sehr schwerer Arbeit unterzogen hatten, eine Milchsäureanhäufung von 0,09—0,134 g pro Kilogramm Muskel eingetreten war.

Zu einer n/10 Milchsäurelösung wurde krystallisiertes Lithiumcarbonat hinzugesetzt, so daß die Reaktion der entstandenen Lösungen die oben erwähnten p_H -Werte erreichte.

Prinzipiell sollte die Reaktion folgendermaßen stattfinden:



Bei den von uns gewählten p_H -Werten kann kein Carbonat als solches existieren, sondern nur ein Gemisch von Kohlensäure und Bicarbonationen. Wir können uns daher keine exakte Vorstellung der im Gelenke nach der Injektion sich abspielenden Vorgänge machen. Gestützt auf unsere experimentellen Ergebnisse und auf die Literaturangaben, die das Verhalten der von uns gebrauchten Stoffe gegenüber dem Organismus behandeln, sind wir aber zu folgenden Hypothesen gekommen.

In der von uns gebrauchten Flüssigkeit unterscheiden sich drei wichtige Ionengruppen: nämlich die Lithium-Milchsäure- und die Kohlensäure-Bicarbonationen. Wir müssen uns nun fragen, wie sich diese Ionen im Gelenk des lebenden Tieres verhalten oder anders gesagt, wie die eingebrachten Ionen vermutlich zu einer lebenden Membran in Beziehung stehen. Damit kommen wir zur Besprechung der Diffusionsmöglichkeit und der Permeationsgeschwindigkeit der angewandten Ionen durch die Synovialmembran des Gelenkes. Diese Ionendurchwanderung aus dem Gelenk ist gleichzeitig von einer gewissen Ionenverschiebung vom Organismus ins Gelenk begleitet. Daher kommt im behandelten Gelenk ein Überwiegen einer bestimmten Ionengruppe zustande, je nach den Permeationsverhältnissen der künstlich eingebrachten Substanzen. Dazu kann sich bei einer genügend großen Konzentration der in Frage kommenden Substanzen eine Verschiebung der aktuellen Reaktion des Gelenkes selbst bilden. Die Kohlensäure-Bicarbonationenengruppe wird vermutlich eine geringe Rolle spielen, da sie erstens in einer verhältnismäßig kleinen Menge im Gelenk vertreten ist und zweitens eine sehr hohe Diffusionsgeschwindigkeit durch die Membran besitzt. Es ist ferner bekannt, daß die organischen Säuren in den pflanzlichen und tierischen Zellen besser durchtreten als die schwer diffundierbaren anorganischen Säuren. *Brenner* konnte nachweisen, daß sogar Schwefelsäure in niedriger Konzentration auch in die intakte Zelle eindringen kann. Die schwach dissoziierten Säuren dringen rascher in die Zellen ein als die stark dissoziierten. Die Milchsäure gehört nach *Höber* zu den langsam eindringenden Säuren, weil sie anfänglich die Zelle plasmolysiert. Die Permeationsgeschwindigkeit des Lithiums ist auch genau bekannt: Das Lithium tritt langsamer ein als Natrium und Kalium, schneller als Magnesium und Calcium. Die Permeationswerte liegen demjenigen des Natriums

nahe, d. h. das Lithium dringt relativ rasch durch. Untersuchungen in vitro über Permeationsfähigkeit und -geschwindigkeit der beiden uns interessierenden Ionen haben unserer Ansicht nach keine maßgebende Bedeutung, da es unmöglich ist, die genauen Versuchsbedingungen, wie sie sich in den Gelenken abspielen, zu schaffen. Dagegen glauben wir, einen Entscheid dieser Frage im direkten Tierexperiment zu finden. Zu diesem Zwecke haben wir bei einem anaphylaktisch gemachten Kaninchen eine physiologische Lösung von Lithiumcarbonat mit demselben Verfahren in das Gelenk eingespritzt, wie bei den anderen Tieren. Unmittelbar nach der Injektion dieser stark alkalisch reagierenden Lösung zeigte das Tier eine lokale Schmerzhaftigkeit des Gelenks, die nach wenigen Stunden verschwand. Nach der erfolgten auslösenden Injektion von Pferdeserum zeigte dagegen das Tier keine Beeinträchtigung der Gelenkfunktion und wir konnten daneben keine Zeichen einer lokalen Entzündung feststellen. Eine Wiederholung dieses Versuches ergab jedenfalls ein negatives Resultat, so daß wir geneigt sind, eine Lithiumwirkung im Entstehungsvorgang der oben beschriebenen Gelenkentzündung auszuschließen.

Eine Lithiumwirkung wird auch widerlegt durch die Tatsache, daß die Gelenkentzündung am heftigsten auftrat als die gebrauchte Milchsäuremischung am sauersten war. Die Lactanionmenge überwiegt quantitativ die Lithiumionenmenge und gerade bei einer Milchsäuremischung von p_H 4,5 (bei welcher wir also die deutlichste reaktive Gelenkentzündung sahen) war die Lactanionmenge doppelt so groß wie diejenige des hinzugesetzten Lithiums.

Auf die Erörterung der vermuteten Einwirkung des Organismus auf die neu ins Gelenk hinzugesetzten Stoffe müssen wir leider verzichten. Wir kommen zur Vermutung, daß die Lithiumionen rascher als die Lactanionen aus dem Gelenk diffundiert sind und wir müssen daher unsere größte Aufmerksamkeit auf die Wirkung der Milchsäure richten.

In dieser Beziehung ist ferner noch hervorzuheben, daß die oben beschriebenen Gelenkreaktionen nicht die Folge einer Säureverätzung sind, sondern die Zusammenwirkung zweier wichtiger Faktoren, wie die allgemeine Anaphylaxie einerseits und die lokale Milchsäurewirkung andererseits. Die schon erwähnten Arbeiten von *Hähler* und *Brambilla* haben deutlich gezeigt, wie sich das Gelenk ziemlich indifferent gegen chemische Reizungen verhält. Wir haben trotzdem noch einige Experimente mit der Milchsäure ausgeführt. Experimentell hat sich gezeigt, daß die wiederholte Verabreichung von Milchsäuremischungen mit p_H 4,5, 5,5 und 6,5 in die Gelenke nichtanaphylaktischer Tiere niemals zu den erwähnten Gelenkveränderungen wie bei den anaphylaktischen Kaninchen geführt hat. Eine entsprechende Behandlung bei Tieren, die mit Pferdeserum vorbereitet waren, hat ebenfalls kein Zeichen einer auftretenden Entzündung gezeigt. Es hat einzig und allein das Eintreten der Anaphylaxie die Auslösung der lokalen Gelenkentzündung hervor-

gerufen. Diese Arthritis war makroskopisch das einzige, manifeste Zeichen der allgemeinen anaphylaktischen Reaktion des Tieres.

Ogleich die lokale Gelenkreaktion sich am schwersten zeigt, je saurer die Milchsäuremischung ist, so haben die mit Phosphatmischungen nach *Sörensen* behandelten Kontrollgelenke (in denen die Veränderungen verhältnismäßig sehr gering waren) gezeigt, daß der entzündungsauslösende Prozeß wahrscheinlich nicht so sehr auf der Wasserstoffionenkonzentration, d. h. auf der aktuellen Reaktion der Lösung beruht, sondern mehr auf der molaren Milchsäurekonzentration als solche oder vielleicht auf der Lactanionenkonzentration.

Für die Frage der biologischen Reaktion des tierischen Organismus unter dem Einfluß der Milchsäure scheint für uns von gewissem Interesse eine alte Arbeit von *Richardson* zu sein (1858) der bei intraperitonealer Verabreichung einer 10%igen Milchsäurelösung bei Kaninchen nach einer Latenzzeit von 4 Tagen eine deutliche Gelenkschwellung und später eine Endocarditis als Folge einer damit erzeugten rheumatischen Entzündung feststellen konnte. Diese Befunde wurden von *Möller* 2 Jahre später bestritten und *Reyher* kam nach einer Reihe von Tierversuchen zur Annahme, daß „die rheumatische Endocarditis ihren Grund in einer Anhäufung von Milchsäure im Blute habe“.

Was die Lokalisation der anaphylaktischen Prozesse im Gelenk anbetrifft, können wir, gestützt auf die Ergebnisse unserer Versuche, annehmen, daß die Einwirkung der Milchsäuremischung auf das Gelenk eine Fixation des im Körper kreisenden Antigens verursacht hat, und daß gerade die Milchsäure die wichtigste Rolle in diesem Vorgang spielte. Der Austritt des im Gefäßsystem vorhandenen Antigens steht notwendigerweise in enger Beziehung mit einer Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität für Eiweißkörper. Daher kommen wir zur Auffassung *Häblers* zurück, daß eine lokale Ansäuerung der Gelenke den Austritt von Eiweiß aus den Gefäßen und daher die Bildung eines Exsudats ermöglicht. Es fragt sich nur, ob die darauffolgende Durchlässigkeitserhöhung der Synovialgefäße auf die Ansäuerung oder auf eine spezifische Lactatwirkung zu beziehen ist. Es ist nämlich bekannt, daß die Gefäßweite streng vom p_H -Wert der im Gefäßsystem kreisenden Flüssigkeit abhängig ist. *Atzler* und *Lehmann* geben an, daß die Gefäße ihre maximale Erweiterung bei einem p_H zwischen 5 und 7 erreichen. In einem sauer reagierenden Milieu entsteht also eine Gefäßerweiterung. *Fleisch* konnte ferner nachweisen, daß die Lactanionen keinen spezifischen Einfluß auf die Gefäßweite ausüben. Im allgemeinen ist eine Durchlässigkeitserhöhung der Capillaren mit einer Erweiterung derselben verknüpft, jedoch wurde von *Landis* gezeigt, daß kein zwangsläufiges Verhältnis zwischen Capillarerweiterung und Durchlässigkeitserhöhung vorhanden sein muß. Die Frage der Lactanionen und Permeabilität ist bis heute noch nicht genügend berücksichtigt worden. Man kann vielmehr eine engere Beziehung zwischen der Säure- und Lactanionwirkung der gebrauchten Lösung mit der

Permeabilitätsfrage annehmen. *Galleotti* und *Agazzotti* haben gezeigt, daß in der Höhe von über 4000 m ein deutlicher Anstieg der Milchsäurewerte, auch in der Ruhe, vorhanden ist. Diese Tatsache erklärt die Begünstigung der Ödemereitschaft in der Höhe. Diesen Vorgang konnten wir auch an der Haut der Extremitäten feststellen (*Vannotti*). In der Muskelphysiologie ist bekannt, daß wiederholte Muskelkontraktion mit mangelhafter Erholungsphase zu Anhäufung von Milchsäure und daher zu einer Ansäuerung der Gewebe führt. Das Zusammenspielen dieser beiden Elemente bedingt also eine Durchlässigkeitserhöhung der Muskulatur und der Blutcapillaren und führt zur Bildung eines Gewebsödems.

Wir sind deshalb immer mehr geneigt, anzunehmen, daß die Rolle der Milchsäure im Antigen-Fixationsvorgang im Gelenk überhandnimmt, sei es als spezifische Lactanionwirkung oder in Form der allgemeinen Säurewirkung. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß dort, wo ein starker molarer Milchsäureüberschuß vorhanden ist, die stärkeren und deutlicheren Entzündungserscheinungen in den Gelenken auftreten. Das lokale Puffervermögen der Gewebe und die anderen Abwehrmaßnahmen des Organismus werden dadurch beseitigt und aufgehoben.

In pathologisch-anatomischer Hinsicht haben unsere Versuche gezeigt, daß zwischen den akuten und den chronisch-deformierenden Formen der experimentellerzeugten anaphylaktischen Arthritis nur der Intensitätsgrad der ursprünglich lokalen Entzündung und der zeitliche Faktor bestehen, da der Entstehungsvorgang immer der gleiche bleibt. Die schubweise Verabreichung von neuen Mengen von Antigen führt zu einem streng lokalen Rezidivieren der pathologischen Prozesse in den Gelenken und zur darauffolgenden kompensatorischen Regeneration der zugrunde gegangenen Gewebe. Diese Vorgänge führen allmählich zur Bildung einer deformierenden Arthritis.

Mit dem gleichen Entstehungsmechanismus bilden sich also die verschiedensten Formen von Gelenkentzündung: akute eitrig-phlegmonöse, subakute und chronisch deformierende Arthritiden.

Je nach dem biologischen Wirkungsgrad der für die Gelenke gebrauchten Milchsäuremischungen konnten wir gewissermaßen eine Dosierung der Intensität der lokalen anaphylaktischen Entzündung erzielen.

Wir haben im Gegensatz zu den erwähnten Arbeiten über experimentell erzeugte Arthritis keine schwere lokale Schädigung an den Gelenken hervorgerufen, sondern nur eine Veränderung der normalen Gewebefunktion erzeugt, die zur Begünstigung einer sekundär hinzugetretenen Eiweißanaphylaxie und vermutlich zu einer Abschwächung der normalen geweblichen Abwehrmaßnahmen geführt hat. Die regenerative Phase der Gelenkentzündung wurde beim wiederholten Aufflackern der anaphylaktischen Entzündung immer neu stimuliert und gefördert und hat zur Bildung der deformierenden Arthritis geführt, wobei oft die ursprüngliche phlogistische Natur des Prozesses nicht mehr zu sehen war.

Zusammenfassung.

Unsere experimentellen Untersuchungen bezweckten die lokale Fixierung eines im Blute des Versuchstieres kreisenden Antigens in den Gelenken und damit die Entstehung einer lokalen allergischen Entzündung im Sinne des *Arthusschen* Phänomens. Die Fixierung des Antigens wurde mit wiederholten Injektionen von einer Milchsäure-Lithiumcarbonatmischung hervorgerufen. Die biologischen Gelenkveränderungen waren von der aktuellen Reaktion dieser Mischung abhängig, und zwar je saurer die Mischung war, desto heftiger und tiefgreifender war der Lokalprozeß.

Die gebrauchten Lösungen haben an sich bei nicht anaphylaktischen Tieren nie die erwähnten Veränderungen hervorgerufen. Die beobachtete Arthritis ist also das Produkt zweier verschiedener Prozesse, die ineinander übergehen: 1. die lokale Wirkung der Milchsäuremischung; 2. der anaphylaktische Zustand, in dem das Tier sich befindet.

Die lokale Milchsäurewirkung führt also zur Fixierung des zweiten Prozesses im Gelenke. Je nach dem Wirkungsgrad der gebrauchten Mischung kann man gewissermaßen die Intensität der fixierten anaphylaktischen Entzündung dosieren. Diese Möglichkeit führt zu einer gewissen Abstufung der lokalen Entzündung und daher zu einer Mannigfaltigkeit der Ergebnisse in morphologischer Hinsicht.

Wie die Antigenfixation geschieht, ist uns noch unbekannt. Vermutlich tritt durch die Wirkung der angewandten Milchsäuremischung eine Änderung der membranogenen Permeabilität in den Geweben der Gelenke auf, so daß die Blutcapillaren plötzlich für die Eiweißkörper des Blutes und daher auch für das kreisende Antigen durchlässig werden.

Die Antigenfixation ist wahrscheinlich nicht unbedingt von der Wasserstoffionenkonzentration der gebrauchten Mischungen abhängig. Es wäre also unseren Resultaten nach die Fixation des Antigens im Gelenke nicht von der aktuellen Reaktion der gebrauchten Lösung, sondern mehr von der molaren Konzentration der Milchsäure oder anders gesagt, der Lactanionen abzuleiten.

Schrifttum.

Aggazzotti: Arch. di Sci. biol. 5, 1 (1923). — *Atzler* u. *Lehmann*: Reaktionen der Gefäße auf direkte Reize. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von *Bethe-Bergmann*, Bd. 7, Teil 2, S. 969. — *Auer*: J. of exper. Med. 32, 427 (1920). — *Axhausen*: Kritisches und Experimentelles zur Genese der Arthritis deformans. Arch. klin. Chir. 94, 331 (1911). — Über einfache aseptische Knochen- und Knorpelnekrose. Arch. klin. Chir. 99, 519 (1912). — Die Bedeutung der aseptischen Knochennekrose und ihre Bedeutung für die Knochen- und Gelenkchirurgie. Z. orthop. Chir. Beilage zu 47, 37 (1926). — *Axhausen* u. *Frosch*: Über die Wirkung antiseptischer Gelenkinjektionen. Arch. klin. Chir. 119, 774 (1922). — *Brambilla, S.*: Reazione dei tessuti articolari a variazione sperimentale della reazione attuale. Diss. med. Mailand 1932. — *Brenner*: Zit. nach *Gellhorn*. — *Burckhardt, H.*: Arthritis

deformans und chronische Gelenkkrankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932. — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Gelenkfunktion zur Arthritis deformans. Arch. klin. Ther. **132**, H. 4. — Über Kälteschäden an den Knochen und Gelenken. Zbl. Chir. **1930**, Nr 30. — *Chini, V.*: Ricerche sperimentali sulle artriti. Rapporti tra acido urico e artriti allergiche. Atti Soc. medico-chir. Padova **1930**. — Rapporti tra acido urico e permeabilità di membrana. Boll. Soc. Biol. sper. Milano **1930**. — La patologia sperimentale dell'artrite deformante. Rass. clinico-scientifica **1932**. — Über die lokale Einwirkung der Harnsäure auf die Gewebe. Krkh.forsch. **8**, 301 (1930). — *Eppinger, H., F. Kisch* u. *H. Schwarz*: Das Versagen des Kreislaufes. Berlin: Julius Springer 1927. — *Fischer, Timbrell*: Erzeugung von akuter und chronischer Arthritis durch Radium. Brit. med. J. **1927**, 319. — *Fleisch, A.*: Die Wasserstoffionenkonzentration als peripheres regulatorisches Agens der Blutversorgung. Z. allg. Physiol. **19**, 269 (1921). — *Friedberger*: Über aseptisch erzeugte Gelenkschwellungen beim Kaninchen. Berl. klin. Wschr. **1913**, 88. — *Galeotti*: Arch. ital. biol. **41**, 80 (1904). — *Gellhorn, E.*: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — *Häbler, C.*: Die Frage der aktuellen Reaktion und der Technik ihrer Messung und zur Frage der Säurewirkung als Ursache der Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. **209** (1928). — Arch. klin. Chir. **156**, 20 (1930). — *Heintz*: Liebigs Ann. **157**, 320 (1871). — *Hill*: Zit. nach *Schenk*. — *Höber, R.*: Physiologische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1926. — *Key*: Regeneration der Synovialis des Kniegelenkes bei Kaninchen bei Synovektomie. J. Bone Surg. **1925**, 793. — *Klinge, F.*: Experimentelle Arthritis. Beitr. path. Anat. **81**. — Experimentelle Arthritis. Verh. dtsh. path. Ges. **1929**, 1. — Rheumatismus. Klin. Wschr. **1930**, H. 13, 586. — Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gewebe. Beitr. path. Anat. **83**, 186 (1930). — *Klinge, F.* u. *G. Fricke*: Experimentelle Untersuchungen über anaphylaktische Entzündung der Gelenke. Krkh.forsch. **9**, 81 (1932). — *Kroh, F.*: Experimentelle Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. **99**, 425 (1909). — *Landis*: Zit. nach *Gellhorn*. — *Manteuffel, F. v.*: Über experimentelle Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. **124**, 321 (1913). — *Meyerhofer*: Zit. nach *Schenk*. — *Möller*: Die Milchsäuretheorie des Rheumatismus und *Richardsons* Experimente. Königsberger med. Jg. **2**, 277 (1860). — *Pommer*: Über die mikroskopischen Kennzeichen und die Entstehungsbedingungen der Arthritis deformans. Virchows Arch. **263**, 434. — *Reyher*: Zur Frage von der Erzeugung von Endokarditis durch Milchsäureinjektion. Virchows Arch. **21**, 85 (1861). — *Richardson*: The cause of the coagulation of the Blood. London 1858. — *Rondoni, P.*: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht und der Gelenkerkrankungen. Krkh.forsch. **9**, 211 (1932). — Verh. dtsh. path. Ges. **25** (1930). — L'acido urico come co-fattore dell'infiammazione. R. Istituto lomb. di scienze e lettere **65**, H. 11/15. — L'azione dei prodotti metabolici semplici sulla infezione tubercolare. R. Istituto lomb. di scienze e lettere **65** (1932). — *Rösle, R.*: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 20/21. — *Schenk, P.*: Die Ermüdung gesunder und kranker Menschen. Jena: Gustav Fischer 1930. — *Schmidt, A.*: Experimentelle Gelenkfrakturen. Bruns' Beitr. **132**, 129 (1924). — Experimentelles zur Frage der Arthritis deformans. Bruns' Beitr. **132**, 538 (1924). — *Seeliger, B.*: Beitrag zur pathologischen Physiologie der Gelenke im Hinblick auf die Arthritis deformans. Dtsch. Z. Chir. **198** (1926). — *Stettner, E.*: Über Polyarthritis acuta im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 261. — *Vannotti, A.*: Die Wirkung des Höhenklimas auf die Hautcapillaren des Menschen. Klin. Wschr. **1931**, Nr 6. — Die lokale Wirkung der Milchsäure auf die Gelenke anaphylaktischer Kaninchen. Wiesbadener Kongreß 1933. — *Weintraud, W.*: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wschr. **1913**, 1380.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz
[Vorstand: Prof. H. Beitzke].)

Ein Fall von Invagination des Ductus choledochus ins Duodenum.

Von
Henny Wisch.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. Oktober 1933.)

Der nachstehende Fall verdient wegen seiner Einzigartigkeit eine kurze Beschreibung.

Auszug aus der Krankengeschichte. 52jährige Frau, aufgenommen am 24. 8. 33. Hat 6 normale Partus, 1 Abortus gehabt. Im Oktober 1932 traten Herzbeschwerden und starke Gelbsucht auf; dabei starker Juckreiz, Schmerzen in der rechten Bauch- und Lendengegend, jedoch in erträglichem Maße. Keine Koliken. Seit etwa 2 Wochen beobachtet die Kranke kleine blaue Flecken an den Oberschenkeln, die jetzt am ganzen Körper auftreten. Sie hat 20 kg abgenommen, klagt über Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, sowie über starken Durst.

Status praesens. Schlechter Allgemeinzustand. Kein Panniculus adiposus. Haut stark ikterisch, zeigt kleine Blutungen und vielfache Kratzwunden, besonders an den Beinen. Starkes Hämatom an einer Injektionsstelle am rechten Ellbogen. Herz etwas nach rechts verbreitert, Töne über den Ostien unrein. Blutungszeit 6—6,5 Min., Gerinnungszeit 13,5—15 Min. Stuhl gefärbt.

Verlauf. Wiederholtes Nasenbluten, das durch Calciuminjektionen nur vorübergehend zu stillen ist. Zuletzt blutiger Stuhl und Harn. Exitus unter zunehmender Benommenheit am 8. 9. 33.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Sektions-Nr. 1215/1933, Obduzent Wisch). Leber 25 : 17 : 8 cm, derb und stumpfrandig. Oberfläche glatt, glänzend, braungrün, Lappchenzeichnung deutlich. Gallenblase schlaff, enthält etwa 30 ccm zähe dunkelgrüne Flüssigkeit; Schleimhaut dunkelgrün, mit feinen schwefelgelben Tupfen. Bei Druck auf die Gallenwege entleert sich aus der Papille ein Tropfen dunkelgrüner Galle. Der Ductus choledochus wölbt sich unter der Duodenalschleimhaut als ein etwa bleistiftdicker Strang vor. Die Papille selbst erscheint in die Länge gezogen, stülpt sich etwa 1 cm weit ins Duodenum hinein vor und ist etwas verdickt, wobei sie sich weich anfühlt. Choledochus leicht aufschneidbar, enthält reichlich dunkelgrüne Galle.

Im übrigen ergab die Sektion: Starker allgemeiner Ikterus. Punktförmige Blutungen am Endo-, Peri- und Myokard, in die serösen und Schleimhäute und in die äußere Haut. Mäßige chronische Milzschwellung. Operativer Defekt des Corpus uteri. Paroophorocyste rechts.

Die Frau war also ganz augenscheinlich an Cholämie zugrunde gegangen. Die Leber selbst bot makroskopisch außer dem schweren Ikterus keine sichtbare Veränderung dar. Es bestand also offensichtlich ein Hindernis für den Gallenabfluß an der Papille, dessen Natur nicht ohne weiteres klar war. Gegen einen Krebs sprach die weiche Konsistenz

der vorgewölbten Papille. Es wurde daher das untere Stück des Choledochus mitsamt dem angrenzenden Teil des Duodenums und des Pankreaskopfes herausgenommen und gehärtet. Dann wurde ein Längsschnitt durch die Mitte des eröffneten Choledochus, die Papille und die Duodenalwand gelegt. Nach Einbettung wurden Schnitte angefertigt. Dieselben ergaben folgendes:

Die Papille ist 7 mm weit ins Duodenum vorgestülpt (Abb. 1). Da das Präparat durch die Formalinhärtung geschrumpft ist, so dürfte die Vorwölbung am frischen Präparat nahezu 1 cm betragen haben. Die Papille findet sich auf der Kuppe der

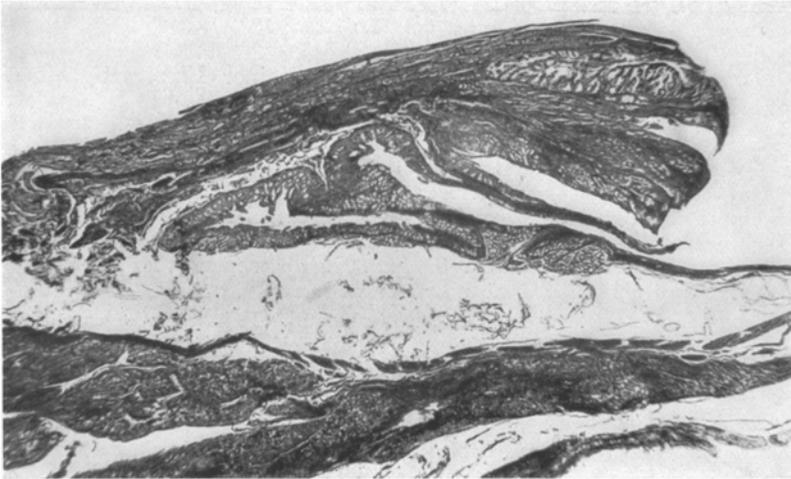


Abb. 1. Die Papille (a) ist ins Duodenum vorgestülpt, ihr Sphincter ist gedehnt und verdünnt. An ihrer Unterseite die Fortsetzung der Duodenalschleimhaut (b) mit zwei Kerkringschen Falten. Submucosa (c) des Duodenums stark gelockert, die Muscularis propria (d) ist am Pankreas (e) haftengeblieben. Lupenvergrößerung.

Vorstülpung. An ihrer Unterseite ist umgeschlagene Duodenalschleimhaut mit 2 Kerkringschen Falten. An der Spitze der Papille außerdem eine 2—3 mm tiefe Einbuchtung, von faltigen Drüsenbildungen ausgekleidet. Die Schleimhaut des Choledochus ist stark ausgezogen, ihre Falten fast ganz ausgeglichen. Die Muskulatur der Papille ist verhältnismäßig schwach. Die Submucosa des Duodenums und die bindegewebige Verbindung zwischen Choledochus und Pankreas sind stark gelockert. Den Gegensatz zu den normalen Verhältnissen beleuchtet Abb. 2.

Es handelt sich also um eine *Invagination* des Choledochus ins Duodenum hinein. Diese Invagination mit der notwendig daraus resultierenden Verengung muß mangels anderweitiger Veränderungen — an der Leber fand sich auch mikroskopisch nichts weiter als ein schwerer Stauungsikterus mit sog. Gallenthromben — als die alleinige Ursache für die schwere Gallenstauung angesehen werden. Die Gallenstauung war keine ganz vollständige, da der Kot sowohl zu Lebzeiten wie in der Leiche gefärbt war, und die Gallenblase sich in der Leiche schlaff

anfühlte. Es konnte also wenigstens zeitweise immer noch Galle in den Darm eintreten. Immerhin war die Gallensperre doch so erheblich, daß sie zur tödlichen Cholämie führte. Die Krankengeschichte lehrt, daß es sich nicht etwa um eine angeborene Veränderung handeln kann; vielmehr trat der Ikterus 10 Monate vor dem Tode ganz unvermittelt und plötzlich auf. Zu dieser Zeit muß also die Invagination entstanden sein.

Die Art und Weise, wie sie zustande kommen konnte, ist freilich recht wenig klar. Der untere Teil des Choledochus liegt gewöhnlich in einer Rinne des Pankreas oder ist sogar allseitig von Pankreasgewebe umschlossen und an ihm so gut befestigt, daß er als völlig unbeweglich



Abb. 2. Normale Papille mit Duodenum und Pankreas bei derselben Vergrößerung zum Vergleich. Bezeichnungen wie bei Abb. 1.

angesehen werden muß. Seine Muskulatur verbindet sich stellenweise mit der des Duodenums, von der sie im allgemeinen durch Bindegewebe getrennt ist (*Helly*). Ausschlaggebend ist daher die Befestigung an und im Pankreas. Das zeigt auch ein kürzlich im hiesigen Institut sezierter Fall, in dem der Choledochus in ein muskelloses Divertikel des Duodenums einmündete; hier saß die Papille ebenso fest wie gewöhnlich. Im vorliegenden Falle war es augenscheinlich zu einer weitgehenden Lockerung nicht nur zwischen Choledochus und Pankreas, sondern auch in der Submucosa des die Papille umgebenden Duodenalteils gekommen; denn die Muscularis propria des Duodenums war, wie Abb. 1 zeigt, am Pankreas haften geblieben, und nur die Duodenalschleimhaut samt der mit dem Sphincter verbundenen Muscularis mucosae hatte sich mit vorgestülpt. Die Ursache für diese Lockerung ist weder aus dem anatomischen Befund, noch aus der Krankengeschichte zu entnehmen. Angeboren kann die Lockerung nicht gewesen sein, sonst hätte die Einstülpung schon viel früher und auch wahrscheinlich ganz allmählich

eintreten müssen. Aus der Krankengeschichte ist aber zu schließen, daß sie ziemlich plötzlich, und zwar erst im 52. Lebensjahr sich entwickelt hat. Was den Zug an der Papille ausgeübt hat, der zur Einstülpung ins Duodenum führte, ist ebenfalls nicht klar. Gallensteine waren nicht vorhanden.

Im Schrifttum, insbesondere in den Monographien von *Hanser* und von *Kehr*, war nichts von einer Invagination der Papilla Vateri zu finden. Daß diese Veränderung jedoch von praktischer Bedeutung sein und sogar zum Tode führen kann, lehrt der vorstehende Fall, der vielleicht auch für die Chirurgen nicht ohne Interesse ist. Leider wurde verabsäumt, auf das Verhalten des Ductus pancreaticus zu achten. Die divertikelartige Einbuchtung an der Spitze der Papille (Abb. 1) stellt wahrscheinlich seine Mündung dar. Auch er dürfte durch den Prolaps in die Länge gezogen sein. Ob damit eine Stauung des Pankreassekretes verbunden war, ist leider nicht festgestellt worden.

Schrifttum.

Hanser: Gallenblase und Gallenwege. In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5/II. 1929. — *Helly*: Die Schließmuskulatur an der Mündung des Gallen- und der Pankreasgänge. Arch. mikrosk. Anat. 54, 614 (1899). — *Kehr*: Chirurgie der Gallenwege. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 8. Stuttgart 1913.

(Aus dem I. Pathologisch-anatomischen Institut der Kgl. ung. Pázmány Péter-Universität [Vorstand: Prof. *Koloman Buday*] und der Prosektur des hauptstädtischen St. Stephan-Spitals [Vorstand: Dozent *Edmund von Zalka*] in Budapest.)

Histologische Untersuchungen der Pfortaderwurzeln bei Lebercirrhose.

Von

Dr. Johann Weeber.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. November 1933.)

In der Literatur finden wir wenig Angaben über diesbezügliche Fragen. Es erscheint ohne weiteres klar, daß bei den schweren Zirkulationsstörungen, welche Lebercirrhosen im Gebiet der Pfortader verursachen, es auch in den Wurzeln der Pfortader zu Veränderungen kommen kann. Wenn wir noch die verbreitete Ansicht anführen, daß die Lebercirrhose durch aus dem Darm resorbierte Toxine erzeugt wird, diese ihren Weg aber teilweise durch die Venen finden, erscheint es wirklich lohnend, sich mit dieser Frage zu befassen.

Maekawa veröffentlichte im Jahre 1927 eine Abhandlung, in welcher er sich mit dieser Frage befaßt, mit besonderem Hinblick auf die Entstehung der Bauchwassersucht. Da uns seine Arbeit erst nach Abschluß unserer Untersuchungen zugänglich war, betrachten wir unsere Abhandlung als ganz unabhängig von *Maekawas* entstanden.

Unsere Untersuchungen stellten wir an 26 Fällen von Lebercirrhose an. Unter ihnen waren 23 *Laennecsche* und 3 *Hanotsche*. Die *Laennecschen* teilten sich in 5 hypertrophische (Lebergewicht über 1500 g) 17 atrophische (unter 1500 g) und 1, welche typische *Laennecsche* Form hatte, wobei das Blutserum aber stark positive Wa.R. gab und auch sonst Anzeichen einer manifesten Syphilis vorhanden waren.

Die Fälle teilten wir, nach den Erscheinungen der Stauung im Pfortadergebiet, in 4 Gruppen. In die 1. Gruppe kamen 3, bei denen kein Ascites, wohl aber eine ausgeprägte Varicosität der Venen des unteren Speiseröhrenabschnittes zu finden waren. In 2 Fällen trat der Tod durch Verblutung eines geplatzten Varix ein. In die 2. Gruppe kamen 10 mit Ascites und Varicenbildung. Unter ihnen wieder 1 Todesfall durch Varixruptur. In die 3. Gruppe kamen 7, bei welchen nur Ascites zu finden war und in die 4. Gruppe endlich 6, welche mit bloßem Auge überhaupt keine Stauungserscheinungen wahrnehmen ließen. Von den 3 *Hanotschen* Cirrhosen verteilten sich 1 in die 3. und 2 in die 4. Gruppe und hatten alle ein Lebergewicht von über 3000 g.

Um ein Vergleichsmaterial zu haben, nahmen wir 10 Fälle von schwerer kardialer Zirkulationsstörung, bei welchen sich Bauchwassersucht vorfand und 10 Fälle, wo der Sektionsbefund normale Leber- und Herzverhältnisse ergab.

Wir untersuchten in jedem Fall das Darmgekröse, das große Netz und (2 Fälle ausgenommen) die Wand der Pfortader. Bei Lebercirrhose

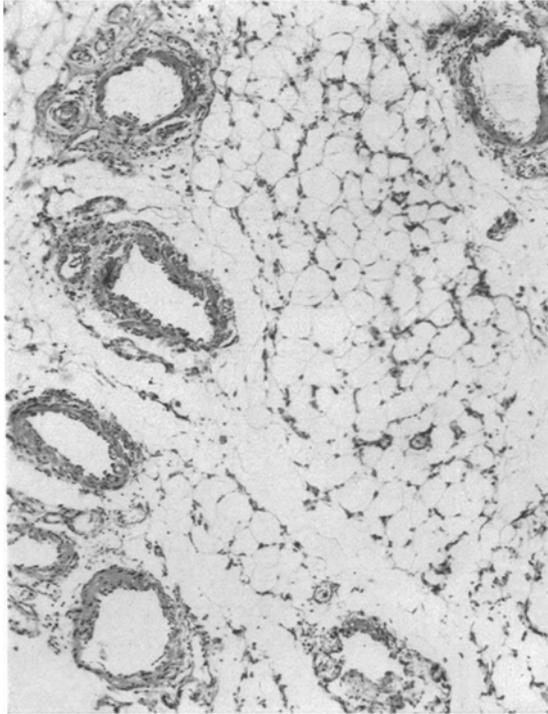


Abb. 1. Kardiale Cirrhose mit Ascites. Eine Gruppe von Venen mit starker Verdickung der Wände.

untersuchten wir noch das Ligamentum teres, falciforme und coronarium hepatis, die Gallenblase, den gemeinsamen Gallengang, Magen, Zwölffinger-, Dünn- und Dickdarm. In der überwiegenden Mehrzahl der Cirrhosen zogen wir noch die Wand der unteren Hohlvene, das Peritoneum parietale in der Nabelgegend, sowie Lymphknoten vom Gebiet der Pfortader und aus verschiedenen Gebieten in die Untersuchungen in Betracht, womit wir auch eine Art von Gegensatz zum Gebiet der Pfortader haben wollten. Das Material wurde nach Formolfixierung in Paraffin eingebettet, die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* und auf elastische Fasern nach *Weigerts* Angaben gefärbt.

Im Laufe der Untersuchungen zeigte sich dann, daß die schwersten und hervorspringendsten Veränderungen im Darmgekröse und großen Netz zu finden sind. Dies bewog uns, nur über die Ergebnisse in diesen zwei Gebieten zu berichten und die übrigen nur zu erwähnen.

Die kleinen Mesenterialvenenäste zeigen bei Lebercirrhose und auch bei schwerer kardialer Zirkulationsstörung eine der normalen überlegene Wanddicke. Die Verdickung betrifft hauptsächlich die Muskelschicht. Die Zellen der glatten Muskulatur sind vergrößert und scheinen auch zahlenmäßig vermehrt zu sein. Die kleinsten Venen zeigen eine gut ausgeprägte Media und meist findet sich auch eine mehr-minder gut sichtbare Lamina elastica interna, welche jedoch bei kleinen Venen nicht ausgebildet zu sein pflegt, ja gänzlich fehlt. Die elastischen Fasern zeigen aber meist ein Bild, welches uns darauf schließen läßt, daß sie durch maßlose Überdehnung zerrissen sind, da die einzelnen Ringsysteme wie gesprengt aussehen. Sie liegen nicht immer parallel mit der Gefäßöffnung, sondern sind an ihrem Ende eingerollt und ausgefranst.

Um die Verdickung der Venenwand noch genauer zu beweisen, nahmen wir mit Hilfe eines Meßokulars Messungen vor, und zwar zuerst auch an mit Messungen kontrollierten Venen, später mit freiem Auge gewählten, beiläufig gleich große runde Lichtungen aufweisenden Venen. An jedem Mesenterium und Omentum majus-Präparat stellten wir an wenigstens 10 Venen die Wanddicke fest und nahmen dann den Mittelwert der so gewonnenen Zahlen. In den einzelnen Gruppen stellten wir wieder die Mittelzahl fest und so stellten wir folgende Tabelle zusammen.

Tabelle 1. Maximal-, Minimal- und Durchschnittswerte der Venenwanddicke an ungefähr gleich großen Gefäßen gemessen.

Cirrhosen- gruppe Nr.	Besondere Merkmale der Gruppe	Zahl der Fälle	Darmgekröse			Großes Netz		
			Max.	Min.	Durch- schnitt	Max.	Min.	Durch- schnitt
			μ	μ	μ	μ	μ	μ
1	Varicosität der Speiseröhre	3	42,2	16,0	27,53	26,8	9,2	19,73
2	Ascites und Varicosität der Speiseröhre	10	44,0	12,0	23,66	24,2	5,6	13,75
3	Nur Ascites	7	22,8	11,6	19,34	26,8	6,0	11,94
4	Ohne Befund von Leberstauung	6	25,2	11,2	16,96	18,0	5,6	12,28
Kontroll- fälle	Normal	10	16,8	6,4	11,36	8,4	6,0	7,2
	Kardiale Stauung mit Ascites	10	27,0	11,6	20,32	16,0	10,0	12,8

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die Vertreter der 1. Gruppe (ohne Ascites) die größten Werte aufweisen, während jene der übrigen, eine relativ kleinere Venenwanddicke aufweisen. Die Differenz zwischen den einzelnen Gruppen beträgt 3—4 μ , der Normalwert konnte mit

11,39 μ festgestellt werden, welcher also bei der 1. Gruppe das $2\frac{1}{2}$ -fache ist. Ob nun die extreme Verdickung der 1. Gruppe bloß als Zufall zu betrachten ist, da sie ein Glied mit dem Höchstwert von 42,2 μ im Darmgekröse und 26,8 μ im großen Netz aufweist und gering an Zahl ist, oder in ihr wirklich eine Kompensationserscheinung zu sehen ist, durch welche die Entstehung einer Bauchwassersucht hintangehalten wurde, läßt sich bei der Betrachtung der Werte der übrigen Gruppen entscheiden. Wir sehen nämlich, daß die 2. Gruppe immer noch den 2fachen Wert der normalen Kontrollfälle zeigt, über 20 μ steht. Die Durchschnittsmenge des Ascites betrug 2,9 Liter, daß Lebergewicht 1198 g, welches bei der 1. Gruppe 1170 g war. Es ist somit kein namhafter Unterschied im Gewicht. In der 3. Gruppe sehen wir das Lebergewicht auf 1436 g, die Ascitesmenge auf 6,1 Liter steigen. Die 4. Gruppe weist ein Lebergewicht von 1953 g auf. Da aber in den letzten 2 Gruppen auch *Hanotsche* Cirrhosen vorkommen, welche den Durchschnittswert bedeutend erhöhen, während in den 2 ersten Gruppen nur *Laennecsche* Cirrhosen sich vorfinden, so wollen wir auch die Werte ohne die *Hanotschen* Cirrhosen anführen. Das Lebergewicht beträgt dann für die 3. Gruppe 1059 g, für die 4. Gruppe 1380 g, während die Durchschnittsmenge des Ascites in der 3. Gruppe auf 6,3 Liter ansteigt.

Man könnte also sagen, daß in der Varixbildung in der Speiseröhre fast ein Kriterium der Kompensationsmöglichkeit der Pfortaderwurzeln liegt. Besteht diese, so bedeutet sie eine kompensatorische Verdickungsmöglichkeit der Pfortaderwurzeln, wodurch der Entstehung einer Ascites Einhalt geboten wird, insofern die Zirkulationsstörung nicht übermäßig ist. Wenn aber die Verdickung der Venenwand nicht genügend ist, steigt die Menge der Flüssigkeit in der Bauchhöhle an.

Der Wert der Venenwanddicke in kardialen Zirkulationsstörungen liegt zwischen dem der 2. und 3. Gruppe. Eine Varicosität der Speiseröhre wurde nicht gefunden, die Stauung ist aber eine universale, alle Rückflußkanäle stehen unter erhöhtem Druck, die Flüssigkeitsansammlung könnte also nur mit übermäßiger Verdickung der Venenwände erfolgreich bekämpft werden. Da, wie wir gesehen haben, die Intima, wie die Muskelschicht vieler verdickter Venen wie gesprengt erschienen, könnte man annehmen, daß die Venen dem erhöhten Druck eine Zeitlang erfolgreich widerstanden haben, dieser sich aber stetig erhöhte und die Venenwände trotz der Verdickung sprengte.

Nun kommen wir zur Besprechung der 4. Gruppe. Diese weist, wie erwähnt, 4 *Laennecsche* und 2 *Hanotsche* Cirrhosen auf, zeigt aber keine Zeichen von Stauung. Die Venenwanddicke des Mesenteriums beträgt 16,96 μ , liegt also zwischen den Werten der 3. Gruppe und dem normalen Wert. Das Lebergewicht (ohne *Hanotsche* Cirrhosen) grenzt an das Normale. Hier scheint also eine mäßige Verdickung der Venenwände die wenig erschwerte Zirkulation überwinden zu können.

Wenden wir uns nun den Zahlen des großen Netzes zu, so sehen wir hier eine analoge Erscheinung wie beim Darmgekröse. Die 1. Gruppe weist auch hier den größten Wert auf und dieser sinkt dann stufenweise, nur weist er zwischen der 3. und 4. Gruppe eine unbedeutende Steigerung von $0,34 \mu$ auf. Die Gruppe der kardialen Zirkulationsstörungen kommt wieder zwischen die 2. und 3. Gruppe.

Maekawa findet zwar auch eine Verdickung der Media, schreibt dies aber mehr einer interstitiellen Gewebswucherung als einer wahren Hyperplasie der Muskelfasern zu. Wir finden das nicht und betrachten es gerade als eine wirkliche Hyperplasie und Hypertrophie der Muskelschicht, was auch der verhältnismäßig große Kernreichtum zu bekräftigen scheint. Entzündliche Veränderungen, sowie degenerative, fanden wir in keinem Fall. Auch waren keine Kalkablagerungen zu finden, so daß wir von einer Phlebosklerose nicht sprechen wollen, wie *Maekawa*.

Das wäre der Befund, welcher nicht bei einzelnen Cirrhoseformen, sondern bei Stauungen im allgemeinen festzustellen ist. Daß aber die verschiedenen Gruppen der Cirrhose verschieden schwere Verdickungen der Venenwandung hervorbringen können, zeigt die oben stehende Tabelle. Wir können somit annehmen, daß es trotz einer typischen *Laennecschen* Cirrhose zu keinen schwereren Zirkulationsstörungen im Pfortadergebiet kommen muß, wie z. B. bei kardialen Stauungen, ja diese die vorigen sogar überbieten können. Wir werden später noch darauf zu sprechen kommen.

Die zweite Beobachtung, welche wir machen konnten, ist schon von *Maekawa* erwähnt. Er fand an der Intima der Venen, der Arterien und der Lymphgefäße Verdickungen, welche besonders bei den ersteren und letzteren einen solchen Grad annehmen, daß sie das Gefäßlumen verschlossen, andererseits aber nur hügelartige Vorsprünge verursachten und die Gefäßlichtung verengten.

Diese Beobachtung können wir teilweise bestätigen, doch fanden wir solche Intimaverdickungen nur in Venen. Die Arterien zeigten nie besondere und die Lymphgefäße gar keine Veränderung. Die Intimaverdickung der Venen war hingegen sehr charakteristisch. Wir fanden, ähnlich wie *Maekawa* die Intima in hügelartigen Vorsprüngen verdickt, wobei das neu gebildete Intimagewebe vollkommen dem normalen Bild glich. Es färbte sich nach *van Gieson* hellrosenrot, mit einigen gelblichen Fasern, war ziemlich kernreich, ohne Zeichen von Degeneration und wies meist gut sichtbare, dünne, mit der Oberfläche der Lichtung parallel verlaufende elastische Fasern auf, welche oft ein dichtes Fasernetz bildeten. Die Lichtung der Venen war durch sie verengt, aber die Wand zeigte an ihrer Stelle eine Ausbuchtung, wie sie *Maekawa* beschrieb.

Einen anderen Typus zeigen wieder in der Intima, der Längsrichtung der Venenlichtung entsprechend verlaufende leistenartige Verdickungen der Intima, welche im Querschnitt der Lichtung eine sternförmige

Gestalt verleihen. Sie sehen aus, als wäre die Intima mit zahlreichen, in die Gefäßlichtung ragenden Zotten, Papillen versehen. Die Färbbarkeit ist wie bei den hügelartigen Verdickungen. Sehr schön sind die elastischen Fasern, welche auch hier immer parallel mit der Oberfläche der Leisten verlaufen. Solche Venen sind sehr verengt und zeigen auch keinerlei Ausbuchtung der Gefäßwand.

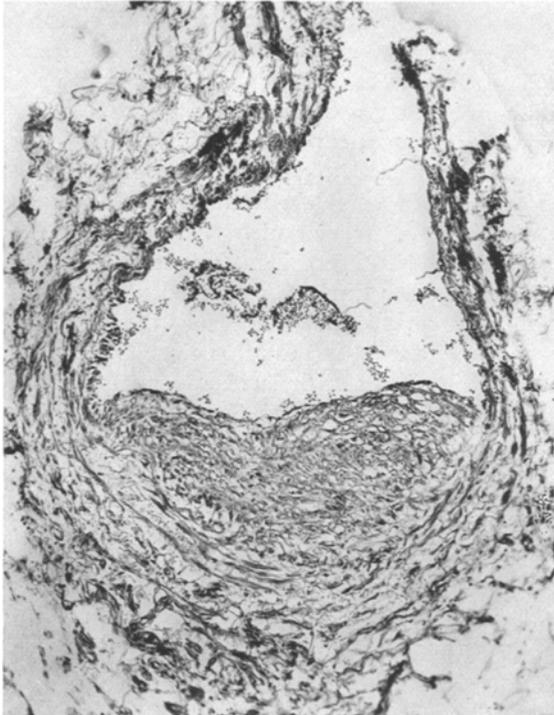


Abb. 2. *Laennec'sche* Cirrhose. Hügelartige Intimaverdickung einer Mesenterialvene, mit Ausbuchtung der Wand und Verengung der Lichtung.

Wir konnten noch eine dritte Form der Intimaverdickungen finden, bei welcher sich aber der Entstehungsmechanismus nicht ganz klären läßt. Es handelt sich um Verdickungen, welche den hügelartigen ähnlich sind, aber aussehen als wären sie zersprengt, d. h. die Umrisse einer einst vielleicht zusammengehörigen Intimaverdickung lassen sich erkennen, sie sind aber durch bis zur Media reichende Risse getrennt. Auch die elastischen Fasern sind am Rand der Einrisse fast übereinstimmend zerrissen, am Ende eingerollt, oft ausgefranst und ungleichmäßig. Ob es sich bei diesen um durch Schrumpfung entstandene Bilder handelt, oder ob sie noch im Leben durch übermäßige Dehnung der Gefäßwände zustande gekommen sind, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Der

Zustand der elastischen Fasern sprach eher für eine natürliche, nicht durch die Einbettungs- usw. Prozeduren hervorgerufene, künstliche Entstehungsweise.

Wenden wir uns nun der Häufigkeit dieser Veränderung zu, so müssen wir vor allem feststellen, daß wir sie nur bei *Laennec'scher* Cirrhose gefunden haben. *Maekawa* fand sie noch bei *Bantischer* Krankheit und

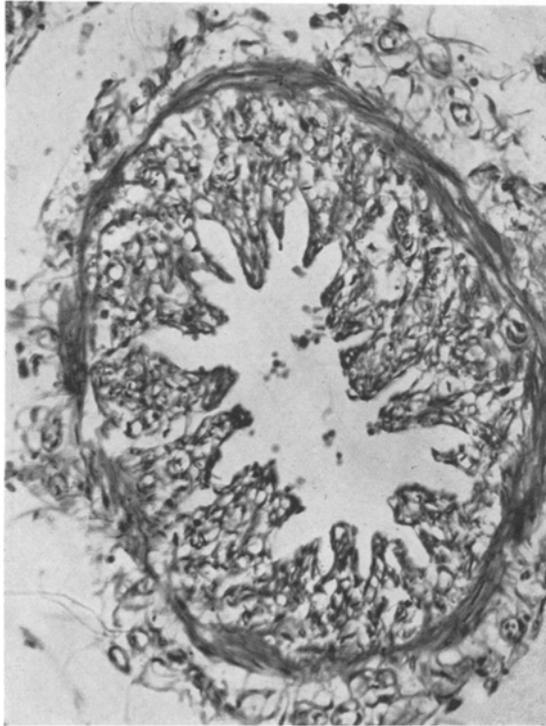


Abb. 3. *Laennec'sche* Cirrhose. Leistenförmige Intimaverdickung einer Mesenterialvene. Verengung der Lichtung ohne Ausbuchtung der Wand.

bei gelappter Leber. Wir haben auch 3 Fälle von *Hanot'scher* Cirrhose untersucht, fanden sie aber bei dieser nicht. Wie eingangs erwähnt, befand sich unter den *Laennec'schen* Cirrhosen eine mit manifester Syphilis. In diesem Falle fanden wir viele und schwere Intimaverdickungen. Wieviel aber da der Syphilis zuzuschreiben ist, läßt sich nicht sagen.

Die Häufigkeit des Vorkommens der Intimaverdickung stellen wir am besten in einer Tabelle zusammen. Da in einem Fall ebenso im Darmgekröse wie im großen Netze leistenförmige wie hügelartige Formen vorkommen können, ergibt die Endsumme nicht die Zahl, welche in der zweiten Rubrik angeführt ist. Aus der Tabelle sieht man, daß die

hügelartigen Verdickungen viel häufiger sind, während die leistenförmigen nur im Darmgekröse vorkommen. In der 4. Gruppe der Cirrhosen fanden wir in keinem Falle Intimaverdickungen, was auch einen Beweis dafür liefert, daß es Cirrhosen geben kann, wo makroskopisch keine Stauungserscheinungen nachzuweisen sind und auch mikroskopisch die Venen nicht solche Veränderungen aufweisen wie die anderen Gruppenmitglieder der Cirrhosen. Jetzt verweisen wir nochmals auf das oben Gesagte betreffs des Befundes der Venenwanddicke. Über die „gesprengten“ Intimahügel, welche, wie erwähnt, immer dem hügelartigen Typus angehören, wollen wir nur bemerken, daß sich dieselben nur in den Venen des Darmgekröses vorfanden, aber nie in denen des großen Netzes. Da die Blutgefäße des Gekröses größeren Druckschwankungen ausgesetzt sind, können wir in diesem Umstand eine neue Stütze zur Annahme sehen, daß die Einrisse auf natürliche Art, durch plötzliche Blutfülle entstanden sind.

Tabelle 2. Das Vorkommen der Intimaverdickung der Venen.

Cirrhosen- gruppe Nr.	Zahl der Fälle	Intima- verdickung zusammen in Fällen	Darmgekröse		Großes Netz	
			leisten- förmig	hügel- artig	leisten- förmig	hügel- förmig
1	3	3	1	2	Ø	2
2	10	5	2	5	Ø	1
3	7	5	2	2	Ø	4
4	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Bei der Deutung dieser Intimaveränderung stehen uns zwei Erklärungen zur Verfügung. Entweder stellen sie eine Toxinwirkung dar, oder sie entstehen lediglich durch die erschwerten Zirkulationsverhältnisse, den erhöhten Druck, wodurch Phlebosklerosen auch an anderen Stellen entstehen können. Der Umstand, daß wir in den Intimaverdickungen überhaupt keine degenerativen Veränderungen fanden, was ja bei Toxinwirkung zu erwarten wäre, spricht eher für die letztere Möglichkeit. Wenn wir noch die obengenannten gesprengten Formen der Intimaverdickung in dem Sinne deuten können, wie wir es getan, so haben wir für unseren Erklärungsversuch eine weitere Stütze gefunden.

In der Wand der Pfortader fanden wir in keinem Falle nennenswerte Veränderungen. Die Intima war gleichmäßig, ohne Verdickungen, die elastischen Fasern mäßig verdickt, die Lamina elastica interna aber gut erhalten. Wo sich eine Trennung fand, war diese leicht als ein Kunstprodukt zu deuten. *Maekawa* fand in seinen Fällen in der Pfortaderwand ähnliche Veränderungen der Intima wie in den Mesenterialvenen. Wir konnten somit derartige Befunde nicht erheben.

Was nun das Vorkommen der Intimaverdickung in den anderen Gebieten der Pfortader betrifft, so waren sie sehr spärlich zu finden. In den Venen des gemeinsamen Gallenganges, der Speiseröhre fanden sich in je 1 Falle, im Ligamentum coronarium in 2, und im Ligamentum teres hepatis in 4 Fällen hügelartige Intimaverdickungen. Die Vena umbilicalis, welche im extrauterinen Leben meist zusammenfällt und aus dem Kreislauf ausgeschaltet wird, fanden wir in 11 Fällen von *Laennec*-scher Cirrhose mehr oder weniger mit Blut gefüllt; sie hatte eine Wanddicke von 40—600 μ . In den einzelnen Gruppen aber zeigte sie kein besonderes Verhalten. Im Gebiet der Hohlvenen, sowie in ihrer Wand fanden wir keine ähnlichen Veränderungen.

Zusammenfassung.

1. Bei Stauungen — sowohl denjenigen, die vom Herzen, wie denjenigen, die von der Leber ausgehen — kann sich die Muskelschicht der Venen des Darmgekröses und des großen Netzes verdicken, so daß sie das $2\frac{1}{2}$ -fache der normalen Stärke betragen kann.

2. Lebercirrhosen, welche ohne Ascites gefunden wurden und auch keine Varicosität der Speiseröhre aufweisen, zeigen die Verdickung in einem sehr geringen Maße.

3. Die Verdickung der Muscularis scheint eine Kompensationserscheinung zu sein, wodurch die sonst schwachen Venen den erhöhten Blutdruck überwinden können.

4. Bei *Laennec*scher Cirrhose finden sich in den Venen des Pfortadergebietes, besonders des Darmgekröses und großen Netzes, eigenartige Intimaverdickungen, welche bald hügelartig, bald mehr leistenförmig in die Gefäßlichtung vorragen, dieser eine ungleichmäßige, sternförmige Gestalt verleihen, oft die Venenwand ausbuchten. Sie tragen keinerlei Zeichen von Degeneration und scheinen somit nicht durch toxische Einwirkung, sondern durch mechanische Momente erzeugt. Oft weisen sie Risse auf, welche durch übermäßige Dehnung der Gefäßwände verursacht sein dürften.

Schrifttum.

¹ *Maekawa, H.*: Histologisches Verhalten des Mesenteriums bei Lebercirrhose. Jap. J. med. Sci., Trans. Path. 1, Nr 2. Tokyo, Sept. 1927.

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR. Leningrad [Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow], Unterabteilung für Pathomorphologie des Stoffwechsels [Vorstand: Doz. Dr. W. D. Zinserling].)

Über die Lipoidablagerung (Lipoidose) und die Anhäufung von Eiweißmassen in den Sehnen.

Von

Dr. Fanny Chaletzkaja.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. November 1933.)

Die modernen Untersuchungen über das Wesen der Atherosklerose führen zur Vorstellung, daß dieser Prozeß als eine Systemerkrankung der aus fibröselastischem Gewebe bestehenden Gebilde des Organismus (Arterien, Herzklappen, Sehnen, Organkapsel, Augenhüllen usw.) aufzufassen ist, die sämtlich mit Lipoidsubstanzen, hauptsächlich mit Cholesterin infiltriert werden (*Aschoff, Anitschkow, Kawamura, Versé* u. a.). Somit sind zur weiteren Vertiefung unserer Kenntnisse über die Atherosklerose eingehendere Untersuchungen nicht nur an Arterien, sondern auch an anderen eben erwähnten Körperbestandteilen angezeigt, was namentlich für die Sehnen in systematischer Weise bis jetzt noch nicht durchgeführt worden ist.

A. J. Moissejew hat wohl als erster die Lipoidablagerung in der Achillessehne bei älteren Personen beschrieben, die zugleich mit Atherosklerose der Arterien behaftet waren. *Kolen* (1927) konnte an einem Material von 26 Fällen feststellen daß die Lipoidablagerung in der Achillessehne im Alter von etwa 20 Jahren beginnt und vom 40. Jahre ab anwächst. In einem Falle fand er im Gewebe der Sehne eine Anhäufung von Cholesterinkristallen. Eine Lipoidablagerung in den Sehnen hat auch *Kawamura* mehrfach bei älteren Personen nachweisen können. Schließlich hat *Lazzaroni* eine Zunahme der Lipoidmenge in den Sehnen des Menschen mit dem Alter festgestellt; er betrachtet diesen Vorgang als regressiv und stellt ihn mit den Erscheinungen des physiologischen Alterns in Zusammenhang.

Die Versuche von *Kusnetzowsky*, eine Lipoidose der Sehnen bei Kaninchen mittels Cholesterinfütterung zu erzeugen, blieben ohne Erfolg. Nur bei gleichzeitiger Anwendung mechanischer, thermischer und anderer Reize, die auf die Achillessehne gerichtet waren, gelang es ihm, eine geringe Verfettung der Sehnenfasern, sowie eine Anhäufung von Xanthomzellen in deren Umgebung hervorzurufen. Schließlich hat *Zinserling* (1932) bei alten Hunden eine spontane Lipoidablagerung in den Sehnen, Augenhüllen, Organkapseln usw. beobachtet, die jedoch keinen so hohen Grad wie bei Menschen erreichte.

Bei der Entstehung von Lipoidablagerungen in den Arterien (sowie in den Augenhüllen — *Kolen*) ist nach den neueren Ansichten das Vorhandensein einer chondromucoiden chromotropen Grundsubstanz in der Arterienwand von großer Bedeutung (*A. Schultz, Ssolowjew*). Durch diese Grundsubstanz soll die Lymphzirkulation in der Arterienwand vor sich gehen und es werden hier mit der Lymphe zugeführte Lipoidteilchen abgelagert. Mit fortschreitendem Alter geschieht eine Mengenzunahme der

Grundsubstanz in der Arterienwand und eine Verstärkung ihrer metachromatischen Färbung mit einigen basischen Farbstoffen (*A. Schultz, Ssolowjew*).

Das Sehngewebe, das aus fibrösen und elastischen Fasern besteht, ist aber bezüglich der Lymphzirkulation und der Art der Grundsubstanz in vielen Beziehungen der Arterienwand ähnlich. Über die Lymphzirkulation im Sehngewebe habe ich keine genauere Angaben im Schrifttum gefunden. Es ist nur ein Hinweis von *Virchow* bekannt, daß die Sehnen in ihren inneren Teilen keine Gefäße haben und ihre Ernährung nur durch Imbibition erklärt werden kann. Es liegen somit hier anscheinend Verhältnisse vor, die auch für die inneren Schichten der Arterienwand charakteristisch sind.

Ebenfalls sind in der Literatur, soweit mir bekannt, keine Angaben über die Chromotropie des Sehngewebes, ähnlich der Gefäße, vorhanden. Deshalb wurde in vielen Fällen die Färbung der Sehnen mit Kresylechtviolett vorgenommen. Hierbei färbte sich das Gewebe immer metachromatisch rosarot. Solch eine Färbung konnte man bei Menschen von 3—82 Jahren immer beobachten. Bei älteren Personen (50 Jahre und älter) war sie stärker ausgesprochen. Die Metachromasie konnte in den Sehnen der unteren und oberen Gliedmaßen, des *M. sternocleidomastoideus*, sowie in den Zwerchfellwurzeln festgestellt werden; ein ähnliches Bild gab auch die Untersuchung der Achillessehne bei Kaninchen. Nach diesen Untersuchungen ist also in den Sehnen, ebenso wie in den Gefäßwänden, eine chromotrope Grundsubstanz vorhanden, die anscheinend einen ständigen Bestandteil der Sehnenstruktur darstellt.

Die in mancher Hinsicht bestehende Ähnlichkeit der Gefäßwand mit dem Sehngewebe, sowohl was die Bedingungen der Lymphzirkulation als auch einige strukturelle Eigenheiten — faserige Gebilde und Grundsubstanz — betrifft, waren der Anlaß, mich eingehender der systematischen Untersuchungen der Lipoidose von Sehnen zu widmen. Dabei war hauptsächlich die Möglichkeit bedeutsam, durch Untersuchung der Sehnenlipoidose dem Verständnis des Wesens der Atherosklerose bzw. Lipoidose der Arterien näher zu kommen. Im Zusammenhang mit dieser Aufgabe ergaben sich auch einige Sonderfragen: Das Verhältnis der Sehnenlipoidose zur Atherosklerose, die Entwicklung der Lipoidose in Sehnen, die sich bei der physischen Arbeit unter verschiedenen Bedingungen befinden; schließlich — die Entwicklung der Sehnenlipoidose bei Menschen mit verschiedener Lebens- und Berufsart.

Im ganzen wurden die Sehnen der unteren und oberen Gliedmaßen bei 48 Personen im Alter von 3—82 Jahren untersucht, an der oberen Extremität die Sehne des *M. brachioradialis* und des *M. flexor carpi radialis*, an der unteren die Achillessehne. Außer diesen wurden noch in einigen Fällen die Sehnen des *M. sternocleidomastoideus*, die am Brust- und Schlüsselbein ansetzen, die Zwerchfellwurzel und die Sehne des *M. biceps brachii* untersucht. Zugleich wurden in den entsprechenden Fällen die Art und der Grad der Atherosklerose — besonders der Hauptschlagader — vermerkt. Teils wurde das Sektionsmaterial ohne besondere Auswahl genommen,

teils wurden Fälle mit schwerer Atherosklerose ausgesucht. Das Sektionsmaterial stammte aus den Prosekturen des *Erismann*-Krankenhauses und des Hafenkrankehauses in Leningrad. Die herausgenommenen Sehnen wurden in 10%igem Formalin fixiert und zum Feststellen der Topographie der Verfettung mit Sudan III in toto gefärbt.

Die Achillessehne wurde genauer histologisch untersucht, und zwar an folgenden Stellen: 1. Die Ansatzstelle am Calcaneus, 2. der mittlere Teil und 3. die breite Stelle



Abb. 1. Längsschnitt der Achillessehne. Oben kleintropfige Verfettung der Sehnenbündel; unten Verfettung der Zellen in den Zwischenschichten der Sehne, besonders an der Grenze der verfetteten Bündel.

an der Grenze der Muskelmasse des *M. gastrocnemius*. Die Gefrierschnitte wurden in der Längs- und Querrichtung angefertigt und mit Sudan III-Hämatoxylin, nach *van Gieson*, mit Kresylechtviolett (zur Feststellung der Metachromasie der Zwischensubstanz) und nach *Weigert-Hart* auf elastisches Gewebe gefärbt. Die Stellen der Verfettung wurden ständig mit Hilfe des Polarisations-Mikroskops auf die Anwesenheit von Cholesterinkristallen und Cholesterinestern untersucht.

Bei Kindern und jungen Personen wurde keine Lipoidose der Sehnen beobachtet. Eine Ausnahme bildet nur ein Fall, der eine schwache, undeutlich körnige herdartige, stellenweise nur als Längsstreifen sichtbare, doch recht ausgebreitete Verfettung der Sehnenbündel des *M. brachioradialis*, jedoch nur an

der linken Seite, zeigte. Bei dieser Person (20jährige Frau) war auf der Beugefläche des linken Unterarms eine mit den Sehnen verwachsene Hautnarbe nach einer Verbrennung vorhanden. Die Verfettung bestand nur in dem Teile der Sehne, welcher der Verwachsung mit der Haut entsprach.

Im 4. Lebensjahrzehnt konnte man die Verfettung der Achillessehne in allen Fällen sehen; in den Sehnen der oberen Gliedmaßen wurde nur in einem Falle eine sehr schwache Verfettung beobachtet. In dieser Alter-

gruppe ist die Verfettung herdartig, teils schwach diffus, stellenweise fein tropfig (Abb. 1); meist ist sie nur in einem kleinen Gebiet der Sehne vorhanden; in einem Falle jedoch war sie ziemlich ausgebreitet. In einem anderen Falle wurde ein Verfettungsherd in der Achillessehne in der Gegend der Ansatzstelle an das Fersenbein mit Ablagerung von Cholesterinkristallen beobachtet, die sich größtenteils im verfetteten Sehnen- gewebe in Längsrichtung lagerten.

Im 5. Lebensjahrzehnt wurde in allen Fällen eine bedeutende Lipoi- dose der Achillessehne und ebenfalls fast in allen Fällen die Verfettung der Muskelsehnen der oberen Gliedmaßen gefunden, häufiger in der Sehne des *M. brachio-radialis*. Die Verfettung der Achillessehne trug in dieser Gruppe einen herdartigen Charakter und war ausgedehnter als in den vorigen Altersgruppen. Diese Art der Ablagerung von Lipoiden drückte sich auch in einer ungleichmäßigen Verfettung sowohl der be- nachbarten Bündel als auch jedes einzelnen aus. Auf den Längsschnitten war die Verfettung der Bündel streifenförmig, auf den Querschnitten flecken- oder inselförmig in den Bündeln II. und III. Ordnung. In vielen Fällen wurde eine ausgeprägte feintropfige Verfettung beobachtet (Abb. 1); seltener trat eine stärkere grobtropfige Verfettung der Sehnenbündel auf. In den Sehnen des *M. brachioradialis* und anderer Muskeln der oberen Gliedmaßen bestand eine vorherrschend schwache, diffus ausgebreitete Verfettung.

Im 6. Lebensjahrzehnt ist die Veränderung in den Sehnen ähnlich der in den vorigen Altersgruppen beobachteten. In einem Falle wurde eine tropfige, herdförmige Verfettung beobachtet mit Cholesterinkristallen, welche in Sehnen- gewebe in Längsrichtung angeordnet waren. Im Alter von 60—70 Jahren war bis auf 3 Fälle eine bedeutende Atherosklerose vorhanden. Bei schwerer Atherosklerose war fast immer die Lipoidose der Achillessehne klar ausgedrückt. Neben der stark ausgeprägten feint- tropfigen Verfettung der Sehnenbündel kamen herdartige, grobtropfige Verfettungsherde vor, oft mit Ablagerung von Krystallen, die nach der Erwärmung in anisotrope Tropfen übergingen. In zwei von diesen Fällen waren zwischen den Sehnenbündeln Ansammlungen von Xanthomzellen mit anisotropen Lipoideneinschlüssen vorhanden. In den Muskelsehnen der oberen Gliedmaßen (*M. brachioradialis*, *M. flexor carpi radialis*) war auch in dieser Gruppe fast in allen Fällen nur eine schwache Verfettung vorhanden.

In der Altersgruppe von 70—82 Jahren sind ausschließlich Fälle mit schwerer Atherosklerose vertreten. Jedoch schwankt in dieser Gruppe die Stärke der Sehnenlipoidose. So wurde in drei Fällen eine Lipoidose vorzugsweise in der Achillessehne beobachtet in Form einer herdförmigen schwachen diffusen Verfettung. In anderen Fällen wurde eine starke Ausbreitung der Lipoidose fein- und grobtropfigen Charakters, oft anisotrop mit Cholesterinkristallen nachgewiesen.

Die von mir ausgeführten Untersuchungen zeigen somit, daß die Lipoidose der Sehnen bis zum Anfang des 4. Lebensjahrzehntes nicht beobachtet wird, was im allgemeinen auch den Literaturangaben entspricht (*Moissejew, Kolen*). Vom 4. Lebensjahrzehnt an wird die Sehnenlipoidose schon beständig vorgefunden, und ihr Grad nimmt mit dem Alter zu. Eine besonders starke Zunahme tritt im 5. Lebensjahrzehnt ein. Bei älteren Personen bleibt der Prozeß auf derselben Höhe stehen;

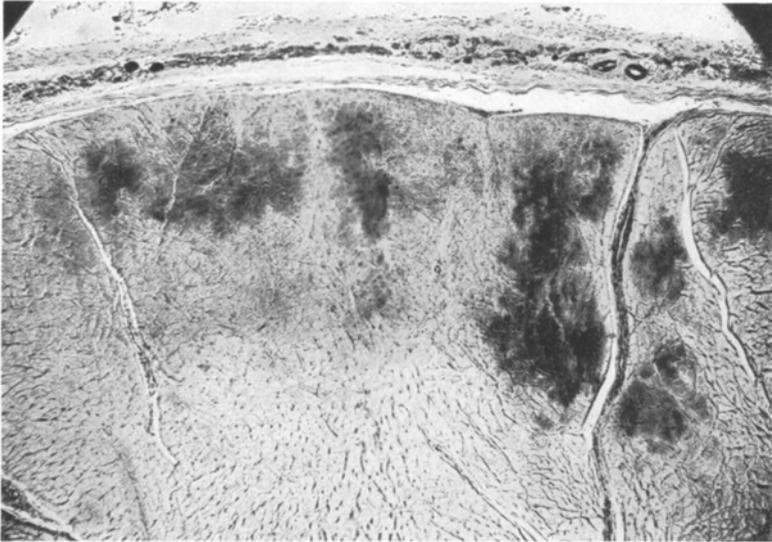


Abb. 2. Querschnitt des mittleren Teiles der Achillessehne. Bei schwacher Vergrößerung sieht man die Lokalisation der Fettherde vorzugsweise in den hinteren seitlichen Teilen in Form von Flecken.

jedoch mehren sich die Fälle mit grobtropfiger anisotroper Verfettung und Ablagerung von Cholesterinkristallen.

Neben der allgemeinen Zunahme der Lipide in Zusammenhang mit dem Alter treten auch erhebliche Schwankungen des Lipoidosegrades in den verschiedenen Altersgruppen auf. Diese Schwankungen waren an meinem Material bei den älteren Personen besonders stark ausgeprägt. Die Lipoidose tritt am öftesten in der Achillessehne auf und ist dort auch am stärksten ausgedrückt. In anderen untersuchten Sehnen kam die Lipoidose seltener vor und erreichte keinen stärkeren Grad. Die Lipoidose der Sehnen trägt einen deutlichen herdartigen Charakter.

Die Topographie der Sehnenverfettung ist am Beispiel der Achillessehne am besten zu verfolgen, in welcher hauptsächlich der mittlere schmälere Teil verfettet. Die Verfettung nimmt stets die hinteren und seitlichen Teile der Sehne in Form eines Saumes ein; dabei fehlen oft Lipoidablagerungen in den vorderen und zentralen Teilen (Abb. 2).

Wie schon erwähnt, verbreitet sich die Verfettung unregelmäßig auf die ganze Sehne wie auch auf die einzelnen Bündel, indem sich die verfetteten Bündel mit den unverfetteten abwechseln. In den Bündeln II. und III. Ordnung lagert sich das Lipoid nur in einem Teil der Bündel ab und lokalisiert sich oft in den peripherischen Teilen derselben.

Die Sehnenlipoidose entwickelt sich nach meinen Beobachtungen im morphologisch unveränderten Sehnenewebe. In den Anfangsstadien äußert sich die Verfettung nur in einer schwachen diffusen Färbung des Sehnenewebes mit Sudan III. Bei stärkeren Verfettungen lassen sich in den veränderten Teilen neben diffuser Färbung kleine Tropfen erkennen. Bei diesen Verfettungsgraden können die anisotropen Eigenschaften der Lipide nicht festgestellt werden. Bei noch höheren Graden ist die Verfettung von mehr großtropfigem Charakter, häufig mit Ablagerung feiner nadelförmiger Krystalle, die nach Erwärmen in anisotrope, für Cholesterinfette charakteristische Tropfen übergehen. Bei noch höheren Verfettungsgraden werden bisweilen Cholesterinkrystalle in den Sehnenbündeln beobachtet. Ein Fall von bedeutenden Cholesterinkrystall-Ablagerungen in der Achillessehne ist auch von *Kolen* beschrieben worden (vgl. auch seine Angaben über die Ablagerungen von Cholesterinkrystallen in der Hornhaut).

Reaktive Veränderungen von seiten des Sehnenewebes bestanden meist nicht. Nur in einzelnen Fällen von stärkerer großtropfiger Verfettung wurde die Bildung verfetteter Zellen vom Typus der Xanthomzellen nachgewiesen, die anisotrope Einschlüsse enthielten und in Spalten zwischen den Sehnenbündeln lagen (Abb. 1). In einem Falle zerfielen anscheinend diese Zellen und es traten dafür Cholesterinkrystalle auf.

Aus der angeführten Beschreibung ist zu ersehen, daß der Vorgang der Sehnenlipoidose der Lipoidose anderer bindegewebiger Gebilde, insbesondere der der Gefäßwand, ähnlich ist. Die Ablagerung der Lipide beginnt in allen Fällen in der Zwischensubstanz des anscheinend unveränderten Gewebes. Die Verfettung ist stets eine herdförmige (vgl. bei *Zinserling* — über die spontane Lipoidose bei Hunden), jedoch gewissen Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Topographie der Fettherde unterworfen. Fernerhin ist für die Lipide, unabhängig von ihrer Lokalisation, charakteristisch, daß die Lipide anfangs keine anisotrope Eigenschaften zeigen, die erst bei hohen Graden der Fettablagerung auftreten. Dieser Umstand ist hinsichtlich der Gefäßwand gut bekannt und trifft auch bei der Sehnenlipoidose zu.

Auf Grund dieser Tatsachen kann der Schluß gezogen werden, daß die Lipoidose der Sehnen, der Gefäßwand, sowie anderer bindegewebiger Gebilde in der Hauptsache einander ähnlich sind. Der Unterschied zwischen diesen Prozessen liegt nur im Grad und in der Entwicklung weiterer Veränderungen, die den Gefäßwandungen eigen sind. In einigen

Fällen von stärkerer Verfettung der Sehnen wurden Veränderungen in Form von Zellreaktionen beobachtet (Abb. 1).

Schon aus früheren Untersuchungen (*Moissejew, Kolen*) ist bekannt, daß die Sehnenlipoidose bei hohen Graden der Lipoidose bzw. Atherosklerose der Gefäße beobachtet wird. Meine Ergebnisse sprechen gleichfalls zugunsten eines gewissen Parallelismus zwischen der Entwicklung der Atherosklerose und der Sehnenlipoidose. An meinem Material wurde nämlich eine bedeutendere Sehnenlipoidose stets bei hochgradiger Atherosklerose der Aorta und anderer Arterien beobachtet. Völliger Parallelismus jedoch besteht zwischen der Lipoidoseentwicklung in den Arterien und in den Sehnen nicht.

Die angeführten Ergebnisse bezüglich des Verhaltens der Lipoidose der Sehnen zur Atherosklerose der Arterien und der Lipoidose anderer Gebilde bestätigen die Anschauung, daß die ebengenannten Prozesse eine örtliche Äußerung des allgemeinen Vorganges der Lipoidose der bindegewebigen Gebilde darstellen (*Aschoff, Anitschkow, Versé, Zinslerling*). Dieser Umstand berechtigt mich, die Pathogenese dieser allgemeinen Lipoidose auf Grund der von mir bei der Erforschung der Sehnenlipoidose festgestellten Tatsachen kurz zu besprechen.

Die Vorstellung von der Lipoidose bindegewebiger Gebilde, insbesondere der Gefäßwand, der Sehnen, der Cornea usw. als eines einheitlichen Vorganges, weist deutlich auf die grundlegende Bedeutung des Lipoid- und speziell des Cholesterinstoffwechsels und *dessen Störungen* für die Entwicklung dieses Prozesses hin. Mit anderen Worten muß die Lipoidose bindegewebiger Substanzen bei ihrer stärkeren Entwicklung als eine Krankheit des Stoffwechsels, speziell des Cholesterinstoffwechsels, angesehen werden, was auch durch experimentelle Untersuchungen begründet ist (*Anitschkow, Versé* u. a.).

Dieses ätiologische Moment allgemeinen Charakters führt zur Lipoidablagerung, deren Lokalisation mit der besonderen Struktur der Gewebe, die der Verfettung unterliegen, eng verknüpft ist. Gerade in den Sehnen treten die grundlegenden Struktureigenschaften besonders klar hervor, die zur Entwicklung einer Lipoidose disponieren. Wie schon gesagt, ist das Sehnenewebe durch die Anwesenheit faseriger Strukturen und einer chromotropen Grundsubstanz charakterisiert, sowie durch besondere, mit dieser Struktur zusammenhängende Bedingungen der Lymphzirkulation. Das gefäßlose faserreiche Sehnenewebe kann wohl bei langsamen Durchtritt der Gewebslymphe durch seine Zwischensubstanz die in der Lymphe enthaltenen Lipoidteilchen leicht adsorbieren. Dieselben Verhältnisse bestehen wohl auch in der Wand größerer Arterien, sowie in der Cornea und Sklera des Auges, die ganz besonders zur Lipoidose geneigt sind. Einen besonders hohen Entwicklungsgrad erreicht die Lipoidose in der Arterienwand, wo man an eine stärkere Lymphzirkulation im Gewebe denken kann.

Die Eigenart der Lipoidose von Bindegewebe, herdförmig aufzutreten, steht anscheinend im Zusammenhang mit den verschiedenen Bedingungen der Lymphzirkulation in den einzelnen Abschnitten der betreffenden Gebilde.

Im Zusammenhang mit der Anschauung *Kawamuras* u. a. über die Bedeutung der „Abnutzung“ als eines zur Entwicklung der Lipoidose führenden Umstandes schien es wichtig, die Lipoidose in den beiderseitigen, gleichnamigen Sehnen, besonders der oberen Gliedmaßen, zu verfolgen. Die ungleich starke Arbeit der rechten und linken Extremität könnte nicht ohne Einfluß auf die Stärke der Sehnenlipoidose sein. Doch zeigt unser Material, daß die gleichnamigen Sehnen der rechten und linken oberen und unteren Extremität gleich stark befallen werden.

Auch die Zusammenstellung des Entwicklungsgrades der Sehnenlipoidose mit der Lebensbedingung und der Berufsarbeit der untersuchten Personen läßt wegen der geringen Anzahl des Materials keine sicheren Schlußfolgerungen zu. Diese negativen Ergebnisse sprechen jedoch nicht gegen den Einfluß mechanischer Umstände auf die Entwicklung der Lipoidose.

Über die Eiweißablagerungen in den Sehnen.

Bei der Untersuchung der Sehnenlipoidose fielen eigenartige Veränderungen auf, die meines Wissens im Schrifttum nicht beschrieben sind. Sie bestanden in einer Ablagerung von offenbar eiweißähnlichen Massen in den Sehnen. Diese Ablagerungen wurden in 15 von im ganzen 48 untersuchten Fällen nur bei Erwachsenen (vom 33. Jahre an) gefunden. Häufiger und stärker waren sie in der Achillessehne ausgesprochen und hatten das Aussehen homogener, manchmal undeutlich, meist jedoch scharf umrissener Massen, welche hauptsächlich zwischen den Bündeln II. Ordnung lagen. An den Stellen der Ablagerung war das Sehngewebe morphologisch nicht verändert. Bei bedeutenderen Ablagerungen wurde nur ein Auseinanderdrängen der Bündel beobachtet.

Diese Massen wurden meist nur in einigen Zwischenschichten des lockeren Bindegewebes zwischen den Sehnenbündeln beobachtet und ergriffen meist derartige Schichten auf einer mehr oder weniger großen Ausdehnung. Auf Längsschnitten hatten diese Massen das Aussehen scholliger Gebilde, zwischen denen unverändertes lockeres Gewebe lag. An den Stellen, wo die Schichten spaltförmig zwischen den Sehnenbündeln angeordnet sind, hatten die Ablagerungen das Aussehen rundlich-ovaler oder länglicher Gebilde, die sich kettenförmig längs den Zwischenschichten anordneten (s. Abb. 3). An den Stellen, wo die Zwischenschichten breiter sind oder im Flachschnitt erscheinen sind diese Massen unregelmäßig zackig geformt und über den anderen in der Längsrichtung der Sehne angeordnet (Abb. 4).

Besonders deutlich war die Topographie dieser Ablagerungen auf den Querschnitten der Sehne zu sehen, z. B. bei der Untersuchung derartiger



Abb. 3. Längsschnitt der Sehne des M. brachioradialis mit scholligen kettenförmigen Eiweißmassen in den schmalen Spalten.

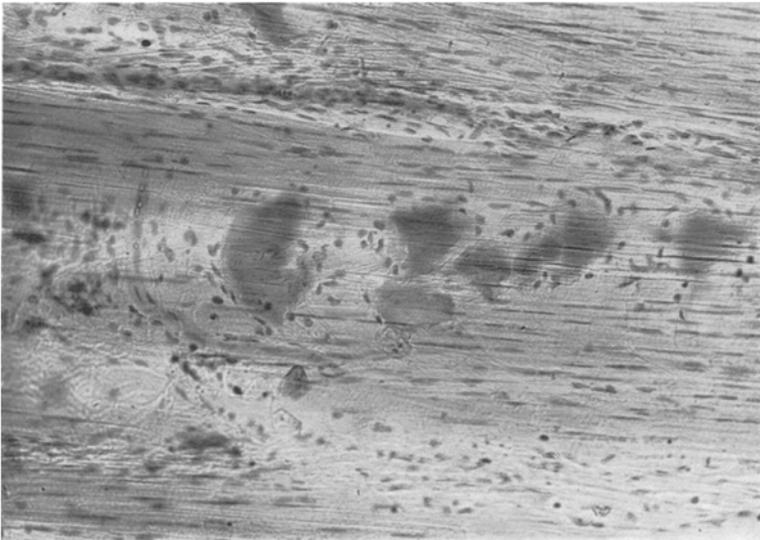


Abb. 4. Längsschnitt der Achillessehne mit flächenhaft getroffener Zwischenschicht, homogene, schollige, gezackte Eiweißmassen enthaltend.

Schnitte der Achillessehne in einem Fall (70jährige Frau), wo die Ablagerung der betreffenden Massen besonders stark ausgesprochen war.

In diesem Falle enthielten die breiteren Zwischenschichten mit größeren Gefäßen keine derartigen Massen. In den Spalten zwischen den Bündeln II. Ordnung, welche kleinere, teils hyalinisierte und verfettete Gefäße enthalten, waren fast überall die beschriebenen Massen in Form von scholligen, teilweise gezackten unterbrochenen Ablagerungen in den breiteren Zwischenschichten zu sehen und in Form von schmalen Streifen in den schmälern Zwischenschichten (s. Abb. 5).

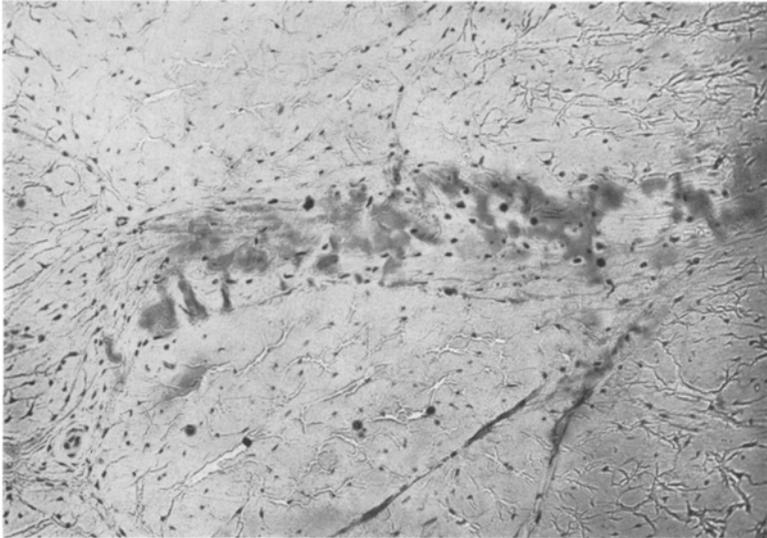


Abb. 5. Querschnitt des mittleren Teiles der Achillessehne. Bei schwacher Vergrößerung sieht man Ablagerungen von Eiweißmassen in Form von scholligen homogenen Gebilden in den Spalten.

Diese Eiweißmassen, färben sich nach *van Gieson* gelb, bei der Bearbeitung mit Sudan III — Hämatoxylin — ziemlich intensiv blau, mit Kresylechtviolett geben sie keine Metachromasie. In der Umgebung dieser Ablagerungen konnten keinerlei reaktive Veränderungen festgestellt werden. Der Charakter und die Form der Eiweißmassen läßt keinerlei Rückschlüsse zu bezüglich der Ablagerung in irgendwelchen präformierten Höhlen. Diese Eiweißmassen wurden sowohl in Fällen mit bedeutender als auch mit schwacher Lipoidose der Sehnen beobachtet. Gleichfalls konnte an den Stellen mit Eiweißablagerungen meist keine Verfettung der Sehnenbündel verzeichnet werden.

So steht denn dieser Prozeß nicht mit der Lipoidose der Sehnen im Zusammenhang und stellt einen selbständigen pathologischen Vorgang dar. Die morphologischen Eigenschaften der beschriebenen Ablagerungen zwingen uns zur Annahme, daß es sich augenscheinlich um kolloide gallertige Gebilde von Eiweißnatur handelt. Diese Eiweißmassen

liegen, wie oben gesagt, nicht in irgendwelchen vorgebildeten Höhlen, jedoch es ist möglich, daß die Bildung dieser Massen mit dem Auftreten von Spalten im Gewebe zusammenhängt. Man kann an das Auftreten solcher Spalten unter dem Einfluß mechanischer Momente denken, wenn man die Beweglichkeit der Sehnen in Betracht zieht. Ähnliche eiweißartige Massen hat *Zinserling* (1933) in den Spalten der Arterienwand bei Hunden und Menschen beobachtet. Diese Eiweißmassen sowohl in den Arterien als auch in den Sehnen sind am ehesten als Produkte einer Transsudation anzusehen, die im Anschluß an während des Lebens sich bildende Spalten in beweglichen, dem Trauma ausgesetzten Geweben entstehen, nicht aber als typische infiltrative Ablagerungen, analog der Amyloidose usw. Die Ablagerung der Eiweißmassen in den Sehnen hängt, entsprechend meinen Beobachtungen, nicht mit irgendwelchen bestimmten Erkrankungen zusammen, man hat nur den Eindruck, daß diese Ablagerungen häufiger bei pathologischen Zuständen vorkommen, welche mit Ödem der Gliedmaßen einhergehen.

Schlußfolgerungen.

1. Die Sehnenlipoidose wurde an meinem Material im jugendlichen Alter nicht beobachtet; vom 4. Lebensjahrzehnt an bestand sie ständig und war in der Achillessehne besonders stark ausgesprochen.

2. In den Anfangsstadien tritt die Sehnenlipoidose in Form einer diffusen oder kleintropfigen Verfettung der Sehnenbündel auf, ohne sichtbare anisotrope Eigenschaften der Lipide; bei höheren Graden liegen nicht selten anisotrope Lipide vor und sind Cholesterinkristalle vorhanden.

3. Die Sehnenlipoidose entwickelt sich immer herdförmig und zeigt eine gewisse Gesetzmäßigkeit in ihrer Verteilung in den Sehnenbündeln.

4. Die Verfettung der Sehnen geht meist nicht mit reaktiven Veränderungen einher, nur in einigen Fällen trifft man eine Anhäufung von Lipoidzellen zwischen den Sehnenbündeln an.

5. Die gleichnamigen Sehnen an beiden Seiten des Körpers verfetten ungefähr in gleichem Grade. Eine Abhängigkeit der Stärke der Sehnenlipoidose vom Beruf konnte nicht nachgewiesen werden.

6. Die stärksten Grade der Sehnenlipoidose werden stets bei Personen mit hochgradiger Atherosklerose der Aorta beobachtet. Jedoch kann bei schwerer Atherosklerose der Arterien die Sehnenlipoidose nur schwach entwickelt sein.

7. Die Sehnenlipoidose ist als eine örtliche Äußerung des allgemeinen infiltrativen Vorganges — der Lipoidose bindegewebiger Gebilde — zu betrachten und hängt mit dem Cholesterinstoffwechsel und dessen Störungen zusammen.

8. Die grundlegende Bedeutung für die örtliche Lipoidablagerungen in den Sehnen kommt wahrscheinlich ihrer faserigen Struktur und

Anwesenheit der chromotropen Zwischensubstanz zu, sowie den Besonderheiten der Lymphzirkulation in den Sehnen.

9. Die Erforschung der Sehnenlipoidose bietet die Möglichkeit, die Bedeutung der angeführten Momente (Cholesterinstoffwechsel und strukturelle Eigenheiten des Gewebes) für die Entwicklung der Lipoidose in bindegewebigen Gebilden, insonderheit für die Atherosklerose der Arterien hervorzuheben.

10. Anhangsweise werden eigenartige, hauptsächlich in der Achillessehne bei Erwachsenen und in höherem Alter vorkommende Eiweißablagerungen beschrieben, die in den Spalten zwischen den Sehnenbündeln gefunden werden.

Schrifttum.

Amitschkow, N.: Erg. inn. Med. **28**, 1 (1925). — *Aschoff*: Arteriosklerose. Beih. Med. Klin. **1914**. — Die Arteriosklerose. Beih. Med. Klin. **1930**. — *Jores*: Arterien. In *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1924. — *Kawamura*: Neue Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Cholesterinsteatose. Jena: Gustav Fischer 1927. — *Kolen*: Virchows Arch. **263**, 46 (1927); **272**, 679 (1929). — *Kusnetzowsky*: Virchows Arch. **263**, 205 (1927). — *Lazzaroni, A.*: Pathologica **10**, 468 (1932), zit. nach Ref. in J. Physiol. et Path. gén. **31**, 951 (1933). — *Moissejew A. J.*: Verh. Virchow-Tagg Petersburg 1921. — *Schultz, A.*: Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — *Ssolowiew*: Virchows Arch. **241**, 1 (1923), **261**, 253 (1926). — *Versè*: Verh. dtsh. path. Ges. **20** (1925). — *Zinserling*: Virchows Arch. **255**, 677 (1925). — Arch. biol. Nauk (russ.) **26**, 141 (1926). — Beitr. path. Anat. **88**, 241 (1932). — Zit. nach Manuskript 1933.

(Aus der Histopathologischen Abteilung des Nordkaukasischen Instituts
für die Erforschung des Arbeitsvorgangs und der Gewerbepathologie
[Direktor: Prof. Dr. A. A. Kolossow] Rostow a. Don.)

Histopathologische Veränderungen des Blutes bei Einwirkung hoher Temperatur*.

Von

Prof. Dr. Nikolaj Sasybin.
Medizinisches Institut Iwanowo.

Mit 17 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Dezember 1932.)

Einleitung.

Über die Einwirkung hoher Temperatur auf den menschlichen und tierischen Organismus gibt es nur ein äußerst spärliches Schrifttum. Die vorhandenen Arbeiten beziehen sich meist auf die physiologische, physikalische, biochemische und andere Seiten dieser Frage, während das histopathologische Bild der Veränderungen in Systemen, Organen und Geweben wenig erforscht ist. Es blieben daher ganze Abschnitte der Histopathologie bisher völlig unbearbeitet. Prof. *Wigdortschik* sagt 1930 in seinem Buch (Gewerbepathologie¹), in dem er eine Übersicht über den Einfluß hoher Temperatur auf den Organismus bringt, daß die Frage über den Einfluß der Überhitzung, speziell auf die Blutzusammensetzung, offen bleibt. Indes unterliegt es aber keinem Zweifel, daß die anfängliche Wirkung hoher Temperatur sich besonders stark an den peripher gelegenen Teilen äußert, die in unmittelbare Berührung mit der erwärmten Luft kommen. In diesem Falle erweist sich als einer der am meisten gefährdeten Teile das peripherische Blut, und zwar ist dieses nicht nur der Fall wegen der oberflächlichen Lage des subcutanen Gefäßnetzes, das von demselben durchströmt wird, sondern auch deshalb, weil die Überhitzung von einer Blutverschiebung aus den inneren Organen zur Peripherie begleitet ist, wodurch in diesem Falle die Blutfülle der Haut bedeutend zunimmt. Daher wird der fortschreitende Charakter der Einwirkung des Faktors der hohen Temperatur verständlich; es findet eben die Berührung mit erwärmter Luft in einer immer größeren Ausdehnung statt.

Es bringt also die Einwirkung hoher Temperatur schon zu ihrem Beginn die Möglichkeit des Anwachsens dieses Einflusses mit sich.

Alles oben Gesagte, wie auch der Umstand, daß hohe Temperatur sehr oft auf den menschlichen und tierischen Organismus einwirkten

* Vorgetragen in der wissenschaftlichen Sitzungskonferenz Iwanowo-Wosnesensk Med. Institut am 23. November 1932.

(Arbeiten bei hoher Temperatur in Werken, Schächten usw., von hoher Temperatur begleitete Krankheitsprozesse, heißes Klima u. a. m.), bewog uns dazu, uns mit der Frage über die histopathologischen Veränderungen des peripherischen Blutes zu befassen. Bei Ausführung dieser Arbeit hatten wir im Auge, einen bisher unbekanntem biologischen Standard festzustellen, der die Wirkung hoher Temperatur bestimmt; zu diesem Zweck eignet sich der Hund als dem Menschen in seiner Blutbeschaffenheit am nächsten stehendes Tier. Außerdem hatten wir das Studium der Veränderungen im Auge, die im peripherischen Blut des Menschen unter dem Einfluß hoher Temperatur vor sich gehen.

Material und Untersuchungsmethoden.

Das Untersuchungsmaterial bestand aus 25 Arbeitern, die längere oder kürzere Zeit bei hoher Temperatur arbeiteten, und aus Versuchstieren, die der Einwirkung hoher Temperatur von verschiedener Stärke (35—60° C) und Dauer (von 2 $\frac{1}{2}$ Stunden bis zu 35 Tagen) unterworfen wurden; es waren ihrer 20, davon 17 Hunde und 3 Katzen. Außerdem benutzten wir die Sammelisten unseres Instituts, in denen die Blutanalysen von in überhitzten Räumen Arbeitenden, 300 an der Zahl, eingetragen waren.

Die Blutentnahme zur Untersuchung geschah bei Tieren aus der Ohrmuschel oder den Gliedmaßen, bei Menschen aus der Kuppe des 4. Fingers, bei Tieren zum Schluß des Versuchs sowohl aus den angegebenen Stellen vor der Sektion als nachher außerdem aus den Blutgefäßen, den Arterien und Venen der Extremitäten, aus dem Herzen und einigen anderen Organen (Milz, Leber, rotes Knochenmark, Nieren).

Aus einer Reihe von Organen (rotes Knochenmark, Milz, verschiedene Lymphknoten) wurden Abstriche angefertigt. Die Fixierung ging meist in Methylalkohol, rein und in *May-Grünwald*-Mischung, vor sich, auch in Alkohol, Äther, F-Alc. (55° Alkohol 90,0 + Formalin 10,0), Formalin 1:4. Darauf folgte Färbung nach *Giemsa*, *Pappenheim*, *Leishmann*, mit *Erlichs* Triazid, α -Naphthol-Sudan nach *Sehrt* in der *Goldmanns*chen Modifikation oder Karbolfuchsin-Methylenblau nach *Freifeld*. Die Präparate wurden je nach dem Zweck der Untersuchung und nach der Behandlungsmethode in neutralen Canadabalsam, Glycerin, Gelatine oder Gummisirup nach *Apáthy* eingebettet. In einigen Fällen blieben diese uneingebettet. Es wurde auch die Untersuchung von in den Gefäßen fixiertem Blut angewandt, zu welchem Zweck ein an seinen beiden Enden unterbundenen dünnwandiges Gefäß in den Fixator gebracht wurde. Als solcher wurden meist benutzt die *Helly-Maximows*che Mischung, *Zenker*-Formol, Susa, Methylalkohol, F-Alc. und Formalin 1—4. Nach Spülung mit Wasser oder Alkohol in Abhängigkeit vom Fixator (und Jodbehandlung nötigenfalls) wurden die Objekte in Celloidin, häufiger in Paraffin eingebettet. War Lipoidfärbung nötig, so wurde das Gefriermikrotom benutzt. Je nach dem Zweck der Untersuchung wurden 3—8 Mikr. dicke Schnitte angefertigt. Die Paraffinschnittbänder wurden mit Eiweiß angeklebt. Die Schnitte wurden nach den oben beschriebenen Methoden und mit Hämalaun-Azur-Eosin nach *Maximow* gefärbt. Die Einbettung der Präparate geschah auf dieselbe Weise, wie die der Abstriche. Die Zählung der Blutzellen wurde auch in der *Bürkers*chen Kammer vorgenommen. Beim Studium der Blutzusammensetzung bei Tieren zogen wir den Hinweis *Klienebergers* ² über die Bedeutung von Alter und Rasse

des Tieres für die Blutbeschaffenheit in Betracht und daher vergleichen wir bei der Darlegung unserer Beobachtungen dieselben mit den Ergebnissen von Vergleichsproben vom selben Tier. Die Zählung zweier Blutpräparate eines der Versuchstiere wurde von Dr. *Schurpe* ausgeführt und ist das Zählungsergebnis in dieser Arbeit auch in Betracht gezogen.

Eigene Beobachtungen.

Bei der Bewertung des Einflusses der Versuchsbedingungen auf die Entwicklung der Blutveränderungen kamen wir zum Schluß, daß die Gesamtmenge der Calorien von geringerer Bedeutung ist, als die Dauer der ununterbrochenen Einwirkung hoher Temperatur. Von Bedeutung sind auch Feuchtigkeit und Staubgehalt der Luft. Nicht zu bezweifeln ist auch der Einfluß von Behaarung, Kleidung, möglichst reichliches Trinken, Schweißabsonderung, Dicke der Haut und des Fettpolsters. Der Mangel an Leichenmaterial, das uns behilflich sein konnte, die Anfangsstufen der Entwicklung des Vorganges am Menschen zu bemerken, wurde durch unbeschränkte Möglichkeit des Tierversuchs ausgeglichen, dessen Ergebnisse um so sicherer waren, als die blutbildenden Organe aller Tiere der Untersuchung unterworfen wurden. Wir kamen an den Versuchstieren zu einer Reihe von wertvollen Ergebnissen, die die Beobachtung und die Entscheidung der vorliegenden Frage an menschlichem Material erleichtern. Die Möglichkeit, sich auf an Tieren erhaltene Hinweise bei Bewertung von an Menschen ermittelten Tatsachen zu stützen, ist besonders überzeugend nach einer Reihe vergleichender Arbeiten, in denen die Forscher die Ähnlichkeit der Veränderungen beim Menschen und beim Hunde bei Einwirkung hoher Temperatur feststellen. So finden wir z. B. in einer die biochemischen Blutveränderungen bei Einwirkung hoher Temperatur betreffenden Sammelarbeit, die von *S. E. Sewerin*³ auf dem 4. Allunionskongreß der Physiologen in Charkow (Mai 1930) vorgetragen wurde, Hinweise auf die Ähnlichkeit der Veränderungen beim Menschen und beim Tier. Unter dem Einfluß hoher Temperatur steigen beim Menschen und beim Hunde der Trockenrückstand, die Hämoglobinkonzentration und der Reststickstoff an. Die Verfasser weisen auf eine im Vergleich zum Menschen stärker ausgesprochene Reaktion beim Hunde hin. Es wird angegeben, daß der Unterschied hauptsächlich darin bestehe, daß die Dauer der Einwirkung hoher Temperatur zur Erlangung ähnlicher Wirkungen beim Menschen und beim Hunde im Verhältnis 2:1 steht.

Diesen Arbeiten kann man auch die mit unserer Beihilfe in unserem Laboratorium von *M. P. Dshiwlegowa*⁴ ausgeführte Arbeit zuzählen, deren Hinweise über die Blutviscosität, die Substantia granulo-filamentosa und den prozentualen Hb-Gehalt einige biologische Verallgemeinerungen ermöglichen.

Beim Studium der Einwirkung hoher Temperatur ist es praktisch, getrennt die akute Einwirkung derselben zu besprechen, wo das Tier

sich ununterbrochen unter dem Einfluß einer Temperatur von 50—60° C befindet und rasch, in $2\frac{1}{2}$ —6 Stunden zugrunde geht, und die langdauernde, wo das Tier infolge geringerer Temperatur (39—45°) oder mit Unterbrechungen längere Zeit am Leben bleibt.

Im ersteren Falle sind die Veränderungen des peripherischen Bluts geringe, da der schnelle Tod eine Entwicklung des Vorgangs nicht zuläßt, im letzteren sind sie beträchtlich und desto größere, je länger die Dauer des Versuchs ist, der schließlich zum Tode an Überhitzung führt.

Bei akuter Überhitzung wird meistens die Zunahme der roten Blutzellenmenge, bisweilen um 30—40%, beobachtet; unter ihnen kommen selten des Hb beraubte Zellen — Schatten — vor. Die Leukocytenzahl steigt in der Regel um 40—50% an, die der Lymphocyten häufig um 20—30% und es erscheinen Reizungsformen. In einigen Fällen läßt sich Linskverschiebung nach *Schilling* bemerken. Die übrigen Veränderungen, wie Auftauchen vereinzelter Erythroblasten, Degenerationsformen weißer und roter Blutkörperchen, Phagocytosen von roten Blutzellen vorwiegend durch Monocyten und einige andere Veränderungen, sind nicht spezifisch.

Es sei bemerkt, daß die Veränderungen des peripherischen Bluts unter dem Einfluß hoher Temperatur unbeständige sind.

Ähnliche, aber nicht ganz gleiche Vorgänge sind am Menschen zu beobachten; es läßt jedoch die Befürchtung, die Gesundheit des Untersuchten zu gefährden, den Versuch vor dem Eintreten erheblicher Veränderungen abbrechen. Es verlassen ja auch in den Betriebsbedingungen die Arbeiter selbst, wenn sie die langdauernde Überhitzung drückend empfinden, auf einige Zeit die Arbeit und ermöglichen dadurch eine Erholung des Organismus. Besonders eindrucksvoll sind Fälle von Überhitzung neueingetretener oder solchen, die lange Zeit nicht in überhitzten Räumen tätig waren.

Bei chronischer Einwirkung hoher Temperatur unterscheiden wir sowohl auf Grund unserer Beobachtungen an Versuchstieren als auch der Schrifttumangaben hinsichtlich des Menschen (Hitzschlag) drei Abschnitte: die Kompensationsperiode, wo der Organismus die Schädlichkeit überwindet; die zweite Periode der mangelnden Kompensation, wo der Organismus nicht mehr widerstandsfähig ist, woher es zu einer Reihe beträchtlicher Veränderungen in demselben kommt; und die dritte — die agonale, wo die Veränderungen sehr tiefgehende sind, sich unaufhaltsam weiterentwickeln und zum Tode führen.

In den Frühstadien der Einwirkung hoher Temperatur, die der ersten Zeit entsprechen, sind die Blutveränderungen recht unwesentliche und bestehen oft nur in der Vermehrung der roten Blutzellen um 20—40% und der weißen um 20—30%. Im weiteren Verlauf dieser Anfangszeit fällt die Zahl der Erythrocyten allmählich bis auf 10—20% unter die Norm ab. Bringt man nun das Tier in Bedingungen, bei

denen sein Organismus wieder ausgleichsfähig wird, indem hinreichende Zwischenzeiten zwischen den Einwirkungen hoher Temperatur eingeschaltet werden, so halten sich infolge langdauernder Überhitzung die Erythrocyten auf niedrigen Zahlen, die wieder dadurch erhöht werden können, daß man das Tier in höhere Temperatur überführt (der Vorgang gleicht dem akuten Versuch). Wenn zuvor 6 000 000 rote Blutzellen vorhanden waren, so sinkt infolge der Erhitzung mit Zwischenzeiten ihre Anzahl auf 3—4 000 000 herab. Solche Zahlen bleiben recht lang bestehen.

So kleine Zahlen sind bisweilen mit um 10—20% und mehr verringertem Hb-Gehalt verbunden. Von Erscheinungen der frühen Periode wäre noch auf das Auftreten von schwachgefärbten roten Blutkörperchen, Schatten und Erythroblasten hinzuweisen. Das Auftreten solcher Erythrocyten im Blut weist offenbar auf den Beginn der Hämolyse hin, die zum Schluß des Versuchs (s. weiter unten) stark zunimmt. Das Erscheinen von Blutkörperchatten wurde von *Jegorow*⁵ bei Menschen nach Sonnenbädern bemerkt. Es erscheint uns, daß die Hauptursache dafür in der Temperatur zu suchen ist.

Die Gesamtmenge der weißen Blutzellen steigt meist von 6 bis auf 9—12 Tausend an.

Es kommen hohe Lymphocyten (34—42%) und Monocytenzahlen (10—15%) zur Beobachtung. Von allen Granulocyten sind die Neutrophilen den bedeutendsten Veränderungen unterworfen; die Stabkernigen nehmen bis zu 25% zu, die Jugendformen bis zu 3—6%. Es fällt auch auf, daß in den segmentkernigen neutrophilen und eosinophilen Leukocyten in vielen Fällen die Segmentierung des Kerns stark ausgesprochen ist. Die Thrombocyten weisen keine auffallenden Veränderungen auf. In einigen Fällen wurde Abnahme und Schwinden der Eosinophilen und Basophilen bemerkt.

Ein sehr ähnliches Bild des peripherischen Bluts fand ich bei Arbeitern, die in überhitzten Räumen beschäftigt waren. Einzelnen Hinweisen auf das anfängliche Anwachsen der roten und weißen Blutzellen bei in überhitzten Werkstätten Arbeitenden begegnen wir in den Arbeiten von *Bogdanow* und *Chosak*⁶, *Arkadiewsky* und *Jawnel*⁷, *Nissnewitsch* und *Schilowzewa*⁸, *Artemjew*, *Kissel* und *Petratschew*⁹. Das menschliche Material unterscheidet sich hauptsächlich durch den höheren prozentualen Hämoglobingehalt.

Das weitere Arbeiten in überhitzten Räumen ist vom Sinken der Erythrocytenmenge, des prozentualen Hämoglobingehalts, von Linksverschiebung der Leukocytenformel und von geringer Abnahme der Eosinophilen begleitet. Es finden sich einige Hinweise darauf im Schrifttum (*Schubenko-Schubina*, *Garbusowa-Schibina*¹⁰, *Wassilijew*¹¹ und *Aisenberg*¹²). Die Erythrocytenzahlen bleiben (bei langdauerndem Einfluß hoher Temperatur) nur dann hohe, wenn zugleich mit dem Temperatur-

faktor eine Reihe gewerblicher Schädlichkeiten ihren Nebeneinfluß geltend macht, der im Sinne einer Zunahme der Erythrocyten wirkt (CO u. a.) (*Wolynsky* und *Petrowsky*).

Hinweise auf solche Veränderungen fand ich bei Durchsicht von Material, das von 300 Arbeitern aus überhitzten Werkstätten zu diagnostischen Zwecken gewonnen war. Fast alle Arbeiter wurden der klinischen Untersuchung unterworfen und einige von ihnen auf der Station zur beständigen Beobachtung untergebracht. Unsere Schlüsse bezüglich der Blutveränderungen beim Menschen beruhen in der Hauptsache auf der Analyse des Materials der klinisch Gesunden, die durch die Art ihrer Tätigkeit lange Zeit in hoher Temperatur verweilten. Bei der Untersuchung der Blutpräparate von Menschen und Tieren, die der Einwirkung hoher Temperatur unterworfen waren, ist nicht bloß auf Mengenangaben und die *Schillingsche* Formel, die bei Massenarbeit auch eher zu einer quantitativen und nichtqualitativen wird, zu achten, sondern auch das eingehende Studium der Zellmorphologie im Auge zu behalten bei unbedingter Durchmusterung einer weit größeren Anzahl von Gesichtsfeldern als dieses gewöhnlich bei der Bestimmung der Formel empfohlen wird, da im ersten Stadium die quantitativen Veränderungen bedeutend auffallendere sind als die qualitativen. So finden wir bei der Durchmusterung der Abstriche besonders von Tieren (in geringerem Maße von Menschen) in diesem Stadium Erythroblasten und sehr junge Leukocyten, sogar Myelocyten vor. Diese Zellen können aber bei Zählung einer beschränkten Anzahl von Gesichtsfeldern evtl. nicht angetroffen werden, da sie nicht ins Gesichtsfeld geraten. Ein äußerst markantes diagnostisches Merkmal der ersten Periode besteht in den Veränderungen, denen wir im reticuloendothelialen System des roten Knochenmarks, der Lymphknoten, der Milz und der Leber begegnen. An diesen Zellen äußern sich in hohem Grade ohne phagocytären Eigenschaften und erweisen sie sich als dicht mit Erythrocyten angefüllt. (Einzelheiten sind aus meiner Arbeit¹³ über die histopathologischen Veränderungen der blutbereitenden Organe zu ersehen.) Zur Bestätigung dessen, daß hier die Veränderungen des peripherischen Bluts sich widerspiegeln, hatte ich bloß tierisches Sektionsmaterial zur Verfügung, ich halte es jedoch für zulässig, die Entstehung ähnlicher Veränderungen beim Menschen zu vermuten. Inwieweit sie gleich sind, kann ich einstweilen nicht sagen, da es mir, was die menschlichen blutbildenden Organe betrifft, an Material fehlte. Zu solch einer Annahme berechtigt mich der Befund großer bei Menschen und Tieren zahlreiche rote Blutzellen enthaltenden Zellen im Blut vom Typus Reticuloendothelialien.

In der ersten Periode sind sie selten, in den nachfolgenden, wie unser Tiermaterial zeigt, sind sie in ungeheurer Menge im peripherischen Blut anzutreffen und entsprechen völlig den reticuloendothelialen Zellen der Gewebe.

Es sind also in diesem ersten Restabschnitt für das Verhalten von Menschen und Tieren in der Hauptsache einerseits die Linksverschiebung des Blutes nach *Schilling* charakteristisch, andererseits Entartungserscheinungen an schon vorhandenen Formen, Phagocytose von Erythrocyten im reticuloendothelialen System, Auftreten von Schatten und Vermehrung stark segmentierter Neutrophiler. Unsere Beobachtungen bezüglich der Struktur des roten Knochenmarks und anderer blutbildenden Organe in der ersten Periode zeigen, daß die Vermehrung der Blutzellen und die Linksverschiebung nicht auf erhöhter Regeneration beruhen, da in diesen Organen weder Zunahme der Jugendformen noch verstärkte Teilung zu bemerken sind.

Vermutlich kommt hier das Reservezellmaterial zur Verwendung, das ins Blut ausgeschüttet wird. Es gelingt häufig auch bei kurzdauernden Versuche einige Veränderungen zu konstatieren; ich führe hier die Veränderungen der Neutrophilen bei einem Arbeiter von mittlerer Empfindlichkeit an.

Arbeiter A., im Betriebe 6 Jahre, Heizraum der Fabrik „Shestj“.

	J	St	S	Bemerkung
Vor der Arbeit	0—1	7—11	48—51	Im ganzen Präparat 3 Myelocyten
Nach 7stündiger Arbeit	3—4	22—26	42—46	
3 Std. nach Schluß . .	0	5—7	50—60	

Im weiteren beschreiben wir die morphologischen Blutveränderungen nur bei Tieren, deren Organismus wir durch das Fehlen oder die ungenügende Dauer der Intervalle zwischen den Einwirkungen hoher Temperatur seiner Kompensationsfähigkeit beraubt hatten. Hinsichtlich des menschlichen Materials konnten wir keinmal Arbeiter im Stadium gestörten Ausgleiches beobachten, da verschiedene Maßnahmen ihnen die Überwindung der Schädlichkeit erleichtern (häufige Pausen, forcierte Ernährung, Überführung auf andere Betriebe u. a. m.). Es machen aber die Angaben der Untersucher und unsere eigene Beteiligung an Arbeiten, die den Einfluß hoher Temperatur auf Organe und Systeme von Menschen und Tieren betreffen, die Vermutung weiterer Blutveränderungen beim Menschen bei Einwirkung den Ausgleich störender Gaben sehr wahrscheinlich.

Sind Höhe und Dauer der Temperatureinwirkung derartige, daß sie die Kompensationsfähigkeit überschreiten, so tritt die zweite Periode ein. Sie wird durch sehr starke Veränderungen des roten und weißen Blutbildes somit nach Zahl wie Art gekennzeichnet, auch dadurch, daß nach den Veränderungen sich Zwischenzeiten einstellen, wo diese Veränderungen eine Zeitlang stationär bleiben, um dann wiederum einer noch größeren Verschärfung des Prozesses Platz zu machen. Wir sehen

also in der zweiten Periode das Anwachsen der Blutveränderungen. Die Intervalle zwischen den Verschlimmerungen bei gleichbleibender Temperatureinwirkung werden immer kürzer, je mehr der letzte Abschnitt heranrückt. Die Zahl der roten Blutkörperchen fällt von 5—4 $\frac{1}{2}$ Millionen der Norm auf 3 00 000—2 200 000. Die qualitativen Blutzellenveränderungen schreiten fort und erinnern im allgemeinen an die erste Periode, übertreffen sie aber an Stärke. Unter den roten Blutzellen beginnen sehr schwach gefärbte Zellen (Schatten) aufzutreten, auch Zellen mit deutlich basophilem Protoplasma; häufig ist Anisocytose zu beobachten. Es treten ferner Normoblasten auf, etwa 1:800, 1:500. Teils sind es reife Zellen, teils sind sie polychromatophil oder basophil gefärbt. Es kommen auch sehr junge Formen vom Erythroblastentypus vor. Die Veränderungen der Leukocyten erinnern an die der ersten Periode, sind aber stärker; ihre Zahl wächst von 6—7000 der Norm auf 12—25 000 an. Unter den Neutrophilen gibt es weniger stabkernige als im Anfangsstadium (10—15%), mehr Jugendformen (6—10%), Plasma- und Reizformen (3—7%); auch Phagocyten werden angetroffen (vom reticuloendothelialen Typ 0,5—1%), häufiger Myelocyten; die Zahl der Monocyten erreicht in hochgradigen Fällen 15—20%. In einigen Zellen kommt Vakuolisierung zur Beobachtung; in einigen Neutrophilen und Eosinophilen fehlen teils Granula im Protoplasma und sind durch helle Lücken ersetzt. Eine besondere Stellung nehmen die kleinen Lymphocyten ein. Im Gegensatz zum ersten Stadium tritt hochgradige Verringerung ein von 35—30% bis zu 8%. Dieser Lymphocytensturz geht recht rasch vor sich. Trotzdem sehen wir keine degenerativen Veränderungen und Zerfallsformen, die in Anbetracht des anfänglichen Prozentsatzes (35 bis 40%) den Prozeß der Lymphocytenverminderung erklären könnten. Die blutbildenden Organe (s. d. Arbeit über die histopathologischen Veränderungen¹³) zeigten auch das Fehlen stärker als in der Norm ausgesprochener Degeneration der Lymphocyten oder ihres Zerfalls im Anfangsstadium der zweiten Periode. Wir hatten es also mit dem Phänomen einer schnellen (bisweilen 1—3 Tage) und hochgradigen Verringerung der Lymphocyten zu tun, ohne daß ihr Verschwinden auf gewöhnlichem Wege (Degeneration, Zerfall, Phagocytose) zu bemerken war. Unsere anfängliche Annahme einer hochgradig verminderten Produktion dieser Elemente bestätigte sich bei sorgfältigster Durchmusterung der Präparate aus dem Gewebe der Lymphknoten, Milz und Tonsillen nicht. Überall fand sich in den Vermehrungszentren der sekundären Knötchen dieser Organe etwa in normaler Menge Karyokinese der lymphoiden Zellen. Die kleinen Lymphocyten im peripherischen Blut zeigen zuweilen Kernkugeln; mitunter sieht man entstellte Kernformen (*Riedersche*), in einigen Fällen basophile Tüpfelung, übermäßige Basophilie des Protoplasmas und Vakuolisierung. Die häufigste Abweichung ist die Einbuchtung des Kerns, die Vergrößerung der Zelle selbst und das Auftreten von mit Azur gefärbte Körnchen im

Protoplasma. Solche Zellen erinnern sehr an Monocyten, von denen sie späterhin gar nicht zu unterscheiden sind. Dieser Prozeß ist mit der Produktion von Monocyten in fast normaler Menge in Lymphknoten, Milz und einigen vereinzelt Follikeln verbunden und gibt Veranlassung, die Hauptquelle der Monocytenvermehrung in dieser Periode in den lymphoiden Zellen zu erblicken, deren allmählicher Übergang in Monocyten in diesem Falle bloß beschleunigt ist und im peripherischen Blut vor sich geht. Auf Grund der oben beschriebenen Tatsachen ist eine durch die Einwirkung hoher Temperatur vermehrte Umwandlung der kleinen Lymphocyten in Monocyten im Vergleich zur Norm anzunehmen, ein Vorgang, der besonders nach den Arbeiten *Maximows*^{14, 15, 16} und *Blooms*^{17, 18}, als erwiesen betrachtet werden kann.

Die hochgradigsten Veränderungen gehen im peripherischen Blut bei Tieren in der dritten Periode vor sich, die im Gegensatz zur zweiten durch das Fehlen zeitweiliger Verlangsamung des Verlaufs charakterisiert ist. Unaufhaltsam steigern sich die Veränderungen qualitativ und quantitativ, bis das Tier zugrunde geht. Die Zahl der Erythrocyten sinkt bis 1 500 000—900 000, die der Leukocyten kann bis auf 40—50 000 ansteigen. Die so hochgradige Oligocythämie geht auf Rechnung der Erythrocyten und ist mit starkem Fallen des Hb-Gehalts verbunden, der 20—25% erreichen kann. Das Blut ist hell und wäßrig; nicht selten läßt sich auch bei tiefen Einschnitten kein Blut gewinnen, so daß ein größeres Gefäß eröffnet werden muß. In hochgradigen Fällen findet man deutliche Anisocytose. In großer Menge werden Makro- und Mikrocyten (5—15 Mikr.) angetroffen; seltener Riesenformen, die 20—40 Mikr. erweichen, und winzige Zellen von 2—3 Mikr. im Durchmesser (Schizocyten). Die Entstehungsweise solcher Formen scheint uns in diesem Falle eine andere zu sein, wie sie *Ehrlich*, *Heinz*, *Riß* und *Winogradow* in den von ihnen beschriebenen Fällen annehmen. Wir halten die Bildung dieser Art Schizocyten für eng mit dem Faktor der hohen Temperatur verknüpft, der zum Ende der dritten Periode besonders stark ausgesprochen ist, wo der Organismus die Fähigkeit verloren hat, die ganze aufgenommene Wärme durch Wärmeabgabe auszugleichen. Infolge einer solchen Störung der Wärmeregulierung, die in ihren Anfängen bereits in der ersten Periode vorhanden ist, steigt die Temperatur des Körpers, seiner inneren Teile und Flüssigkeiten stark an. So erreichte bei vielen Tieren die Temperatur im Herzen 47—50° C. Dasselbe läßt sich von Harnblase, Leber und vielen anderen Organen sagen. (Das Ansteigen der Körpertemperatur ist, wenn auch nicht in solchem Maße, auch am Menschen bei Überhitzung festzustellen. Sie fällt hier ebenso wie bei Tieren, Aufhören der Einwirkung hoher Temperatur langsam [*Tschernjowski*¹⁹, *Atabekjan*²⁰, *Pfeiffer*²¹, *W. Jefimow*²²]).

Die von *Weidenreich*, *M. Schultze*, *Rollett*²³ u. a. angestellten Versuche mit Überhitzung des Bluts weisen auf sehr eigenartige Verände-

rungen hin, die die Erythrocyten bei Erhitzung des Blutes in oben angegebenen Grenzen erleiden. Die Untersucher geben an, daß die Konturen einiger Erythrocyten sehr ungleichmäßig werden und darauf an der Oberfläche sich abschnürende und im weiteren abreißende Vorwölbungen entstehen. Sie bewahren nach der Beschreibung der Untersucher anfangs das Aussehen und die Farbe eines völlig normalen roten Blutkörperchens. Wir sind der Meinung, daß in ätiologischer Hinsicht die Entstehung der Schizocyten in unseren Fällen auf ähnliche Art zu erklären ist, und sind geneigt, sie für Temperaturschizocyten zu halten; dies um so mehr, als ihre Menge je nach der Höhe der Temperatur schwankt, indem sie bei Erhöhung letzterer zunimmt. Abgesehen von der Form beeinflusst der Temperaturfaktor unmittelbar auch die Erythrocytenmenge, die, wie wir bereits bemerkten, in dieser Periode eine sehr geringe ist. Es ist schon seit den Arbeiten *Lepeschkins* ²⁴, der erhöhte Temperatur auf das Blut von Menschen und Tieren einwirken ließ, bekannt, daß die Erythrocyten anfangs dabei ihr Hb ins Blutplasma abgeben und als farblose Schatten zurückbleiben (was auch bei uns der Fall war), und darauf auch selbst in großen Mengen im Blutplasma aufgelöst werden (wir fanden auch Trümmer von Erythrocyten im Plasma).

Auf die Abnahme der Erythrocyten im peripherischen Blut ist die erhöhte Phagocytose durch Zellen des reticuloendothelialen Apparats ebenfalls von Einfluß (worauf ich oben hinwies); außerdem zerfallen die Erythrocyten im peripherischen Blut u. a. Abgesehen von der Größe ändert sich auch die Form einiger Erythrocyten, obgleich keine auffallende Poikilocytose beobachtet wird; immerhin werden (im Abstrich und Hängetrophen) flache Erythrocyten mit zerfressenen Rändern, flaschenförmige, runde und andere Formen angetroffen. Die Färbbarkeit der Erythrocyten ist ebenfalls verändert; neben Schatten, die meist durch Hämolyse entstanden sind, werden vereinzelt stark mit Eosin (nach *Pappenheim*) gefärbte Zellen gefunden. Teils sind sie ganz gefärbt ohne zentrale Aufhellung, teils bleiben sie als Schatten ganz ungefärbt oder es bleibt nur ein schmaler Randstreifen übrig. Es kommen auch Erythrocyten vor, die einige vollkommen ungefärbte, bisweilen durch Anastomosen verbundene Bezirke von verschiedener Form enthalten. In weitem Maße variiert auch die Farbe der Erythrocyten bei Anwendung der *Pappenheimschen* Methode. Wir sahen alle Übergänge von reinem Eosinrot bis zu fast blauer Färbung, darunter eine Nuance wie Zigarrenrauch. Basophile, polychromatophile, Erythrocyten und Übergangsstadien werden in großer Menge angetroffen, mitunter im Verhältnis 1:5, 1:10 zu den gewöhnlichen eosinophilen. Zu den seltenen Befunden gehören körnige und andere Einschlüsse der Erythrocyten; meist sind es basophile Schollen (wahrscheinlich Kernreste-*Jolly*-Körperchen). Die Zahl der kernhaltigen Erythrocyten nimmt stark zu (1:100, 1:50). Ihre Größe wechselt; bald finden sich sehr kleine von 4 Mikr., bald große von 15—20 Mikr., meist

8—12 Mikr. Diese Elemente haben bald eosinophiles bald basophiles Protoplasma; letztere werden in weit größerer Menge vorgefunden und gehören nach Färbung, zartem Kerngerüst und Vorhandensein eines Kernkörperchens zu urteilen, zu den sehr jugendlichen myeloiden Formen. Nicht selten wird Karyokinese beobachtet, die im peripherischen Blut vor sich geht; seltener sahen wir direkte Teilung. Bisweilen werden zweikernige Erythroblasten gefunden. Es kommen Bilder vor, die darauf hinweisen, daß die Erythroblasten ihre Kerne ausstoßen, die darin frei im Plasma liegen.

Die Gesamtmenge der Leukocyten wächst im Blut stark an und erreicht in schweren Fällen langdauernder Überhitzung 40—55 000. Im allgemeinen nimmt im Vergleich zu den früheren Perioden die Zahl der jugendlichen Formen bedeutend zu; zugleich erscheinen mehr phagocytierende Zellen. Endlich werden in größerer Menge entartende Zellen vorgefunden. Vorwiegend sind es kleine Lymphocyten, deren Zahl stark abnimmt, bis 0,5—5,0%, was sich in diesem Zeitabschnitt teilweise auch durch ihre verminderte Bildung in den betreffenden Organen erklären läßt, da Präparate aus Lymphknoten und besonders aus der Milz teilweise Vernichtung der *Malpighischen* Körperchen und Verringerung der Teilungsfiguren in den Lymphknoten zeigen¹³.

In Präparaten des peripherischen Bluts ist eine Reihe aufeinanderfolgender Veränderungen der kleinen Lymphocyten zu bemerken, deren Kern durch Karyorhexis in einzelne Schollen zerfällt, die späterhin verschwinden. Das Protoplasma einer solchen Zelle ist vakuolisiert, grobflockig und weist nicht selten azurophile und methylenophile Granula auf. Die weiteren Veränderungen führen zu völliger Vernichtung der Kernsubstanz und Zerfall des Protoplasmas. Zu den an den kleinen Lymphocyten im dritten Stadium beobachteten Veränderungen gehören auch farblose — chromophobe — Flecken, die zuweilen auch in Monocyten vorkommen. Die kleinen Lymphocyten unterliegen auch in dieser Periode der Umwandlung in Monocyten, wie dieses in der zweiten Periode oben beschrieben ist; es geht dieses hier in noch höherem Maße vor sich. In größerer Menge als in der zweiten Periode werden Plasma- und *Türksche* Zellen angetroffen. Auch Zellen vom Typus der großen Lymphocyten werden bemerkt. Die Monocyten vermehren sich bedeutend (bis zu 35—40%). Sie stellen ein buntes Bild dar infolge der verschiedenen Formen des Kerns und der Zelle selbst, der verschiedenen Größe und Protoplasmafärbung. Sie enthalten häufig basophile Granula und Schollen, einzelne phagocytierte Erythrocyten, Erythroblasten und basophile Protoplasmapartikel (offenbar zerfallene kleine Lymphocyten). Es muß auf das Vorkommen von Zellen geringer Größe (Mikromonocyten 6—8 Mikr.) und auch solcher von eckiger Form hingewiesen werden. Die Vermehrung der Monocyten steht, abgesehen vom bereits oben erwähnten Prozeß der Umwandlung kleiner Lymphocyten in dieselben,

in Verbindung mit der Vermehrung der zu dieser Zeit im peripherischen Blut auftretenden Phagocyten vom Typus der reticuloendothelialen Zelle.

Die daraufhin gerichtete Untersuchung von Gewebepreparaten (Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Leber) spricht in überzeugender Weise dafür, daß mit Erythrocyten, Erythroblasten und ihren Trümmern beladene oder auch solche nicht enthaltende reticuloendotheliale Zellen in der Lichtung der Blutgefäße dieser Organe und im peripherischen Blut erscheinen. Es gibt eine ganze Reihe von Übergangsstufen von retikulären Phagocyten zu atypischen und typischen Monocyten (*Sasybin*). Wenn wir den gegenwärtigen Stand der Frage und den unzweifelhaften Ursprung eines Teils der Monocyten aus Zellen des Reticuloendothels in Betracht ziehen (*Siegmund* ²⁶, *Schittenhelm* und *Erhardt* ²⁷, *Schilling* ²⁸, *Paschkis* ²⁹, *Büngeler* ³⁰), sind wir auf Grund unserer eigenen Beobachtungen geneigt, viele im peripherischen Blut angetroffene Monocyten als Zellen aufzufassen, die in der Blutbahn bei Einwirkung hoher Temperatur ausgewanderten und an der Peripherie erschienenen Reticuloendothelien Zellen entstanden sind. Dieses findet außer dem Vorkommen sehr überzeugender Bilder von Übergangsformen seine Bestätigung auch darin, daß die vergleichende Zählung der Monocyten und der oben erwähnten Zellen in den Gefäßen fixierter Organe, in Abdrücken und Abstrichen derselben in großer Menge reticuloendotheliale Zellen ergibt, während sie in den Gefäßen an der Peripherie in weit geringerer Anzahl vorhanden sind, hier aber der Hundertsatz der Monocyten größer ist. Im ganzen ist aber die Zahl der reticuloendothelialen Phagocyten im peripherischen Blut eine größere als in der zweiten Periode und beläuft sich mitunter auf 3—6%. Die Veränderungen der Granulocyten beziehen sich sowohl auf Menge, wie Art. Ihre Vermehrung geschieht vorwiegend auf Rechnung der Neutrophilen, während Basophile im peripherischen Blut gänzlich fehlen können. Die qualitativen Veränderungen bestehen im Erscheinen von Jugendformen und atypischen und degenerierten Zellen. Die bereits beim Studium des Blutbildes im zweiten Stadium beschriebenen Jugendformen zeichnen sich hier bloß durch stärkere Linksverschiebung nach *Schilling* aus. Es kommen hier alle Formen vor, angefangen von jugendlichen Neutrophilen bis zu Myeloblasten; der Hundertsatz der jugendlichen Zellen ist hier ein noch höherer als im zweiten Stadium. Zugleich mit dem Erscheinen der Jugendformen treten sowohl in einigen derselben wie auch in einem Teil der reifen, im Blut befindlichen Zellen Entartungen in Protoplasma und Kern auf. Die Kerne selbst sehr junger Zellen werden kompakt; man sieht neutrophile Leukocyten mit 7—8 Kernsegmenten. Im Protoplasma sind häufig Vakuolen, zwischen den Granula Lücken vorhanden; basophile Körner und Schollen kommen besonders oft in Monocyten und reticuloendothelialen Phagocyten vor.

Einen Teil der atypischen Körner und Schollen betrachten wir in einigen Fällen von Klümpchenbildung im Protoplasma als unmittelbare Folge der Einwirkung hoher Temperatur. Seit den Arbeiten *Halliburtons*³¹ bereits ist es bekannt, daß bei einer Temperatur von 45° C die Ausfällung einiger Eiweißfraktionen der Zellen beginnt. Da in unseren Fällen, wie oben angegeben, die Temperatur oft diese Grenze überstieg, halten wir eine solche Vermutung für vollkommen zulässig. Grob und ungleichmäßig gekörnte Granulocyten kommen ziemlich selten vor. Zu denselben gehören hauptsächlich Eosinophile, deren Granula von verschiedener Größe sind, während die Protoplasmafärbung eine bunte ist (teils oxyphil, teils hasophil). Die Lipoidfärbung ergibt zum Unterschied von der gewöhnlichen viel Lipoidfettkörner, Schollen und grobe Körperchen in einigen Monocyten und reticuloendothelialen Phagocyten des Bluts; in Eosinophilen werden Körnchen von verschiedener Größe beobachtet, dasselbe in Neutrophilen aber sehr selten. Im peripherischen Blut werden besonders bei Tieren, deren Beeinflussung durch hohe Temperatur in schwerem Zustande plötzlich unterbrochen wurde, in bedeutender Menge karyokinetische Figuren in verschiedenen Blutzellen beobachtet. Besonders zahlreich sind sie in Zellen, die im Aussehen des Protoplasmas und ihrer Einschlüsse den Monocyten entsprechen. In jungen Leukocyten wird selten Karyokinese vorgefunden. Beim Studium des Gewebes von Knochenmark und anderen blutbildenden Organen konnten wir uns davon überzeugen, daß in den dem Ende der dritten Periode entsprechenden Stadien vor dem Tode des Versuchstiers die Menge der karyokinetisch sich teilenden Zellen in diesen Organen sehr gering ist und weit hinter der Norm zurückbleibt. Anscheinlich setzt also, sobald der Versuch am Tier unterbrochen wird, eine stürmische Ersatzbildung im peripherischen Blut ein. Bei Einwirkung hoher Temperatur steigert sich im zweiten Stadium und zu Beginn des dritten die Funktion der blutbildenden Organe nicht nur durch verstärkte Bildung und Ausstoßung junger unreifer Formen hauptsächlich von Neutrophilen und Erythrocyten, sondern auch infolge der Bildung von Herden extramedullare Myelopoese an verschiedenen Stellen. Es scheint uns, daß die Ursache des plötzlichen Stillstandes oder der hochgradigen Herabsetzung der Erzeugung der blutbildenden Organe am Ende der dritten Periode in der starken Erhöhung der Körpertemperatur des Tieres zu suchen ist, worauf wir oben hinwiesen. Neuere Untersuchungen *Kokotts*³² u. a. über den Einfluß hoher Temperatur auf den Vorgang der karyokinetischen Teilung zeigen, daß bei einer Temperatur von 44—46° die Teilung aufhört. Es ist bekannt, daß die Temperatur der inneren Organe bei Menschen und Tieren unter verschiedenen Bedingungen auch höhere Grade erreichen und das Tier dabei am Leben bleiben kann. Solche Angaben finden sich in den Arbeiten *Sonnes*, *Loewys* und *Dornos*³³ und *Frolows*³⁴. Wie bemerkt, ist die Temperatur in der dritten Periode

eine außerordentlich hohe (46—50° C) und bildet daher ein Hindernis für die Karyokinese in den inneren Organen, in denen sie besonders lang anhält. In den Arbeiten *J. Rosenthals*³⁵, *Kostjurins*³⁶ und *Nasarows*³⁷ finden wir Angaben über Temperatursteigerung bei Überhitzung des Tiers (Hund) bis zu 45—46,8°. Wird jetzt die auf das Tier einwirkende hohe Temperatur beseitigt, so treten in dem an der Oberfläche zirkulierenden und daher am schnellsten abkühlenden peripherischen Blut (was bei Einwirkung von Kälte oder bei kalter Witterung besonders auffallend ist) hochgradig degenerative Eigenschaften in Erscheinung. Bedeutend seltener finden wir in Leukocyten des peripherischen Bluts die direkte Teilung. Bei Untersuchung von Abklatschpräparaten innerer Organe kann man sich davon überzeugen, daß in hochgradigen Fällen verschiedene Stadien der Blutbildung angetroffen werden. So bemerken wir z. B. im Leberblut in weit größerer Anzahl als an der Peripherie jugendliche Zellen vom Erythrocytentypus. Hier gibt es auch in großer Menge ganz junge Leukocytenformen, speziell Eosinophile, während wir letztere im peripherischen Blut fast gar nicht antreffen. Übrigens werden reifere Eosinophile bei Fehlen derselben im Blut in der Submucosa des Darmkanals gefunden. Man sieht im Leberblut auch zahlreiche *Kupffersche Zellen*, die mit Erythrocyten und Zelltrümmern angefüllt sind. Das Milzblut ist ebenfalls reich an Megaloblasten und Erythroblasten; es werden in großer Menge Monocyten angetroffen, aber sehr wenig Lymphocyten; vorwiegend Lymphoblasten. Wir finden hier Reizungsformen und retikuläre Phagocyten, in geringer Menge Granulocyten. In den Lymphknoten fällt die große Anzahl Monocyten und reticulo-endothelialer Phagocyten auf; Lymphocyten sind wenig vorhanden. Die weitere Entwicklung der Blutveränderungen wird gewöhnlich durch den Tod abgebrochen, da nach unseren Beobachtungen, die wir durch die in unserer Abteilung arbeitenden Ärzte machen konnten (*Finkel*³⁸, *Krukower*³⁹ und *Brodski*⁴⁰), die Veränderungen anderer Systeme, wie Nervensystem, Atmungs- und Verdauungsorgane, zu dieser Zeit so hochgradige sind, daß sie den Tod herbeiführen.

Beobachtungen an Menschen und das uns zugängliche Schrifttum zeigen, daß der Mensch im Vergleich zum Tier infolge vollkommenerer Wärmeregulation, Schweißabsonderung und einigen anderen spezifischen Eigentümlichkeiten widerstandsfähiger gegenüber der Einwirkung hoher Temperatur ist. Immerhin berechtigen die Beschreibung des Todes, einige von verschiedenen Untersuchern beschriebene Bilder von Organveränderungen, wie auch unsere Beobachtungen von Veränderungen des peripherischen Bluts und die Bekanntschaft mit den Arbeiten anderer Ärzte, die in unserem Laboratorium die Einwirkung hoher Temperatur auf den menschlichen Organismus beobachteten, zur Annahme des in in gewissem Grade gemeinsamen Charakters der bei Menschen und Tieren vorliegenden Veränderungen. Es ist dies um so wahrscheinlicher, als

wie gesagt von vielen Autoren unternommene vergleichende Arbeiten³ den gemeinsamen Charakter des Prozesses in qualitativer Beziehung bestätigen.

Erklärung der Abbildungen.

Die Präparate sind nach der *Pappenheimschen* panoptischen Methode fixiert und gefärbt. Nr. 16 sind mit F-Alc. fixiert und α -Naphthol-Sudan gefärbt. 700fache Vergrößerung (Zeiß Ob. 100, Ok. 6 komp. [7 \times].) Die Präparate Nr. 1 bis 17 sind Abstriche des peripherischen Bluts. Die Präparate Nr. 1 und 2 sind aus Menschenblut im ersten Erhitzungsstadium angefertigt, die übrigen aus Hundeblood im dritten Stadium.

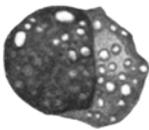


Abb. 1.

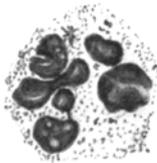


Abb. 2.



Abb. 3.



Abb. 4.



Abb. 5.

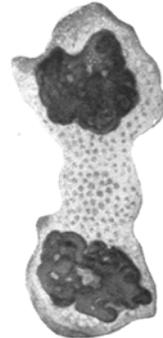


Abb. 6.

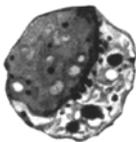


Abb. 7.

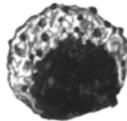


Abb. 8.

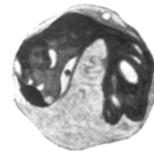


Abb. 9.

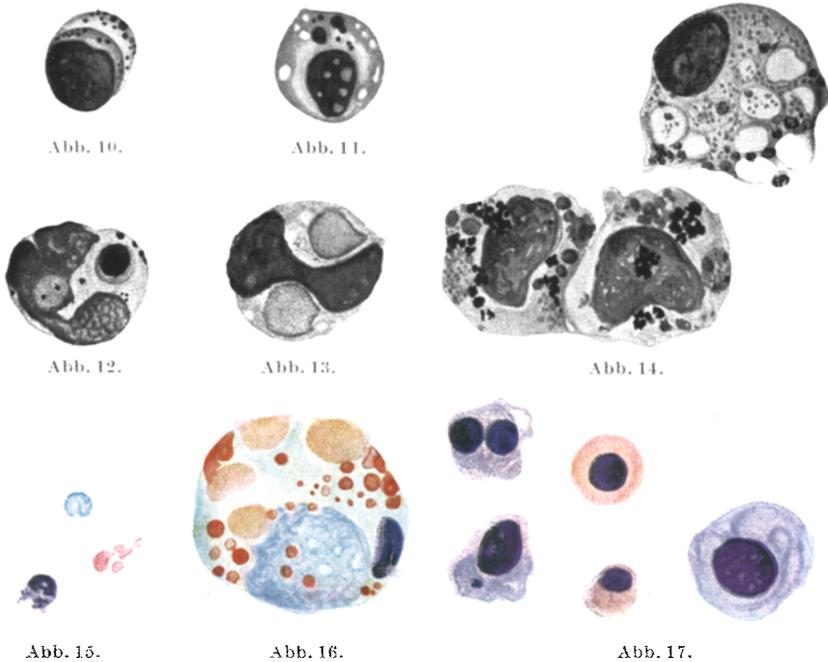
Abb. 1. Plasmazelle vom Menschen nach Arbeit in überhitztem Raum.

Abb. 2. Stark segmentierter Kern eines neutrophilen Leukocyten des Menschenbluts nach Arbeit in überhitztem Raum.

Abb. 3—6. Verschiedene Stadien der Karyokinese in Monocyten und retikulo-endothelialen Zellen.

Abb. 7—8. Degenerative Veränderungen von Granulocyten.

Abb. 9. Auftreten chromofober Bezirke im Kern eines degenerierten Monocyten.



- Abb. 10—11. Degenerative Veränderungen kleiner Lymphocyten.
 Abb. 12—13. Monocyt mit im Protoplasma enthaltenen verschluckten Zellen und deren Trümmern.
 Auf Abb. 14 sind in allen drei Phagocyten Kohlenstaubkörnchen im Protoplasma zu sehen (deutlich ausgesprochene Anthrakose beim Tier).
 Abb. 15. Im Blutplasma vorkommende Zelltrümmer.
 Abb. 16. Retikulo-endothelialer Phagocyt, der im Protoplasma Reste der Kernsubstanz einer verschlungenen Zelle, Erythrocyten und Fett-Lipoid-Granula enthält.
 Abb. 17. Verschiedenartige bei Überhitzung vorkommende Erythroblasten.

Was die Wärmemenge betrifft, sind die Forscher der Meinung, daß dank guter Wärmeregulation beim Menschen ein 2—3stündiger Aufenthalt in der Wärmekammer bei 50° dem einstündigen Aufenthalt des Hundes in derselben entspricht.

Nach Feststellung der bei Menschen und Tiere durch Erhitzung erfolgenden Blutveränderungen wiesen wir darauf hin, daß viele im Blut von Menschen und Tieren bei von hoher Temperatur begleiteten Krankheiten beobachteten und vielfach als für diese spezifisch beschriebenen Veränderungen zum großen Teil sich im Rahmen der gewöhnlich bei Einwirkung hoher Temperatur vor sich gehenden Veränderungen unterbringen lassen.

Zum Schluß bringe ich drei besonders charakteristische Tabellen der Mengenveränderungen des peripherischen Blutes bei Überhitzung des Tiers.

Akuter Versuch.			Versuch von mittlerer Dauer.		
Blutentnahme	Blutzellen		Blutentnahme	Blutzellen	
	rote	weiße		rote	weiße
Vor dem Versuch	4000000	6000	Vor dem Versuch	5800000	7000
Nach 2 Stunden	5000000	7000	Nach 1 Tage . .	6000000	9000
„ 5 „	6000000	9000	„ 2 Tagen .	4300000	11000
			„ 4 „	2800000	22000
			„ 5 „	1400000	34500

Chronischer (langdauernder) Versuch.

Blutentnahme	Hämoglobin %	Blutzellen	
		rote	weiße
Vor dem Versuch	90	5600000	6700
Zu Ende des 1. Tages	93	6200000	7000
Nach 2 Tagen	80	4100000	9800
„ 3 „	70	4200000	12000
„ 4 „	65	4280000	11200
„ 7 „	60	3580000	15200
„ 9 „	63	3000000	14800
„ 11 „	50	2400000	18650
„ 12 „	40	2000000	20000
„ 14 „	43	1500000	30000
„ 15 „ { am Morgen .	30	1200000	38000
„ 15 „ { am Abend .	25	1000000	42000
„ 16 „ (am Morgen) .	20	900000	50000

An diesem Tage, 2 Stunden nach der Blutentnahme, ging das Tier ein.

Schrifttum.

¹ *Wigdortschik, N. A.*: Gewerbepathologie. Kursus der Gewerbekrankheiten. Moskau-Leningrad 1930 (russ.). — ² *Klineberger, Carl*: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, 2. Aufl. Leipzig 1927. — ³ *Severin, S. E.*: Der Einfluß des Aufenthalts in Bedingungen hoher Temperatur auf die chemische Zusammensetzung des Bluts und der Cerebrospinalflüssigkeit des Hundes und die chemische Zusammensetzung von Schweiß und Urin des Menschen. (Sammelvortrag der Arbeiten von *A. M. Blinowa, G. W. Gervis, K. S. Samytschkina, E. A. Kafijewa, A. G. Kostowa* und *S. E. Severin* auf dem 4. Allun.-Kongreß d. Physiologen in Charkow am 20. bis 27. Mai 1930 (russ.). — ⁴ *Dshiwilegowa, M.*: Veränderungen der Substantia granulo-filamentosa, des prozentualen Hb-Gehalts und der Blutviscosität bei Einwirkung hoher Temperatur auf den Organismus. Ersch. in *Iswest. Sewero-Kawkask. Inst. Truda u. Profpatologii* 1933 (russ.). — ⁵ *Jegorow, A.*: Sonne und Blut. *Fisitscheskaja Kultura*, Januar-März 1928 (russ.). — ⁶ *Bogdanow, W. A.* u. *R. E. Chosak*: Die Tätigkeit der Hochofenarbeiter und der Reaktion des Organismus auf dieselbe. *Abh. d. Obuch-Institut. f. Erforsch. d. Gewerbekrankh.* 1929 (russ.). — ⁷ *Arkadjewsky u. Jawnel*: Sanitär-klinisches Material zum Walzprozeß im Walzwerk. *Publiziert Abh. d. Obuch-Institut. f. Erforsch. d. Gewerbekrankh.* 1929, Nr 4 (russ.). — ⁸ *Dmitrijewa, F. D., A. L. Nissnewitsch u. E. J. Schilowzowa*: Zur sanitär-klinischen Charakteristik der Arbeit der beim Trocknen von Spitzen Beschäftigten. *Publiziert Abh. d. Obuch-Institut. f. Erforsch. d. Gewerbekrankh.*

- 1929 (russ.). — ⁹ *Artemjew, S. G., A. A. Kissel u. A. Ch.: Petratschew: Zuckerproduktion.* Publiziert Abh. d. Obuch-Instit. f. Erforsch. d. Gewerbekrankh. 1929 (russ.). — ¹⁰ *Schubenko-Schubin u. Garbusowa-Schubina: Das Blutbild bei in überhitzten Werkstätten Arbeitenden und seine Bedeutung.* Gig. Truda (russ.) 1927, 5. — ¹¹ *Wassiljew: Das Blutbild bei Arbeitern des Martinbetriebes.* Profpatol. i Gig. (russ.) 1928, 3. — ¹² *Aisenberg, S. A.: Einige hämatologische Daten bei Arbeitern von Martin- und Walzwerken.* Trudy ukrain. Inst. Pat. i Gig. Truda 1929 (russ.). — ¹⁴ *Maximow, A.: Der Lymphocyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im post-fetalen Leben der Säugetiere.* Fol. haemat. (Lpz.) 138 (1909). — ¹⁵ *Maximow, A.: Die cytologischen Eigenschaften der Fibroblasten, Reticulumzellen und Lymphocysten des lymphoiden Gewebes außerhalb des Organismus, ihre genetische Wechselbeziehung und prospektiven Entwicklungspotenzen.* Arch. mikrosk. Anat. 97 (1923). — ¹⁶ *Maximow, A.: Über die experimentelle Erzeugung von myeloiden Zellen in Kulturen des lymphoiden Gewebes.* Arch. mikrosk. Anat. 97 (1923). — ¹⁷ *Bloom, W.: The transformant of the lymphoc. of the thorac. duct of the rabbit into polyblastr. (Makrophagen) entissue culture.* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24 (1927). — ¹⁸ *Bloom, W.: The hemopoetic potency of the small lymphocyte.* Fol. haemat. (Lpz.) 33 (1925). — ¹⁹ *Tschernjawscky, M. J.: Gewerbliche Schädlichkeiten der Schweißarbeit.* Vrac. Delo (russ.) 1924. — ²⁰ *Atabekjan: Untersuchung der Arbeiter an Öfen der statlichen D.-Porzellanfabrik.* Gig. Truda (russ.) 1926. — ²¹ *Pfeiffer, Ernst: Studien über die Wärmeregulation bei Heizern auf Tropenschiffen.* Ref. Zbl. Hyg. 1925. — ²² *Jefimow, W. W.: Das Arbeitsregime bei hoher Temperatur.* Gig. Truda (russ.) 1929. — ²⁴ *Lepeschkin, W. W.: Morphologische Eigentümlichkeiten der roten Blutkörperchen im Lichte der Kolloidchemie.* Biol. generalis Wien. 1925. — ²⁶ *Siegmund: Über das Schicksal eingeschwemmter Reticuloendothelien (Bluthistiocyten) in den Lungengefäßen. Ein weiterer Beitrag zur Entstehung von Gefäßgranula.* Z. exper. Med. 50 (1926). — ²⁷ *Schittenhelm, A. u. W. Erhardt: Untersuchungen über die Beziehungen des reticuloendothelialen Systems zu den großen Monocyten des Bluts mit Hilfe der Vitalspeicherung.* Z. exper. Med. 46 (1925). — ²⁸ *Schilling, V.: Über hochgradige Monocytosen mit Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa und über die Herkunft der großen Mononucleären.* Z. klin. Med. 88 (1919). — ²⁹ *Paschkis, K.: Zur Frage der Abstammung der großen Mononucleären.* Virchows Arch. 259 (1926). — ³⁰ *Büngler, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Monocyten des Blutes und ihre Genese aus den Reticuloendothel.* Beitr. path. Anat. 76, (1926). — ³¹ *Halliburton: Zit. nach Principles of Human Physiology.* By Ernest Starling, London 1915. — ³² *Kokott, W.: Zur Frage des Einflusses erhöhter Temperatur auf die Mitosen in Gewebeskulturen.* Z. Zellforsch. 11 (1930). — ³⁴ *Frolow: Heliotherapie (russ.)* 1930. — ³⁷ *Nasarow: Über die Bedeutung künstlich erzeugter Schwankungen der Körpertemperatur für den tierischen Organismus.* St.-P. Diss. (russ.) 1881. — ³⁸ *Finkel: Histopathologische Veränderungen des Nervengewebes bei Einwirkung hoher Temperatur.* Erscheint in Izv. Sew.-Kawkask. Inst. Truda u Profpatol. für das Jahr 1933 (russ.). — ³⁹ *Krukower, J. M.: Histopathologische Veränderungen der Atmungswege bei Einwirkung hoher Temperatur.* Erscheint in Izv. Sew.-Kawkask. Inst. Truda u Profpatol. für das Jahr 1933 (russ.). — ⁴⁰ *Brodsky, J. F.: Histopathologische Veränderungen der Verdauungsorgane bei Einwirkung hoher Temperatur.* Erscheint in Izv. Sew.-Kawkask. Inst. Truda u Profpatol. für das Jahr 1933 (russ.).

(Aus der Histopathologischen Abteilung des Nordkaukasischen Instituts für die Erforschung des Arbeitsvorganges und der Gewerbepathologie
Direktor: Prof. Dr. A. A. Kolossow] Rostow a. Don.)

Histopathologische Veränderungen der blutbildenden Organe bei Einwirkung hoher Temperatur*.

Von

Prof. Dr. Nikolaj Sasybin,
Medizinisches Institut Iwanowo.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Dezember 1932.)

Einleitung.

Die bei Menschen und Tieren im peripherischen Blute bei Einwirkung hoher Temperatur auftretenden histopathologischen Veränderungen gehen (wie unsere Beobachtungen zeigten **, unter Beteiligung der blutbereitenden Organe vor sich. Letztere weisen bei lang dauernder Einwirkung des besagten Faktors hochgradige mikroskopische Veränderungen auf. Der Wunsch, die Mitbeteiligung dieser Organe und ihren Einfluß auf die im peripherischen Blute beobachteten Veränderungen, sowie die in den Organen selbst sich abspielenden Vorgänge näher zu untersuchen, gab den Anlaß zu vorliegender Arbeit.

Der völlige Mangel irgendwelcher Hinweise betreffs der uns interessierenden Frage in der uns zugänglichen russischen und fremdländischen Literatur wurde teilweise durch den Umstand ausgeglichen, daß zugleich mit unserer Arbeit in unserem Laboratorium mehrere Forscher mit dem Studium der histopathologischen Veränderungen verschiedener Organe und Systeme (Nervensystem, Atmungs-, Verdauungsorgane u. a.) bei Einwirkung hoher Temperatur beschäftigt waren. So beruhen die Schlußfolgerungen in der uns beschäftigenden Frage nicht nur auf der Kenntnis der histologischen Veränderungen der blutbildenden Organe und des peripherischen Blutes, sondern auch der im ganzen Organismus vorgehenden Veränderungen.

Das Studium der Veränderungen von seiten verschiedener Systeme und Organe ist um so unentbehrlicher, als, wie wir beobachten konnten, viele der letzteren nicht nur mittelbar in die Entwicklung des in den blutbereitenden Organen stattfindenden Prozesses hereingezogen sind, sondern auch selbst den regsten Anteil an ihm nehmen, wobei einige in Mitleidenschaft gezogene Organe in untrennbare Beziehungen zu den

* Vorgetragen in der wissenschaftlichen Sitzung-Konferenz Iwanowo-Wosnessensk Med. Institut am 23. November 1932.

** Siehe meine Arbeit über histologische Veränderungen des peripherischen Blutes bei Einwirkung hoher Temperatur¹. (Dieses Archiv, S. 96 f.)

blutbildenden Organen treten, da sie selbst infolge der in ihnen vorgegangenen Veränderungen sich an der Blutbildung zu beteiligen beginnen.

Material und Untersuchungsmethoden.

Als Untersuchungsmaterial dienten uns Tiere, die der Einwirkung hoher Temperatur verschiedener Grade (38—60° C) und Dauer (3 Stunden bis 35 Tage) unterworfen worden waren; es waren ihrer 20, davon 17 Hunde und 3 Katzen.

Die Erhitzung der Tiere ging in einem Teil der Versuche ununterbrochen vor sich, in anderen Fällen mit Unterbrechungen. Das Tier wurde zu diesem Zweck in einer in unserem Laboratorium konstruierten, mit guter Ventilations- und Thermoregulationsvorrichtung versehenen Wärmekammer untergebracht und befand sich in einem offenen Käfig in einer überhitzten Werkstatt der Fabrik „Shestj“.

Gewebe und Organe wurden nicht später als 10—15 Min. nach dem Tode des Tieres entnommen, das gewöhnlich durch Chloroform oder Blutentziehung (Durchschneidung der Arteria carotis communis) getötet wurde. Im Falle des plötzlichen Todes wurden die Organe nicht später als nach 30 Min. entnommen (im Winter). Nach äußerer Besichtigung wurden aus den Organen kleine dünne Stücke herausgeschnitten und gewöhnlich mit *Helly-Maximowscher* Flüssigkeit fixiert, auch nach *Susa*, *Heidenhain* in Methylalkohol F-Alk (50% Alkohol 90,0 + Formalin 10,0) und Formalin 1 : 4. In einigen Fällen geschah die Fixierung durch Einspritzung des Fixationsgemisches in die Blutgefäße des Organs. Nach Spülung in Wasser oder Alkohol je nach dem Fixator (und Behandlung mit Jod wenn nötig) wurden die Objekte in Paraffin oder Zelloidin eingebettet. In einigen Fällen wurden sie in Gefriermikrotomschnitte zerlegt. Die Dicke der Schnitte betrug je nach dem Zweck der Untersuchung 3—15 Mikr. Die Paraffinschnittbänder wurden mit Eiweiß aufgeklebt. Die Schnitte wurden auf dem Objektträger mit Hämalaun-Azur-Eosin nach *Maximow* gefärbt, mit Azur-Eosin nach *Pappenheim*, nach *May-Grünwald-Giemsa*, mit *Ehrlichs* Triacidlösung, mit Hämatoxylin- α -Naphthol-Sudan nach *Sehrt*, auch mit Hämatoxylin-Eosin und Carmin-Wasserblau. Die Präparate kamen je nach dem Zweck der Untersuchung und der Behandlungsmethode in neutralen Kanadabalsam, Glycerin-Gelatine oder Gummi-Sirup nach *Apathy*.

Der Untersuchung der blutbildenden Organe ging die Untersuchung des peripherischen Bluts des entsprechenden Tieres während des ganzen Versuchs voran, der nach einer, in einer speziell diese Frage betreffenden Arbeit¹ beschriebenen Methode ausgeführt wurde. Außerdem wurden vor der Entnahme des Organs Abstriche von Blut aus den Gefäßen der Organe angefertigt.

Eigene Beobachtungen.

Ebenso wie die Veränderungen des peripherischen Bluts entwickeln sich die Veränderungen in den blutbereitenden Organen entsprechend der Dauer und Häufigkeit der Einwirkung der hohen Temperatur, während die Gesamtealorienmenge, die dem Tier zuströmt, von geringerer Bedeutung ist. Wie für die Beeinflussung des peripherischen Bluts kommen auch hier meist dieselben auf die Intensität des Prozesses einwirkenden Bedingungen in Betracht (reichliches Trinken, Dicke der Haut u. a.). Hier, wie auch in der erwähnten Arbeit, halten wir es für angezeigt, uns zuerst mit der akuten Einwirkung hoher Temperatur zu befassen, d. h. einer solchen, wo sich das Tier ununterbrochen unter dem Einfluß einer Temperatur von 50—60° C befindet und rasch (in

2 $\frac{1}{2}$ —6 Stunden) zugrunde geht, und darauf zur chronischen Einwirkung hoher Temperatur überzugehen, wo das Tier entweder infolge niedrigerer Temperatur oder Unterbrechungen in ihrer Einwirkung lange Zeit am Leben bleibt. Die akute Einwirkung hoher Temperatur äußert sich in geringem Maße an den blutbildenden Organen was dadurch bedingt ist, daß die in ihnen möglichen Veränderungen infolge des durch Veränderungen in anderen Systemen hervorgerufenen baldigen Todes des Tieres zum Stillstand kommt. Wenn sich Veränderungen einstellen konnten, so sind sie ihrem Charakter nach im ganzen dieselben in allen blutbildenden Organen und bestehen in mehr oder weniger ausgesprochener Aufnahme roter Blutzellen durch Reticuloendothelien der blutbildenden Organe und der *Kupfferschen* Zellen der Leber. Im allgemeinen stellen die Veränderungen in dieser Periode in der Regel nichts Charakteristisches vor.

Bei chronischer Einwirkung hoher Temperatur lassen sich, entsprechend den im peripheren Blut festgestellten Beobachtungen, die gleichen drei Perioden unterscheiden: die des Ausgleichs; die des gestörten Ausgleichs, die unter immer mehr und mehr zunehmenden histopathologischen Veränderungen ohne scharfe Grenze in die dritte — agonale —, meist bald mit dem Tode endende übergeht.

Lymphknoten.

Im ersten Abschnitt erinnern die Veränderungen in den Lymphknoten an diejenigen bei akuter Einwirkung hoher Temperatur. Sie beginnen mit erhöhter Tätigkeit der Zellen des retikulären Stromas im Knoten, die ihre phagocytären Eigenschaften recht aktiv bekunden. Ihr Hauptobjekt bilden rote Blutzellen und ihre Trümmer, die wir in den Reticuloendothelien vorfinden. In einigen Fällen wird starke Füllung der Blutgefäße des Lymphknotens beobachtet, auch Auswanderung geringer Mengen von roten Blutzellen per Diapedesin, die dann von Reticuloendothelien verschlungen werden. Einige von diesen verlassen das retikuläre Netz und liegen als freie mehr oder weniger abgerundete Zellen im Sinus.

Das Heraustreten (Abreißen) einzelner Zellen von dem Syncytiumnetz ist auf dem Präparat deutlich in Form verschiedenartiger rundlicher Zellen zu sehen, von denen viele bloß einen dünnen, sie mit der Syncytiummasse verbindenden Stiel haben. Freie mit roten Blutzellen und deren Trümmern beladenen Zellen lassen sich im abführenden Lymphgefäß des Organs vorfinden. Im Stadium des gestörten Ausgleichs sind die Veränderungen weit stärker ausgesprochen und um so stärker, je mehr sich der Vorgang dem agonalen Abschnitt nähert. Sie sind das Ergebnis der fortschreitenden Entwicklung der im ersten Abschnitt beschriebenen Veränderungen, die nach Art und Grad deutlicher und beträchtlicher werden. Bei hochgradigen Veränderungen der zweiten Periode beobachten wir schon makroskopische Veränderungen vieler Lymphknoten. Sie sind

häufig vergrößert, saftreich; die sekundären Follikel treten als scharfe Erhebungen unter der Kapsel hervor. Auf dem Schnitt treten deutlich kleine Herde hervor, die häufiger an der Grenze der Rinden- und Marksubstanz angetroffen werden und sich durch rot- oder gelbbraune Farbe auszeichnen.

Bei Betrachtung mit schwacher und darauf stärkerer Vergrößerung erweist es sich, daß es sich um Anhäufung ungeheurer Mengen retikulärer Phagozyten handelt welche von roten Blutzellen und deren Trümmern erfüllt sind. Die Vermutung der möglichen Entstehung solcher reticuloendothelialer Phagozytenfelder drängte sich auch schon früher zu Beginn des zweiten Stadiums auf, da bereits zu dieser Zeit die herdförmige Anhäufung und karyokinetische Teilung vieler reticuloendothelialer Zellen zu beobachten war. Oft sind im Leib solcher in Karyokinese befindlicher Zellen ganze Zellen und ihre Trümmer enthalten. Der Zellbestand des Lymphknotens wird verwickelter durch das Auftreten verschiedener Zellen, die in der Norm fehlen oder in geringerer Menge vorkommen. So finden wir z. B. zu dieser Zeit in bedeutender Anzahl Erythroblasten von verschiedener Form und Reife in karyokinetischer Teilung.

Die Untersuchung von Präparaten und Organen und der Vergleich derselben mit den Befunden im peripherischen Blut geben uns Grund zur Annahme daß die Zellen vom Erythroblastentypus in den meisten Fällen aus dem Blut stammten und sich hier vermehrten und nicht infolge von Metaplasie entstanden sind, da sie im peripherischen Blut früher als im Gewebe des Lymphknotens auftreten. Von anderen Zellformen fällt besonders die erhebliche Vermehrung der jugendlichen Monocyten- und Granulocytenformen und in einer Reihe von Fällen auch der Mastzellen auf. Die Reticuloendothelien erweisen sich größtenteils als schwer mit phagozytierten Elementen beladen, unter denen nicht nur heile rote Blutzellen und verschiedenartige Erythroblasten, sondern auch andere Zellen vorkommen. So konnten wir in ihnen auch stark segmentierte Neutrophile und kleine Lymphocyten beobachten. Viele Zellen sind dermaßen mit aufgenommenen Teilchen angefüllt, daß sie um das 5—7fache an Größe im Vergleich zur Norm zunehmen.

In den retikulären phagozytierenden Zellen finden wir Vakuolen und offenbar von zerfallenen Erythrocyten herstammendes Pigment (Hämosiderin). In einer Reihe von Fällen fanden wir in phagozytierenden Zellen neben den beschriebenen Gebilden von diesen Zellen gespeicherte Kohlenpigmentkörner. Die von der Zelle aufgenommenen roten Blutzellen werden offenbar gelöst und zerfallen anfangs im Zelleib in kleinere Schollen und Körner. Dieser mit den verschlungenen Zellen vor sich gehende Vorgang äußert sich an ihrer Färbbarkeit, woher wir den Übergang des ihnen bei Eosinfärbung in der Norm eigentümlichen Rosa in Grün oder Bernsteinfarbe beobachten.

Im Pulpa des Knotens, im Lymphsinus und den Gefäßen finden sich in erheblicher Menge Phagozyten vor, die sich von der gesamten Syncytiummasse abgestoßen haben.

Bei spezieller Beobachtung der Monocyten fällt hochgradige Phagocytose von Erythrocyten in denselben auf; auch Mitosen sind zu sehen. In den abgestoßenen und sich abstoßenden Reticuloendothelien sammeln sich in einigen Fällen in bedeutender Menge azurophile Körner an und es nimmt ihr Leib eine bläuliche Farbe (Azur-Eosin) an, weswegen sie von den Monocyten nicht zu unterscheiden sind.

Der dritte und letzte Abschnitt ist durch das Fortschreiten der bereits beschriebenen Veränderungen des zweiten gekennzeichnet. Das mikroskopische Bild besteht, wie im zweiten, in hochgradiger Phagocytose des reticuloendothelialen Systems und seiner verstärkten Wucherung. Viele subkapsuläre Sinus der Marksubstanz erweisen sich als übermäßig durch die in ihnen befindlichen vom allgemeinen Syncytiumnetz abgestoßenen Reticuloendothelien erweitert, die oft gar nicht von Monocyten zu unterscheiden sind. In der Marksubstanz des Knotens nehmen die Kerne mancher phagozytierenden Zellen ein kompliziertes Aussehen an und werden stark gelappt. Einige Zellen verschmelzen miteinander und bilden Haufen, die an Riesenzellen erinnern. Während in der ersten und zweiten Periode die aufgenommenen Zellen vorwiegend aus roten Blutzellen bestanden, ergreift die Phagocytose in der letzten Periode, besonders zum Ende, in bedeutendem Maße die kleinen Lymphocyten, die als heile Zellen oder Trümmer immer häufiger im Leib der phagozytierenden Zellen angetroffen werden. Zugleich mit diesen Erscheinungen werden im Mark des Knotens und in ihren Keimzentren in großer Anzahl degenerierte kleine Lymphocyten vorgefunden, und zwar in einem die in der Norm vorkommenden Bilder weit übertreffenden Maße. Deswegen und auch infolge der extraplasmatischen Zerstörung von Erythrocyten, Erythroblasten und einiger Granulocyten sind in der Follikelsubstanz Körner und Schollen zerfallener Kern- und Protoplasmasubstanz zu sehen. Eine so verstärkte Zerstörung der kleinen Lymphocyten ist mit hochgradigem Rückgang der Karyokinese in ihnen, in den Vermehrungszentren und überhaupt in dem ganzen Lymphknoten verbunden. Einige Keimzentren lassen sich infolge des Undichtwerdens ihrer Masse nicht mehr von den gewöhnlichen Marksträngen unterscheiden und verlieren ihre normale Lage und runde Form. In diesen Fällen scheint es, daß die Zahl der Keimzentren in den Lymphknoten bedeutend abgenommen hat und sie weit voneinander abstehen. Oft erweisen sich große, besonders mittlere Teile der Sekundärknoten von vergrößerten, die Fett- und Eiweißkörner enthaltenden Reticuloendothelien eingenommen. Solche Keimzentren sind bloß am Rand von einer dünnen Schicht, einem aus lymphatischen Zellen bestehenden Ring, bedeckt. Nicht selten fallen in den Sinus der Marksubstanz, offenbar infolge der

Absonderung eines serösen Exsudats, Fibrinfasern aus, die bisweilen mit Neutrophilen durchsetzte Knäuel und Netze bilden. Die Zellen des Lymphknotenmarks bestehen aus einer im Vergleich zur Norm vermehrten Menge junger Granulocyten und verschiedener erythroblastischer Zellen. Es kommen auch viel Mastzellen vor, auch verschiedenartige Polyblasten, reticuloendotheliale Phagocyten und Plasmazellen. Unter all diesen Zellen werden atypische Formen derselben und Erythrocyten von wechselnder Größe (bis zu 40 Mikr.), Färbung (Polychromatophilie) und Form angetroffen.

In einigen Fällen kann man in der Kapsel des Lymphknotens und im umgebenden Bindegewebe Herden extramedullärer Myelopoese begegnen, die wir weiter unten beschreiben. In anderen Fällen kommen Phagocytenanhäufungen vor. In den hochgradigsten Fällen lassen sich im Organ Blutungsherde und Herdinfiltration mit Neutrophilen vorfinden; in anderen bemerkt man Wucherung von fibrösem Bindegewebe und Nekrotisierung einzelner Bezirke. Von allen Lymphknoten erweisen sich die Hals- und Bronchiallymphknoten als am stärksten angegriffen.

Milz.

Im ersten Stadium stimmen die Veränderungen mit denen der Lymphknoten überein, nur sind sie dort meist auffallender. Als Merkmal der ersten Periode läßt sich auch starke Füllung der Milzblutgefäße feststellen.

Das Eintreten der zweiten Periode, der gestörten Kompensation, führt zu hochgradigen Veränderungen des Organs. Makroskopisch ist es um das $1\frac{1}{2}$ —2fache vergrößert, fleischig, von braunroter Farbe und stark blutüberfüllt. Mikroskopisch läßt sich feststellen, daß einige Teile der Pulpa des Organs in weit größerer Menge Erythrocyten enthalten als andere. Makroskopisch entspricht diesem die von roten Herden besäte Schnittfläche des Organs. Die Phagocytose ist in diesem Abschnitt in der Milz weniger ausgesprochen als im Lymphknoten, aber immerhin noch beträchtlich. Es kommen vom Gesamtnetz abgelöste Reticuloendothelien von verschiedener Größe und Form vor. Einige von ihnen enthalten 2—3 Kerne. Die Phagocytose wird jetzt zu einer gemischten, es finden sich in den Phagocyten Neutrophile, Lymph- und andere Zellen. In der Pulpa sind bedeutend mehr rote Blutzellen als in der Norm. Bei Färbung mit Hämalaun-Azur-Eosin nach *Helly-Maximow*-scher Fixierung sind die in der Milzpulpa und in den Phagocyten liegenden Erythrocyten und ihre Trümmer verschieden gefärbt von hellrosa bis gelbgrün und mitunter graublau. Manche von ihnen weichen nicht nur in der Färbung, sondern auch in der Form von der Norm ab. So fanden wir eckige, auch kugelige und solche mit unebenen Rändern u. a.; einzelne rote Blutzellen sind stark vergrößert und erreichen 40—50 Mikr. Der Zellbestand der Pulpa ändert sich ebenfalls. Es treten weit mehr junge

Granulocyten auf. Es fällt, je näher der dritten Periode, immer mehr die Zunahme der Erythroblasten auf, die in großer Zahl bereits zu sehr früher Zeit (im Anfang der zweiten Periode) auftreten. Ihr Erscheinen in größerer Menge als in der Norm, in einigen Fällen früher als im Blut, macht die Annahme sehr wahrscheinlich, daß sie in der Milz entstehen.

Oft läßt sich lebhaft mitotische Teilung an ihnen bemerken, woher sie in Reihen nebeneinander liegender Zellen angeordnet sind. Teil-Erythroblasten gehören zu den sehr jungen Formen, deren Leib einen bläulichen Farbton annimmt. In einigen reiferen Erythroblasten ist der Prozeß der Ausstoßung des Kerns aus der Zelle zu bemerken. Nicht selten kommt das Bild der Übergangsstadien vom großen Lymphocyten und Reticuloendothel zum Monocyten vor. So läßt sich z. B. eine anfangs partielle und darauf vollkommenere Veränderung des Leibs und Kerns der genannten Zellen beobachten, infolge deren sie den Monocyten immer ähnlicher werden. In diesen Fällen besteht auch Anhäufung von azurophilen Granula im Protoplasma. Das Ende der zweiten und die dritte Periode sind durch hochgradige Abnahme der Lymphocyten in der Milz charakterisiert. Auch die sie bildenden *Malpighischen* Körperchen nehmen an Menge und Größe ab.

Infolgedessen stellt das Organ unter dem Mikroskop ein großes der *Malpighischen* Körperchen beraubtes Territorium dar; bloß hier und da sind solche als recht undichte Gebilde oder ihre Überreste zu sehen. Die Vernichtung des *Malpighischen* Körperchens geht auf dem Wege der Auswanderung der in ihm vorhandenen Lymphzellen vor sich, woher anfangs die Auflockerung an den *Malpighischen* Körperchen mehr auffällt als an den ihnen anliegenden Teilen der Pulpa, die gleichsam von kleinen Lymphocyten durchsetzt ist. Im weiteren schmilzt das *Malpighische* Körperchen gleichsam an der Peripherie ein und beginnt, sich konzentrisch zu verkleinern; es bleibt bloß eine kleine Arterie zurück, welche von 3—5 Schichten Lymphocyten umgeben ist, die schließlich auch verschwinden. Die Verminderung der Lymphocyten kann im *Malpighischen* Körperchen auch infolge von Entartung und Zerfall zustande kommen. Bei Betrachtung eines solchen im Zustande der Rückentwicklung befindlichen *Malpighischen* Körperchens fällt die bedeutende Menge degenerierter Zellen, meistens kleiner Lymphocyten auf. Ihre Kerne zerfallen anfangs in grobe Schollen, während das Protoplasma oft eosinophil wird. Weiterhin werden die groben Kerntrümmer immer kleiner und verwandeln sich in Chromatinstaub; zugleich mit dem Kern zerfallen auch die übrigen Teile der Zelle, so daß in den Maschen des retikulären Netzes Schollenhäufchen anstatt der früher hier vorhandenen Zellen zu sehen sind. In einigen Fällen geht die Atrophie des *Malpighischen* Körperchens, als Keimzentrum, infolge des Auftretens von Zellen mit oxyphilem Protoplasma in seiner Mitte vor sich, die bisweilen Lymphocytenrümpfen aufnehmen. Solche Zellen gehören offenbar zu den

reticuloendothelialen Phagocyten, übrigens denen, die ihre phagocytären Eigenschaften weniger bekunden; im weiteren wuchern sie stark und füllen den Ort der früheren Lymphocytenanhäufung aus; Lymphocyten bleiben nur an der Peripherie zurück.

An vielen Stellen der Pulpa sind Blutungen und Herdinfiltration mit Neutrophilen bemerkbar. In Spätstadien der dritten Periode steigt jedoch die Phagocytenmenge an solchen Orten der Erythrocytenanhäufung nicht an (wie wir dieses zu Anfang der zweiten Periode haben, wo an den sehr selten vorkommenden Stellen zufälliger Blutungen Anhäufung von reticuloendothelialen Zellen gefunden wurde, die in ungeheurer Menge Erythrocyten phagocytierten).

In der Pulpa werden in diesem Abschnitt in großer Zahl atypische Zellen, auch viel Leukocyten und vor allem Monocyten angetroffen; beträchtlich ist auch die Zahl von degenerierten und Plasmazellen. Lymphocyten gibt es wenig. Viele reticuloendotheliale Zellen verschmelzen miteinander und verwandeln sich in typische Riesenzellen mit netzartigem oder gelapptem Kern, die in großer Menge in der Pulpa vorhanden sind.

Einige Riesenzellen liegen in den Blutcapillaren. Diese enthalten oft in großer Menge Phago- und Monocyten. An vielen Stellen treffen wir Häufchen von Krystallen an, die offenbar zu den Blutpigmenten gehören und bald frei, bald in phagocytierenden Zellen liegen. Als seltenerer Erscheinungen wären zu vermerken sehr geringe Nekroseherde und fibrinöses Exsudat unter der Kapsel und an einigen Bezirken der Pulpa.

Rotes Knochenmark.

Die Hauptveränderungen in der Struktur des roten Knochenmarks unterscheiden sich in der Ausgleichsperiode in ihrem Charakter nicht wesentlich von den bereits früher beschriebenen Prozessen in Lymphknoten und Milz. In der Hauptsache handelt es sich auch hier wie in den beiden vorhergehenden Fällen um bedeutende Veränderungen in der Tätigkeit des reticuloendothelialen Apparats und Phagocytose von Erythrocyten durch seine Elemente. Bei langer Dauer dieser Periode erscheinen in den Blutgefäßen der Organe reticuloendotheliale Phagocyten.

Das Stadium der gestörten Kompensation ist makroskopisch durch das Fehlen von gelbem Knochenmark charakterisiert. Das ganze Knochenmark ist saftreich und gleichmäßig rot, sowohl in den Epi- als in den Diaphysen.

Es kommt zu verstärkter Phagocytose in diesem Stadium und in einigen Fällen besteht offenbar, in Anbetracht des Vorhandenseins vieler Orte erhöhter Phagocytose, eine Vermehrung der Reticuloendothelien. Es vermehren sich auch die blutbildenden Zellen, vorwiegend die neutrophilen Myelocyten und Erythroblasten.

Für das Ende des zweiten Stadiums und für das dritte ist die beträchtliche Abnahme der Myelocyten und Promyelocyten charakteristisch. Zu dieser Zeit sind die Hauptzellen des Knochenmarks zahlreiche Erythroblasten, die nicht selten ganze Konglomerate bilden und verschiedenartige Myeloblasten. Bedeutend wächst auch der Hundertsatz der Monocyten an. Stellenweise ist die Vermehrung der Erythroblasten, Myeloblasten und Monocyten eine so große, daß sie ganze Bezirke bilden, die keine Fettzellen aufweisen. In anderen Fällen finden sich im Knochenmark Bezirke, wo die Zellen äußerst dünn gesät sind.

Im Gewebe des Knochenmarks werden in dieser Periode in bedeutender Menge Plasmazellen, große Erythrocyten, Erythroblasten und atypische neutrophile Zellen angetroffen. In den Blutgefäßen werden in großer Anzahl aus dem Knochenmarksgewebe in den Blutstrom ausgeschwemmte, im Protoplasma Erythrocyten enthaltende Phagocyten vorgefunden.

In der größten Mehrzahl der Fälle sind die Megakaryocyten erheblich vermehrt, so daß man in hochgradigen Fällen bei Betrachtung des Objekts mit Ölimmersionssystem bis 10—12 im Gesichtsfelde zählen kann. In ganz besonders schweren Fällen wird an einigen Stellen des roten Knochenmarks ein Exsudat mit in netzförmigen Lakunen ausgefallenem Fibrin vorgefunden. Zugleich lassen sich im Markgewebe, dessen Zellen zuvor in starker karyokinetischer Vermehrung begriffen waren, wie wir dieses z. B. an Erythroblasten sahen, keine Teilungsfiguren nachweisen. Solch eine hochgradige Verringerung oder das völlige Fehlen karyokinetischer Teilung betrachten wir als Reaktion des Organismus auf die erhöhte Temperatur, worüber wie in unserer früheren Arbeit¹ eingehend sprachen.

Leber.

Die von uns für die erste Periode und den Beginn der zweiten gegebene Beschreibung der Veränderungen des reticuloendothelialen Systems der blutbildenden Organe läßt sich fast gänzlich auf die reticuloendothelialen Zellen und häufig auch auf die Bindegewebsphagocyten anderer Organe übertragen, wovon unsere Untersuchungen dieses Systems in Leber, Nebenniere, Mandeln und anderen Organen zeugen; die Phagocytose, die mit Erythrophagie begann, wird nachher eine gemischte (Phagocytose von Neutrophilen und Lymphocyten). Aber außer diesem örtlichen Einflusse auf die Beschaffenheit des das Organ durchströmenden Blutes kommt dem reticuloendothelialen Apparat auch eine große allgemeine Bedeutung zu, da er den Entstehungsort für Blutbildungsherde und auch den Ort der Auswanderung eigener Zellen ins Blut bildet, von denen viele zu Blutzellen werden (Monocyten). Besonders deutlich sind diese seine Funktionen in der Leber ausgesprochen, die im zweiten Abschnitt nicht nur zu einem Organ mit sehr aktivem reticuloendothelialen System wird, sondern auch blutbildende Funk-

tionen übernimmt. Das Organ ist zu dieser Zeit stark vergrößert, von dunkelroter Farbe mit fast schwarzen Bezirken. Seine Capillaren sind mit Blut überfüllt, unter dessen Zellen in ungeheurer Menge Erythroblasten vorhanden sind, viel Monocyten und in bedeutender Anzahl neutrophile Leukocyten und reticuloendotheliale Phagocyten. Der Leib ist mit verschiedenen phagocytierten Zellen, wie Erythroblasten, Neutrophile, Erythrocyten und Lymphocyten, vollgepfropft. Am häufigsten werden solche Zellen in der Zentralvene des Leberläppchens und in den Venen des interstitiellen interlobulären Bindegewebes angetroffen.

In diesen Gefäßen sind auch viel Übergangsstadien in Monocyten und diese selbst in bedeutender Menge zu sehen. Die in den Gefäßen

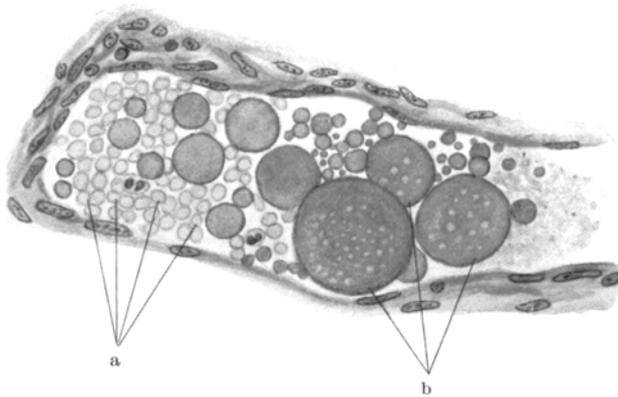


Abb. 1. Venöses Gefäß im interlobulären Bindegewebe der Leber des Hundes. Ende des zweiten Stadiums. a Erythrocyten von normaler Größe, b vergrößerte Erythrocyten. Fixiert nach *Helly-Maximow*. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Schnittdicke 10 Mikr. Vergrößerung 700fach.

vorhandenen Erythroblasten sind häufig in karyokinetischer Teilung begriffen. Dasselbe läßt sich auch von vielen *Kupfferschen* Zellen sagen. Manche in den Blutcapillaren des Organs befindlichen rote Blutzellen erreichen weit größere Maße als in der Norm, was wir bereits in vielen Organen bemerkt haben; in der Leber gibt es besonders große, 60 bis 80 Mikr. erreichende.

Das die Läppchen umgebende, in einigen Fällen wuchernde Bindegewebe enthält zahlreiche embryonale, sich teilende Blutzellen, was zugleich mit ihren Teilungsfiguren in den Blutgefäßen der Organe auf ihre blutbildenden Eigenschaften hinweist. Solche im wuchernden oder undicht gewordenen Bindegewebe liegende Zellen gehören zu den Neutrophilen, Eosinophilen, Promyelocyten, Myelocyten, Erythroblasten, Monocyten und Myeloblasten. Mitunter werden auch viel Mast- und Plasmazellen vorgefunden.

Im dritten Abschnitt werden Blutungen in der Leber und mantelartig die Gefäße umgebende Lymphzellenanhäufungen beobachtet, auch

sieht man Verstopfung einzelner Blutcapillaren und Wucherung ihres Epithels in diesem Falle, wobei häufig in solchen Gefäßen Riesenzellen gefunden werden. Blutungen wurden nur in den letzten Stunden vor dem Tode des Tieres nachgewiesen; zu dieser Zeit lassen sich auch in geringer Menge nekrotische Herde finden, die an Größe einen Teil des Läppchens nicht übertreffen. Sehr häufig beobachteten wir kurz vor dem Tode des Tiers je nach der Schwere des Falles mehr oder weniger ausgesprochenen Ikterus *. Um diese Zeit erreicht die Zahl der zerfallenden roten Blutzellen ihren Höhepunkt. Das freiwerdende Hämoglobin wird stark von den Geweben aufgenommen, die eine deutlich rote Färbung annehmen. Hämoglobin findet sich auch im Speichel und den Körperflüssigkeiten. So waren in einem Versuch z. B. im Blut 25% vorhanden, während im Harn 18—20% ausgeschieden wurden (Einzelheiten s. *Dshiwlegowa* ²⁾).

Ogleich in der Wissenschaft die Ansicht besteht, daß ein solcher hämolytischer Ikterus ohne Beteiligung der Leber zustande kommen kann, sind wir dennoch geneigt, anzunehmen, daß in unserem Falle der Ikterus mit Veränderungen dieses Organs in Verbindung steht, da wir bei Untersuchung der Leber in solchen Versuchen die Gallencapillaren und -wege überfüllt finden und in den Leberzellen eine starke Anhäufung von Gallenpigmenten vorliegt, wobei der Übergang der letzteren in die Blutcapillaren als Körnchen und Tröpfchen bemerkbar ist.

Die Arbeit *Brodskys* ³⁾ und unsere Angaben über Veränderungen im Organ selbst, wie auch die äußerst hochgradige Überfüllung des reticuloendothelialen Apparats, lassen annehmen, daß eine der den Ikterus hervorrufenden Ursachen in der Schädigung des Lebergewebes liegt und derselbe zum Ikterus vom Typus der mit starker Hämolyse komplizierten Paracholie gehört.

Zum Schluß der zweiten Periode beginnt im Organismus in Verbindung mit im peripherischen Blute sich abspielenden Vorgängen die Bildung einer Menge von Blutbildungsherden. Solche Herde extramedullärer Blutbildung wurden von uns entweder als einzeln liegende Knötchen oder gleichmäßig angebracht im Bindegewebe der Organe gefunden. Zu ihnen gehören Bezirke von Auflockerung und Anfüllung mit Monocyten, Erythroblasten, Histiocyten und myeloiden Zellen im Zwischenbindegewebe des Pankreas, der Nieren, der Schleim- und Unterschleimhaut des Darms und Magens, auch der Leber und in einigen Fällen der Nasen- und Rachenschleimhaut und der Lunge, wo auch Riesenzellen vorkommen.

Inselchen extramedullärer Myelopoese in Form einzeln liegender

* Ikterische Färbung der Skleren wurde auch an Arbeitern bei Überhitzung in heißen Räumen bemerkt (*Scheweljukin, S.*: Der Einfluß hoher Temperatur auf den Organismus des Arbeiters. Abhandlungen des Obuch-Instituts für die Erforschung der Gewerbekrankheiten, 1929).

Knötchen fanden wir von verschiedener Größe, von mohnkorn- bis erbsengroß, als runde oder längliche Gebilde, die bisweilen in großer Menge, 400—500, vorhanden waren, besonders im Netz.

In großer Menge werden sie auch in der Nähe der Milz, im Gekröse am Magen, am Mastdarm angetroffen, seltener in der Tunica albuginea des Hodens auf der *Glissonschen* Kapsel und der Nierenkapsel, sehr selten auf dem Herzbeutel und den Hirnhäuten. Gewöhnlich sind die Knötchen von dunkelroter Farbe und erweisen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als meist von einer Kapsel überzogen. Diese besteht aus Fasergewebe, das in seiner Hauptmasse dem Bindegewebe des Gebildes angehört, in dem das Knötchen liegt. Neugebildetes Bindegewebe gibt es hier nur in unbedeutender Menge. An einigen Stellen ist die Kapsel aufgelockert und mit Zellen erfüllt, die dem Knötchen angehören. Ein solches Gebilde besteht aus sehr lockerem, in seinem Gerüst typische Reticulumzellen enthaltenden Fasergewebe.

In einigen besonders glücklichen Fällen ist im Präparate ihr Zusammenhang mit den Bindegewebsfasern zu sehen. Im Bindegewebe sind oft zahlreiche Blutcapillaren und mitunter größere Blutgefäße vorhanden. Das netzartige Gerüst eines solchen Knötchens ist von zahlreichen, besonders zu den blutbildenden gehörigen Zellen angefüllt. So finden wir hier in großer Zahl Erythroblasten, von denen viele sich im Teilungsstadium befinden. Hier kann man die Entkernung derselben und ihre Verwandlung in Erythrocyten beobachten, die sich verschieden färben (mit Azur-Eosin) von rosa bis grün und in einer Bernsteinnuance; große und Riesenerythrocyten kommen hier vor, auch herdförmige Anhäufungen von Neutrophilen, unter ihnen junge und reifere Formen, desgleichen Zellen vom Typus der Myeloblasten, großen Lympho- und Monocyten, auch Phagocyten von verschiedenem Aussehen, die sich unter der Kapsel und in dieser selbst ansammeln und im Leib aufgenommene enthalten.

In solchen Herden extramedullärer Blutbildung fanden wir mitunter Plasma- und Riesenzellen von ungeheurer Größe. Lymphzellen kommen sehr selten vor.

Maximow weist in seiner Abhandlung⁴ über die Frage der extramedullären Markbildung auf die Reihenfolge in der Entwicklung dieses Vorganges in den Organen hin. Für das zuerst ergriffene hält er die Milz; dann kommen seiner Ansicht nach Leber, Lymphknoten, Nebenniere usw. Weiter gibt er an, daß zuerst Lymphocyten auftreten, dann Megakaryocyten und dann erst und sehr selten Erythroblasten. Wie aus dem oben Dargelegten ersichtlich ist, macht in unserem Falle der Organismus alle diese Stadien durch und der Prozeß schreitet in seiner Weiterentwicklung fort, um mit der Bildung in ihren Grenzen vollkommen selbständiger blutbildender Organe (Herde extramedullärer Blutbildung) abzuschließen, deren Tätigkeit hauptsächlich auf die Erzeugung von roten Blutkörperchen und teilweise von Granulocyten gerichtet ist, d. h. von Formen,

die in ihrem Typus dem Knochenmarkgewebe angehören. Diese Ähnlichkeit ist besonders betont durch das Vorhandensein von Riesenzellen vom Typus der Knochenmarkmegakaryocyten.

Zum Ende des zweiten Abschnitts und im dritten fällt auf der erhebliche Zerfall der kleinen Lymphocyten an den Stellen, wo sie sich gewöhnlich anhäufen. Sowohl in den oben aufgezählten Organen als an anderen Orten, wo sie vorkommen, gibt es ganze Felder zerfallender Lymphocyten (so z. B. in den *Peyerschen* Haufen des Darmes).

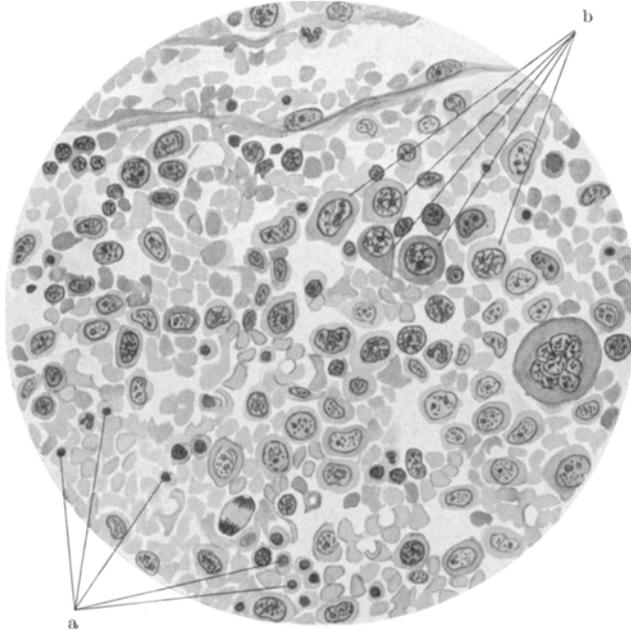


Abb. 2. Herd extramedullärer Myelopoese aus Netz des Hundes. Dritte Periode. a Erythroblasten, b Myeloblasten. Fixiert nach *Helly-Maximow*. Färbung Hämalaun-Azur-Eosin. Schnittdicke 6 Mikr. Vergrößerung 700fach.

Die infolgedessen entstehenden Gewebslücken werden gewöhnlich von wuchernden Reticuloendothelien ausgefüllt. In selteneren Fällen bleiben körnige Trümmer enthaltende Hohlräume zurück.

Bei der Untersuchung der blutbildenden Organe konnten wir keine wesentlichen Veränderungen der Wand der Blutgefäße außer Abhebung ihres Deckzellenbelags feststellen. Solche Veränderungen wurden am häufigsten an feinen Capillaren bei langdauernder Einwirkung hoher Temperatur (meist im dritten Stadium) beobachtet. Thrombosen und Embolie, erst kurz vor dem Tode des Tiers angetroffen, ihre Ursache (wie auch wahrscheinlich die Epithelabhebung) ist in den allgemeinen Veränderungen, die im umgebenden Gewebe vor sich gehen, und in entzündlichen Erscheinungen zu suchen.

Die von uns untersuchten Wände der Blutgefäße der Organe wiesen in der Regel keine merkbaren Veränderungen auf.

Vergleichen wir die histologischen Veränderungen der blutbildenden Organe bei Einwirkung hoher Temperatur mit dem histopathologischen Bilde bei anderen von hoher Temperatur begleiteten Erkrankungen, so halten wir es, ebenso wie in betreff der Veränderungen des peripherischen Bluts, für notwendig, auf die sehr große Anzahl von

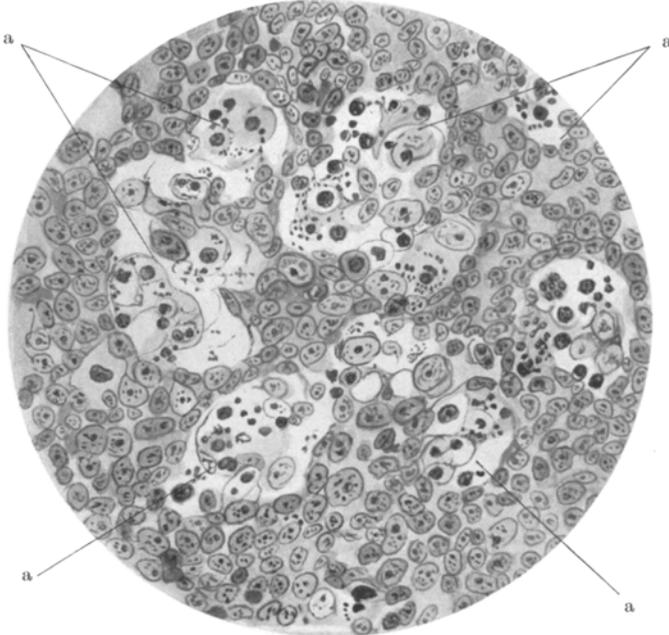


Abb. 3. *Peyersche Plaque* des Dünndarms des Hundes. Dritte Periode. a Lymphocytenzerfall. Fixiert nach *Helly-Maximow*. Färbung Hämalaun-Azur-Eosin. Schnittdicke 6 Mikr. Vergrößerung 630fach.

Erscheinungen hinzuweisen, die bisher als spezifisch für eine Reihe von Erkrankungen gelten, auf Grund unserer Versuche jedoch nicht anderes als die Reaktion des Organismus auf die Einwirkung hoher Temperatur darstellen.

Anfangen von erhöhter Phagocytose des reticuloendothelialen Systems bis zur Entstehung von Herden extramedullärer Markbildung, inbegriffen die Abstoßung von Zellen des retikulären Systems, von Monocyten, die Linksverschiebung des Blutbildes nach *Schilling*, das Auftreten toxischer Zellen im Blut, nekrotische Veränderungen der *Peyerschen* Haufen und verschiedener andere, was wir bei den vielartigen pathologischen Veränderungen der Organe fanden, bestätigt alles die hier ausgesprochene Vermutung.

Unsere Bekanntschaft mit den in unserem Laboratorium angestellten Untersuchungen, die die Frage über das Verhalten anderer Systeme bei Einwirkung hoher Temperatur betreffen, gestattet es uns, uns nochmals von der Richtigkeit der Schlüsse aus unseren Versuchen zu überzeugen, da wir in den Systemen hochgradige Veränderungen finden, die auch bei von hoher Temperatur begleiteten Erkrankungen vorkommen.

Die Veränderung des blutbildenden Systems des Organismus geht jedoch nicht selbständig vor sich. Sie steht in engster Verbindung mit den zahlreichen Veränderungen anderer Organe und Systeme, die der Einheitlichkeit des Organismus als eines Ganzen folgend ihren Einfluß geltend machen. So läßt sich z. B. in schweren Fällen von Überhitzung in der Milz bei Behandlung nach *Bielschowsky* (in der *Vally-Großschen* Modifikation) der Zerfall von Nervenfasern nachweisen. Diese Veränderungen des peripherischen Nervensystems bilden den Schlußakt von Veränderungen, die früher im Zentralnervensystem auftraten (*Finkel*⁵). Es stehen also die Veränderungen der zahlreichen Systeme und Organe in enger Beziehung zueinander.

Schrifttum.

¹ *Sasybin, Nikolaj*: Histopathologische Veränderungen des Blutes bei Einwirkung auf den Organismus hoher Temperatur (russ.). — ² *Dshiwlegowa*: Die Veränderungen der Substantia granulo filamentosa, des prozentualen Hämoglobingehalts und der Blutviscosität bei Einwirkung auf den Organismus hoher Temperatur. Erscheint in den Abh. Nordkaukas. Instit. Erforsch. d. Arbeitsvorg. u. Gewerbepathol. 1933 (russ.). — ³ *Brodsky*: Histopathologische Veränderungen der inneren Organe bei Einwirkung auf den Organismus hoher Temperatur. Abh. Nordkaukas. Instit. Erforsch. d. Arbeitsvorg. u. Gewerbepathol. 1933 (russ.). — ⁴ *Maximow*: In Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie. — ⁵ *Finkel*: Histopathologische Veränderungen der Nervenzellen bei Einwirkung hoher Temperatur. Erscheint in den Abh. Nordkaukas. Instit. Erforsch. d. Arbeitsvorg. u. Gewerbepathol. 1933 (russ.).

(Aus der Histopathologischen Abteilung des nordkaukasischen Instituts für die
Erforschung des Arbeitsvorganges und der Gewerbepathologie
[Direktor: Prof. Dr. A. A. Kolossow] Rostow a. Don.)

Zur Frage der Herkunft der Monocyten*.

Von

Prof. Dr. Nikolaj Sasybin.

Medizinisches Institut Iwanowo.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Dezember 1932.)

Einleitung.

Anlaß zu vorliegender Arbeit gaben einige Tatsachen, die ich an den der Einwirkung hoher Temperaturen unterworfenen Tieren bei Versuchen feststellen konnte. Sie brachten mich auf den Gedanken, die Fälle hochgradiger Monocytose, wie sie bei Überhitzung auftritt, zur Entscheidung über die Herkunft der Monocyten heranzuziehen. In einer Reihe von Fällen sahen wir eine beträchtliche Zunahme ihres Hundertsatzes (von 8—10% bis 30—40%), bisweilen im Verlauf einer Stunde. Die so überstürzte Neubildung der Monocyten legte die Vermutung nahe, daß sich in den neugebildeten Zellen reichlicher als in der Norm (bei langsamer Entstehung desselben) morphologische Strukturen vorfinden würden, die der Stammzelle eigen sind und infolge der schnellen Umwandlung keine Zeit hatten, sich stark zu verändern. Dies wäre ein deutlicher Hinweis auf die Entstehung aus dieser oder jener Zellart.

Unsere Aufmerksamkeit war darauf gerichtet, solche Einschlüsse zu finden, die nicht nur lange Zeit in der erzeugenden und der neugebildeten Zelle erhalten blieben, sondern auch deutlich bemerkbar wären und sich nicht leicht durch die Behandlung veränderten.

Material und Untersuchungsmethoden.

Versuchsmaterial und -anordnung war die gleiche wie in der früheren Arbeit. Kleine, mit Hilfe eines Rasiermessers aus Lymphknoten und anderen blutbildenden Organen herausgeschnittene Stücke wurden in die Fixationsflüssigkeit, meist *Helly-Maximowsche* oder *Susas* Flüssigkeit (nach *Heidenhain*) gebracht. Einbettung in Paraffin oder Celloidin, Schnitte von 3—15 Mikr. Dicke. Färbung meist mit Hämalaun-Azur-Eosin, nach *May-Grünwald-Giemsa*, nach *Altmann* in der *Freifelds*chen Modifikation oder mit *Ehrlichs*chem Triacid.

Eigene Beobachtungen.

Die vorliegende Arbeit erhebt keine Ansprüche auf eine allseitige Beleuchtung der Frage über die Herkunft der Monocyten. Sie hat im

* Vorgetragen in der wissenschaftlichen Sitzung — Konferenz Iwanowo-Wosnesensk Med. Institut am 23. November 1932.

Auge, die Möglichkeit des Ursprungs eines Teiles derselben aus dem reticuloendothelialen System zu besprechen und als speziellen Fall die Herkunft aus dem reticuloendothelialen System des Lymphknotens. Die Frage über die Entstehung der Monocyten aus Reticuloendothelialzellen, die scheinbar von *Aschoff*, *Kiyono*, *Schmidt*, *Paschkis* und *Babes* in positivem Sinne entschieden war, wird in letzter Zeit infolge der Arbeiten *Maximows*¹, *Blooms* u. a. wieder erörtert. Zweifellos liegt der Hauptgrund dafür, daß die in dieser Frage geäußerten Meinungen auseinandergehen, im Fehlen einer ganz exakten Methodik. Bisher können wir die Zelle des reticuloendothelialen Systems nicht so markieren, daß sie abgelöst von ihrem Syncytiumnetz und in den Blutstrom übergetreten ein Merkmal ihrer Zugehörigkeit zu diesem System trüge und dieses Merkmal bei ihrer weiteren Umbildung zum Monocyten als spezifisches nicht verloren ginge. Die fast alleinige und zweifellos hauptsächliche Methode zur Entscheidung dieser Frage bestand in der Speicherung durch das reticuloendotheliale System. Es kamen unzählige verschiedene Stoffe zur Anwendung. Die wichtigsten sind Tusche, Kollargol, Zinnober, Carmin, Elektroferrol, zahlreiche kolloidale Farben, Bakterien, fremdartige Erythrocyten u. a. mehr. Die unzweifelhaften Vorzüge dieses Verfahrens beruhen auf der Speicherung der eingeführten Teilchen und werden auch durch den Umstand hervorgehoben, daß die Einführung solcher Stoffe oft erhöhte Abstoßung dieser Zellen und Übertreten ins Blut hervorruft*. Zugleich begünstigt die Vermehrung der Monocyten und Übergangsformen zu ihnen zu dieser Zeit scheinbar die Beobachtungen. Es ist jedoch selbstverständlich, daß nach den Arbeiten von *Kiyono*², *Ewans*³, *Paschkis*¹⁰! u. a., die feststellten, daß ein Teil der im Blut und in den Lymphknoten befindlichen Monocyten vitale Farbstoffe und andere eingeführte Stoffe ergreift und als Körnchen im Protoplasma speichert, die Methode ihren Wert für die Entscheidung dieser Frage verlor. Da es ganz unzweifelhaft erscheint, daß in diesem Falle die im Protoplasma vorhandenen Einschlüsse als selbständig (d. h. von einer im Monocytenstadium befindlichen Zelle) phagocitierte und nicht von der Stammzelle ererbte aufzufassen sind, so sind wir gezwungen, dem Merkmal keine Bedeutung beizumessen, mit dem wir den Monocytenkörper kennzeichneten. Die Beurteilung seiner Natur auf Grund der Übergangsformen allein scheint vielen Forschern nicht überzeugend. So ist die Entscheidung dieser Frage nur in dem Falle möglich, wenn es gelingt, einen Stoff zu finden, der ausschließlich in Reticuloendothelien übergeht, ohne daß seine Teilchen von Monocyten aufgenommen werden.

Bereits seit den Arbeiten *Kiyonos* ist es bekannt, daß die Ablagerung von Teilchen grober Aufschwemmungen in Zellen der reticuloendo-

* Dieses bestätigen die Arbeiten von *Kiyono*², *Simpson*³, ⁴, *Schittenhelm* und *Erhardt*⁵, *Sakin* und *Doan*⁶, *Wisselink*⁷, *Wentzlaff*⁸.

thelialen Systems lange Zeit bestehen bleibt, wobei solche Zellen selbst allmählich von Bindegewebe umgeben werden können. Ein solcher Vorzug läßt sich an Menschen und Tieren in anthrakotischen Lymphknoten beobachten, wohin der Kohlenstaub langsam auf dem Lymphwege aus der ihn inhalierenden Lungenalveole übertragen wird. Der Umstand, daß Teilchen dieses Staubes infolge ihrer beträchtlichen Größe bei gewöhnlichem Grade der Anthrakose und langsamer Anhäufung des Kohlenstaubes in äußerst geringer Menge, meist sogar gar nicht ins Blut (durch die Wände der Blutcapillaren) gelangen, ist eine wohlbekannte Tatsache, die noch dadurch an Bedeutung gewinnt, daß die Phagocyten im Blut (speziell die Monocyten) in der Norm keinen Kohlenstaub im Lab enthalten. Auf eine ebensolche Undurchgängigkeit oder äußerst geringe Durchgängigkeit der Capillarwände für aus Teilchen bedeutender Größe bestehende Suspensionen weisen viele Autoren im entgegengesetzten Fall hin, d. h. wenn ein Stoff in grober Suspension (wie z. B. Tusche) ins Blut eingeführt wird, so dringt er nicht durch die Capillarwände, gelangt nicht ins umgebende Gewebe und wird also nicht von den Reticulumendothelien der Lymphknoten aufgenommen. Das Verschlingen dieser Teilchen erfolgt bekanntlich durch die Phagocyten des Blutes und die sog. Uferzellen (*Siegmund*). Erkennt man die Entstehung der Monocyten aus reticuloendothelialen Zellen der Lymphknoten an, so ist im Falle der Anthrakose entweder die Verwandlung keinen Kohlenstaub enthaltender Reticulumzellen in dieselben anzunehmen oder daß die denselben enthaltenden ihn ausstoßen, da menschliche und tierische Monocyten keinen Kohlenstaub einschließen, trotz bisweilen bedeutender Anthrakose. Diese Annahme fällt jedoch weg, da wir die Ausstoßung von Kohlenkörnchen aus reticuloendothelialen Zellen nicht sahen und den Ausstoßungsvorgang am Monocyten nicht beobachteten. Es gibt also im Falle gewöhnlicher Anthrakose im menschlichen Körper zwei funktionierende Systeme: ein aus zahlreichen Reticulumzellen des Lymphknotens bestehendes, die Kohlenstaub phagocytierten, und ein zweites von keinen Staub enthaltenden Blutphagocyten repräsentiertes (hauptsächlich Monocyten und anderen in verschiedenen Organen vorgefundenen phagocytierenden Zellen). Bei Einwirkung hoher Temperatur auf das Tier kommt es in seinen Blutbildungsorganen zu einer Reihe histopathologischer Veränderungen, unter denen an Stärke und Deutlichkeit die Auswanderung von Reticuloendothelien ins Blut an einer der ersten Stellen steht. Dieser Vorgang ist in Spätstadien der Überhitzung äußerst stark ausgesprochen und besonders deutlich in den Lymphknoten. Hier finden wir als seine Folge, in großer Zahl angehäuft und auch einzeln liegend, abgestoßene Reticuloendothelien, sowohl die Sinus des Knotens erfüllende als auch in den Gefäßen befindliche. Zugleich finden wir im Lymphknoten eine erhebliche Vermehrung der Monocyten. Ihr Hundertsatz ist auch im

peripherischen Blut bedeutend erhöht (mitunter bis 41%), zu derselben Zeit erscheinen im peripherischen Blut in bedeutender Menge reticuloendotheliale Phagozyten.

Bei Überhitzung der Tiere sehen wir, daß anfangs in geringer Menge und darauf bei weiterer Einwirkung des Wärmefaktors in immer größerer die Reticulumzellen des Stromas der Lymphknoten ihre Verbindung

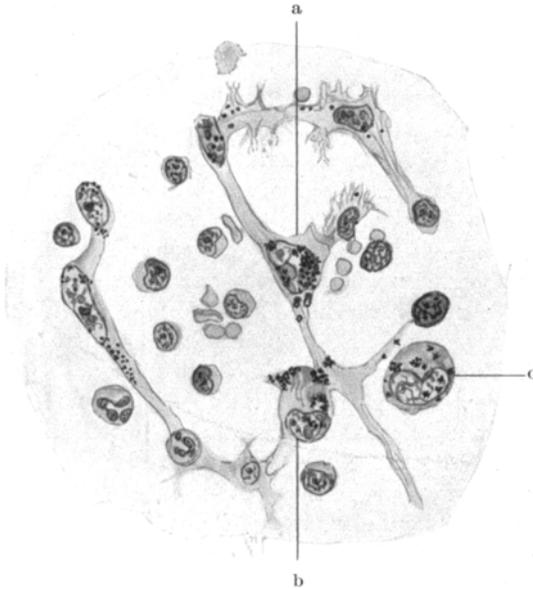


Abb. 1. Retikuläres Bindegewebe des Sinus eines (Hals-)Lymphknotens des Hundes. (Ende der zweiten Periode.) a Retikuläre, Kohlenstaub enthaltende Sternzelle, b von der retikulären Gesamtmasse abgeschnürte, Kohlenstaub enthaltende Zelle, c frei liegende abgerundete retikuläre Zelle, die mit der Grundmasse des retikulären Gewebes nicht in Verbindung steht und Kohlenstaub enthält. Fixiert mit *Helly-Maximowscher* Flüssigkeit. Färbung mit Hämalaun-Azur-Eosin. Schnittstärke 6 Mikr. Vergrößerung 700fach.

mit der reticulären Syncytiummasse verlieren und frei in den Sinus liegen.

Der Abspaltungsvorgang ist mit einer Veränderung der Form der Zelle verbunden, die aus einer spindelförmigen oder meist sternförmigen sich in eine rundliche verwandelt. Dieses geschieht in der Weise, daß sich die Zellfortsätze einziehen. Solche Zellen unterhalten ihre Verbindung mit dem Reticulumnetz durch einen feinen Ausläufer, der in der Folge auch verschwindet, wobei die Zelle frei wird. Zugleich mit dem Formwechsel tritt auch die Änderung der inneren Eigenschaften und der Struktur

solcher Zellen ein. Sie beginnen in höherem Maße ihre phagozytären Eigenschaften zu bekunden; infolgedessen erweist sich ihr Leib als mit rote Blutzellen und deren Trümmern vollgepfropft; in späten Stadien verbreitet sich die Phagozytose außerdem auf die Neutrophilen und Lymphocyten. Im weiteren nimmt die phagozytäre Tätigkeit einer solchen Zelle ab und die Zelle selbst wird kleiner. Ihr Kern trägt oft eine Einbuchtung, das Protoplasma nimmt eine bläulich-rauchige Färbung an und ist nicht selten von zahlreichen azurophilen Körnchen erfüllt. Solche Zellen lassen sich gar nicht mehr von Monocyten unterscheiden und liegen in den Sinus des Lymphknotens und in seinen Gefäßen. Eine solche Umwandlung der reticuloendothelialen

Zelle in einen Monocyten ist jedoch bloß in dem Falle unbestreitbar, wenn solche Veränderungen mit einer Reticulumzelle vor sich gehen, die Kohlenstaub enthält.

Dann sind die Übergangsstadien beweisend, da im Protoplasma der sich abstoßenden Reticuloendothelien die ganze Zeit Kohlenstaub vorhanden ist, bis sich aus ihnen Monocyten bilden, die ins peripherische Blut geraten und bei ihrem Aufenthalt dort auch Kohlenstaub enthalten, wodurch sie ihre reticuläre Herkunft aufweisen. Während bei Dutzenden vor dem Versuch an solch einem Tier angestellten Untersuchungen in keiner einzigen Blutzelle Kohlenstaub nachgewiesen werden konnte, zur Zeit des Versuchs aber die Möglichkeit des Eindringens neuer Mengen von Kohlenstaub in den Organismus ausgeschlossen war, beobachteten wir neben Kohlenstaub enthaltenden Monocyten im peripherischen Blut

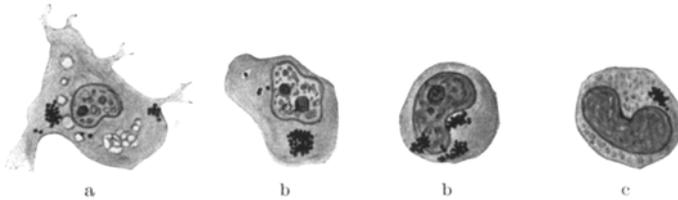


Abb. 2. Verschiedenartige vom Retikulumnetz abgelöste und freiliegende Zellen aus einem Bronchiallymphknoten des Hundes (dritte Periode). a Freiliegende, am meisten einer gewöhnlichen Reticulumzelle ähnelnde, Kohlenstaub enthaltende Zelle, b weitere Veränderungen abgelöster, Kohlenstaub enthaltender Zellen, c Kohlenstaub enthaltende Zelle vom Monocytentypus. Fixiert in *Helly-Maximowscher* Flüssigkeit. Färbung mit *May-Grünwald-Giemsa*. Schnittdicke 5 Mikr. Vergrößerung 700fach.

des Tieres, wenn es langdauernder Überhitzung unterworfen wurde, freie reticuläre Phagocyten, die noch nicht dieses Stadium (des Monocyten) erreichten, in ihrem Protoplasma aber verschiedene verschlungene Zellen und Kohlenstaub enthielten.

Bei den Versuchstieren mit stärker ausgesprochener Anthrakose finden sich mehr Monocyten mit Kohlenstaub im peripherischen Blut und in den Lymphknoten vor. Zum Auftreten mit Kohle beladener Phagocyten und Monocyten kommt es erst bei langdauernder Erhitzung des Tieres, nämlich am Ende der zweiten oder am Anfang der dritten Überhitzungsperiode. Zu dieser Zeit wird ein großer Teil der reticuloendothelialen Zellen der Lymphknoten ergriffen und es stoßen sich solche mit Kohlenstaub beladene ab. In frühen Erhitzungsstadien und in der Norm sind sie gewöhnlich nicht mitbeteiligt, da sie als Kohlenstaubdepots offenbar vom übrigen reticulären Gewebe abgesondert sind und bei lang bestehender Anthrakose sich sogar mit einer bindegewebigen Kapsel umgeben können. Bei bedeutenden, an das reticuloendotheliale System gestellten Anforderungen jedoch sind sie, als zu ihm gehörend, in der dem ganzen System in dieser Periode eigenen und beträchtlich im Vergleich zur Norm erhöhten Abstoßung begriffen und verwandeln

sich weiterhin in Monocyten. Die ganz geringe Menge zerfallender Phagocyten schließt vollständig die Annahme der Möglichkeit einer durch Monocyten erfolgenden Phagocytose von Kohlenkörnchen aus, die infolge dieses Phagocytenzerfalls frei werden. Alles oben Dargelegte berechtigt zur Annahme, daß die Methode der Speicherung durch die Zellen des reticuloendothelialen Apparats bei nachfolgender erhöhter Abstoßung dieser Zellen wesentliche Vorzüge bei Erörterung der Herkunft der Monocyten haben wird.

Schrifttum.

¹ *Maximow, A.*: W. v. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bindegewebe und blutbildende Gewebe, Bd. 2. 1927. — ² *Kiyono, K.*: Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — ³ *Simpson, M.*: The experimental production of circulating endothelial macrophages and the relation of these cells to the monocytes. Univ. California Publ. Anat. **1** (1921). — ⁴ *Simpson, M.*: The experimental production of macrophages in the circulating blood. J. metabol. Res. **43** (1922). — ⁵ *Schittenhelm, A.* u. *W. Erhardt*: Untersuchungen über die Beziehungen des reticuloendothelialen Systems zu den großen Monocyten des Blutes mit Hilfe der Vitalspeicherung. Z. exper. Med. **46** (1925). — ⁶ *Sabin, F.* and *C. Doan*: The presence of desquamated endothelial cells, the so-called clasmatocytes, in normal mammalian blood. J. of exper. Med. **43** (1926). — ⁷ *Wisselink*: Zit. nach *Anitschkow*, s. Nr. 3. — ⁸ *Wentzlaff, A.*: Über die Bluthistocytose beim Frosche. Beitr. path. Anat. **72** (1924). — ⁹ *Evans, H.*: The macrophages of mammals. Amer. J. Physiol. **37** (1915). — ¹⁰ *Paschkis, K.*: Zur Frage der Abstammung der großen Mononucleären. (Zur Biologie des reticuloendothelialen Apparates, II.) Virchows Arch. **259** (1926).

(Aus der Staatlichen Landesstelle für öffentliche Gesundheitspflege, Dresden.)

α -Naphtholperoxydase in den Epithelien eines Ovarialcystoms.

Zugleich ein Beitrag zur histologischen Systemfärbung.

Von

Dr. W. Loele, Dresden.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 11. Dezember 1933.)

Von den einfachen Färbungen, bei denen Konzentration der Farblösung, Zeit und Temperatur meist nur die Stärke der Färbung beeinflussen, unterscheiden sich die Systemfärbungen durch folgende Merkmale:

1. Das System setzt sich aus Faktoren zusammen, die nur in bestimmten Mengenverhältnissen eine Färbung geben.
2. Die färbbare Substanz ist selbst ein veränderliches System.
3. Zeit und Temperatur sind von wesentlichem Einfluß auf die Färbung.

Ein Beispiel für eine Systemfärbung aus der älteren Färbetechnik ist die Schnellversilberung mit Silberammoniaklösungen, wie sie *Fajersztajn* 1901 im Neurologischen Zentralblatt (Bd. 20) angegeben hat.

Fajersztajn stellte sich Silberlösungen (2%ig) mit Zusatz von verschiedenen Mengen Lauge und Ammoniak her, brachte Schnitte 5—20 Min. in die Lösungen, überführte sie in 12,5%ige Formalinlösung, bis sie grau wurden und nahm dann zur Färbung das Schälchen, welches die beste Versilberung ergab.

Diese Methode kann für die Darstellung des retikulären Bindegewebes noch wesentlich abgekürzt werden, wenn man konzentrierte Lösungen in bestimmten Mengenverhältnissen nimmt. Sie gelingt um so besser, je länger das Gewebe in Formol gehärtet wird.

Man gibt dann in ein niederes Reagensglas (Venülglass) die Silbernitratlösung, fällt mit Lauge und löst den Niederschlag in Ammoniak. Ist die Silber- und Laugenlösung 10—20%ig und löst 1 ccm Ammoniak 2 ccm einer 20%igen Silberlösung, so sind die Verhältniszahlen:

Silberlösung	1 Teil
Kalilauge	3 Teile
Ammoniak	3 Teile

Man bringt den Schnitt (Gefrier-Celloidinschnitt) 1 Min. in diese Lösung, spült ihn mit destilliertem Wasser ab, legt ihn in eine 10%ige Formollösung, bis er schwarz wird, und betrachtet ihn mit schwacher Vergrößerung. Ist die Versilberung nicht gelungen, so verfährt man mit einem zweiten Schnitte in der gleichen Lösung in derselben Weise. Sobald die Schnitte gut versilbert werden, kann man eine Reihe von Schnitten mit der gleichen Lösung behandeln. Sobald das System unwirksam wird, gießt man die Lösung fort, damit sich nicht Knallsilberhäutchen bilden.

In Canadabalsam eingebettet hielten sich derartige Schnitte über 20 Jahre unverändert. Nimmt man andere Mengenverhältnisse der einzelnen Faktoren, so können andere Strukturen dargestellt werden (Kerne, elastische Fasern, Achsenzylinder).

Während diese Färbung wenig über die chemische Beschaffenheit des Gewebes aussagt, gewähren diejenigen Systemfärbungen, die man als Naphtholreaktionen bezeichnen kann, einen gewissen Einblick in die Zusammensetzung der gefärbten Struktur.

Man kann sechs verschiedene Naphtholreaktionen unterscheiden ¹.

I. Vier primäre Naphtholreaktionen.

a) Naphtholoxidasereaktion in alkalischen Naphthollösungen.

b) Naphtholperoxydasereaktion in wäßrigen oder alkoholischen Naphthollösungen nach Zusatz von H_2O_2 .

c) Peroxydasereaktion negativ, aber Nachfärbung mit Naphtholgentianaviolett möglich.

d) Naphtholgentianafärbung gelingt auch ohne vorherige Peroxydasereaktion.

II. Sekundäre Naphtholreaktion nach Beizung des Gewebes mit primären Naphtholoxidasen (Limax und Arionextrakte).

a) Beizung mit Granulaextrakten.

b) Beizung mit Kernkörperchenextrakten.

Der Beweis, daß hier Systemreaktionen vorliegen und daß Beziehungen zwischen den einzelnen Systemen bestehen, stützt sich auf folgende Beobachtungen.

Dafür, daß die Naphtholperoxydasen des Gewebes Partiale der Oxydasen sind, sprechen folgende Gründe:

1. Alle Naphtholoxidasen enthalten Peroxydasen.

2. Bei der Zersetzung der Oxydase geht die Oxydase vor der Peroxydase zugrunde.

3. Bei der Bildung der Oxydase entsteht die Peroxydase früher.

4. Die Peroxydase tritt in Zellen auf, die den Oxydasezellen gleichwertig sind.

5. Die Peroxydasen lassen sich im Reagensglas durch Hinzufügung von Faktoren, die für sich weder Oxydasen noch Peroxydasen sind, zu Oxydasen ergänzen.

Daß die Stoffe der dritten Gruppe, die mit α -Naphthol keine Farb-reaktion geben, aber nach der Naphtholbehandlung sich mit Naphtholgentiana darstellen lassen, Beziehungen zu den Naphtholoxonen besitzen, geht aus folgenden Beobachtungen hervor.

1. Sie treten nur in gleichwertigen Zellen auf.

2. Die Reaktion fällt noch positiv aus, wenn vorhandene Peroxydasen bereits zersetzt sind.

¹ Virchows Arch. 261, 484. — ² Fol. haemat. Arch. (Lpz.) 27, H. 3, 183.

3. Das Verhalten zur Pigmentbildung ist das gleiche wie bei den Naphtholxydasen und Peroxydasen, die Reaktion wird negativ, sobald Pigmentbildung eintritt.

Die Stoffe der vierten Gruppe, die sich mit Naphtholgentianaviolett und nachträglicher Differenzierung mit verdünntem Alkohol färben, sind sehr selten. Ich traf sie bisher nur bei Tunicaten in amöboiden Zellen des Cellulosemantels und bei einer Seeschnecke. Sie haben das mit den Naphtholoxonen gemeinsam, daß sie die Indophenolreaktion geben.

Wie man nun die Naphtholxydase künstlich durch Mischung von Aminosäure, Aldehyd und Eisen in bestimmten Mengenverhältnissen darstellen kann, ist es auch möglich, künstlich Strukturen herzustellen, die sich mit Naphtholgentiana violettblau färben und alkoholecht sind. Man stellt sich Granula her:

Phloroglucin 2% 1 Teil
l. Leucin 2% — Formol 2% ää . 1 „¹
Alkohol 96% 1 „

verteilt sie in gelöster Gelatine, läßt diese erstarren und härtet sie in Formol. Gefrierschnitte werden mit Naphtholgentiana gefärbt und mit Alkohol entfärbt. Es bleiben nur die Scheiben blau. Somit liefern Faktoren einer künstlichen Naphtholxydase Strukturen, die sich wie Stoffe der vierten Gruppe verhalten.

Die Beziehungen der sekundären Naphtholoxone zu den primären ergeben sich aus folgenden Beobachtungen: Legt man Formolgefrierschnitte von beliebigem Material in einen Extrakt, den man sich herstellt, indem man formolfixierte Exemplare von Arion oder Limax mit dem Mikrotommesser zerkleinert, läßt den Auszug einige Stunden einwirken und bringt die Schnitte dann in eine alkalische Naphthollösung, so schwärzen sich granuläre und scheibenförmige Gebilde, die den primären granulären Naphtholxydasen verwandt sind. Das ist verständlich. Granulabildung und Oxydasebildung sind zwei verschiedene Vorgänge, die aber gemeinschaftliche Faktoren haben. Das Granulum braucht nicht Oxydase zu enthalten, bildet aber eine gute Grundlage für die Bindung der Oxydase.

Im Reagensglasversuch ist es möglich, Oxydasen und Peroxydasen an künstliche Granula zu binden.

Theoretisch enthält eine granuläre Naphtholxydase mindestens fünf Faktoren: Aminosäure, Eisen, saures Lipoid, Aldehyd und ein saures Chromogen. Diese Faktoren sind in den granulären Naphtholxydasen bisweilen nachweisbar.

I. Eisen.

Alle primären Naphtholoxone sind Indophenolxydasen, enthalten als solche wahrscheinlich Eisen und ein saures Lipoid. Die eosinophilen

¹ Die Granula bilden sich auch bei Einwirkung von Aldehyddämpfen.

Leukocytengranula, die starke Oxydasereaktion geben, enthalten Eisen. Die Milz, ein myeloisches Organ, gilt als Organ des Eisenstoffwechsels. Myeloische Zellen sind aber Träger von Naphtholoxonen. Besonders die Milz bei Fischen¹ ist reich an Naphtholzellen. Das Eisen in den Oxydasen wirkt wahrscheinlich als Komplexsalz, denn nur als Komplexsalz (z. B. rotes Blutlaugensalz) färbt es eine alkalische Naphtholösung dunkelviolett.

II. Aldehyd.

Die Härtung von Gewebe in Formaldehyd ist zur Darstellung mancher Naphtholoxone notwendig. Einige der wichtigsten Beispiele seien angeführt:

1. Die Magenepithelien von *Hippocampus guttulatus* gaben unfixiert Indophenolreaktion in Körnchen des Protoplasmas, nach Formolfixation Naphtholoxydasereaktion der Kernkörperchen.

2. Die roten Blutkörperchen von *Scyllium canicula* gaben in der Milz unfixiert nur granuläre Indophenolblaureaktion und diffuse Naphtholperoxydasereaktion, nach Formolfixation eine diffuse Naphtholoxydasereaktion.

3. Die sekundären Kernkörperchenreaktionen von *Limax* und *Arion* gelangen nur nach Formolfixation.

4. Die neutrophilen Leukocyten in der Leber des Eichhörnchens gaben nur da Naphtholoxydasereaktion, wo die Leber gut mit Formol gehärtet war.

5. Die Schleimzellen am Fuße der Teichmuschel gaben erst nach Formolfixation starke Naphtholreaktion. Mit der Zeit schwächte die Reaktion ab und wurde negativ, dafür gaben alle Kernkörperchen der Umgebung Naphtholoxydasereaktion.

Diese Beispiele lassen sich beliebig vermehren und zeigen deutlich den Einfluß des Aldehydes.

Nun ist aber die Aldehydgruppe bisher in Naphtholoxydasen noch nicht einwandfrei nachgewiesen, trotzdem sie von *Weiss* und *A. Neumann* in den eosinophilen Granula des Pferdes vermutet wird. Das kann seine Ursache darin haben, daß zwar zur Bildung einer komplexen Eisenverbindung der Aldehyd nötig ist, daß aber die Aldehydgruppe nachher verändert und dem Nachweis entzogen wird. Ein ähnlicher Vorgang ist das Verschwinden der Aldehydgruppe in künstlichen Granula, zu deren Aufbau auch Aldehyd verwendet wurde.

III. Aminosäure.

In einigen granulären Naphtholoxonen sind Aminosäuren nachgewiesen. In den eosinophilen Granula der Leukocyten des Pferdes

¹ Die Fischmilzen sind follikelarm und oxonreich, die Vögelmilzen follikelreich und oxonarm (Naphtholoxon).

und Menschen Leucin und Tyrosin, in den zylindrischen Gewebseinlagerungen von *Doris verrucosa* Leucin.

Eisenchlorid und Aldehyd geben erst nach Zusatz von Aminosäuren eine Naphtholoxydaserreaktion.

IV. *Saures Chromogen.*

Überall da, wo das Oberflächenepithel bei Mollusken Naphtholoxone und Pigment enthält, schwindet das Oxon mit dem Auftreten des Pigmentes. Den Grund hierfür gibt folgende Betrachtung.

Wenn die Oxongranula aus dem Zusammentreten von Aminosäure, Aldehyd und saurem Farbstoffbildner entstanden sind und nun sekundär das Naphtholoxon adsorbieren, muß das Chromogen solange unverändert bleiben, bis die Oberfläche, die das Oxon trägt, abgebaut ist. Bei der Zersetzung wird das Chromogen durch die Oxydase in Pigment verwandelt. Hierbei kann der Farbstoff an die Granula gebunden werden.

V. *Saures Lipoid.*

Naphtholgranula werden dann Lipoide enthalten, wenn zu ihrem Aufbau lipoidhaltige Indophenoloxydasen verwendet wurden.

Die Rolle der einzelnen Faktoren sei kurz zusammengestellt. Dreiwertiges Eisen ist der Hauptfaktor der Oxydase. Aldehyd und Aminosäure bilden die Komplexverbindung des Eisens. Die Aminosäure ist auch wichtig für die Katalasewirkung. Aldehyd zerstört die Katalasewirkung des Eisens. Aminosäure hebt die Aldehydwirkung auf. Dies ist vielleicht auch der Grund, warum die Naphtholoxone meist auch H_2O_2 gasförmig zersetzen.

Aldehyd und Phenol (Chromogen) sind die Hauptfaktoren für die Granulabildung. Die Rolle der Aminosäure liegt in der Beschleunigung des Vorganges und der durch ihren Einbau bewirkten Alkaliempfindlichkeit. Man erhält große Granula von gleichem Aussehen auch ohne Aminosäure in folgenden Systemen.

	Resorcin 2%	1 Teil
	Formol 2%	1 „
	Schwefelsäure 10%	1 „
oder		
	Phloroglucin 1%	1 Teil
	Formol 1%	1 „
	Chinosol 1%	1 „

Führt man in die beiden Systeme Aminosäure ein, so sind die Granula alkaliempfindlicher. Lipoide sind an sich nicht nötig, tragen aber zur Struktur der Granula bei. Da die Faktoren des granulabildenden Systems zersetzlich sind, wobei das Phenol zum Farbstoff oxydiert, die Aminosäure desamidiert, der Aldehyd kondensiert wird, kann eine im wesentlichen aus Lipoiden gebildete Struktur zurückbleiben.

Der positive Ausfall der Naphtholreaktion in Zellen gewährt somit einen Einblick in den Zwischenstoffwechsel der Zelle. Jede neue Beobachtung ist wertvoll, weil sie gestattet, die Richtigkeit der aufgestellten Theorie zu prüfen.

Von diesem Standpunkte aus ist der Befund von Naphtholperoxydase in den Epithelien eines Ovarialeystoms bemerkenswert. Es handelte

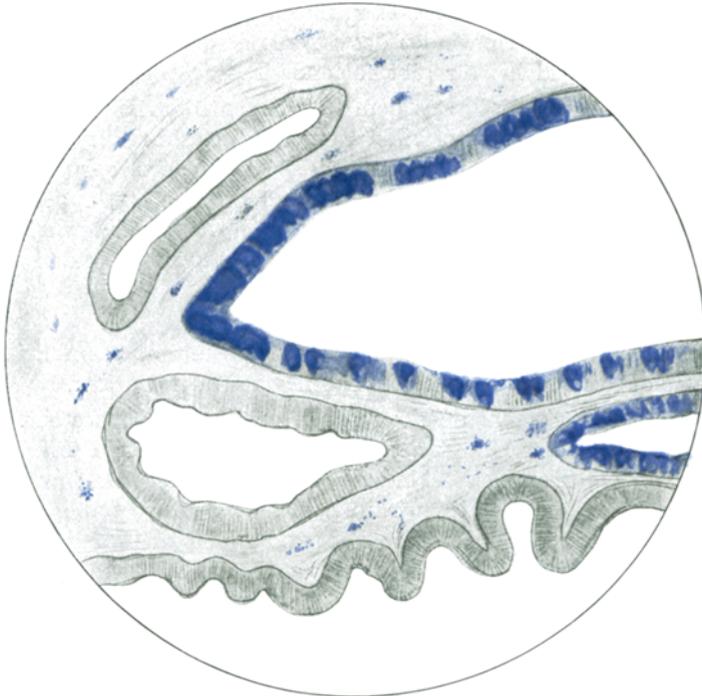


Abb. 1.

sich um ein der staatlichen Landesstelle für öffentliche Gesundheitspflege zugesandtes Ovarialeystom, das in einzelnen Abschnitten vereitert war. Weder im direkten Ausstrich noch durch die Kultur konnten Eitererreger nachgewiesen werden.

Wie die Abbildung zeigt, fanden sich in einzelnen Drüsenschläuchen Becherzellen, teils einzeln, teils in Reihen angeordnet, die sich in einer α -Naphtholkoehsalzlösung bei Gegenwart von Spuren H_2O_2 dunkelviolett färbten. Durch Nachfärbung mit Naphtholgentianviolett¹ und Behandlung mit verdünntem Alkohol wurden Dauerpräparate gewonnen (Abb. 1). In einer alkalischen Lösung von α -Naphthol trat keine Farbreaktion

¹ Gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung (Methylviolett) wird mit α -Naphtholkoehsalzlösung verdünnt und mit einigen Tropfen Alkohol versetzt.

ein. Die Färbung ist meist nicht an Granula gebunden, sondern diffus, wobei der Kern ungefärbt bleibt.

Wie ist nun dieser positive Befund zu deuten? Viererlei Möglichkeiten liegen vor.

1. Die Naphtholperoxydasen der Epithelien sind aufgenommene Leukocytenperoxydasen.

2. Teile — Partiale — der Leukocytenperoxydasen werden von den Zellen aufgenommen und ergänzen sich mit Partialen der Zelle zur Peroxydase.

3. Die Naphtholreaktion der Epithelien ist eine Gegenreaktion der Zelle auf die Einwirkung tryptischer Fermente der Eiterzellen.

4. Die Naphtholreaktion der Epithelien hat mit den Eiterzellen überhaupt nichts zu tun.

Um diese Frage zu beantworten, ist es zweckmäßig, einmal sämtliche positiven Befunde bei Wirbeltieren zusammenzustellen und gemeinschaftlich zu betrachten.

Naphtholreaktion gaben bisher:

1. Myeloische Zellen. Beispiel Mensch¹.
2. Epithelien der Speichel und Tränendrüse, zum Teil auch der Ausführungsgänge. Beispiel Mensch, Rind.
3. Epithelien der Haut. Beispiel Amphioxus.
4. Epithelien der Trachea und Bronchien. Beispiel Schaf, Ziege.
5. Epithelien der Schleimdrüsen. Beispiel Schaf.
6. Epithelien des Magens. Beispiel Karpfen.
7. Epithelien der Leber. Beispiel Karpfen.

Diese Reaktionen treten in gesunden Organen auf. Bei gleichzeitig bestehenden Krankheitsveränderungen fanden sich Naphtholoxone weiter:

8. In Alveolarepithelien bei diphtherischer Bronchopneumonie (Kinder).
9. In Epithelien der Tubuli contorti bei Nierenabscessen.
10. In Prostataepithelien bei chronischer Entzündung.
11. In quergestreifter Muskulatur bei entzündlichen Vorgängen (Heppische Pseudotrichinose, Herzinfarkt).
12. In Zellen und Zellkernen in unmittelbarer Nachbarschaft von Abscessen.

1. *Myeloische Zellen*. Alle myeloischen Zellen zeigen Kernveränderungen durch Abbau, der seinen stärksten Ausdruck in den kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere findet. Die ältere Anschauung, wonach die Kerne durch Ausstoßung entfernt werden, gilt zwar als widerlegt (*Nägeli*), doch kommen vielleicht einzelne Ausnahmen vor. Man kann eine derartige, oft explosiv erfolgende Ausstoßung eines Kernteiles künstlich auf folgende Weise nachahmen.

¹ Weitere Beispiele *Lubarsch, v. Ostertag, W. Frei*: Erg. Path. 24 (1931).

Man stellt sich Granula her mit dem System:

Phloroglucin 1%	1 Teil
Leucin-Formol ää (2%)	1 „
Ferrocyankali 10%	0,2 Teile
Alkoholische α -Naphthollösung	0,8 „

Bringt man auf die gewaschenen Granula eine verdünnte wäßrige Eisenchloridlösung, dann färben sie sich violett bis schwarzblau. Tropft man nun etwas 1%ige Sodalösung darauf, so blassen die Ränder der Scheiben ab, es zieht sich ein dichter schwarzer Kern in der Mitte zusammen, der sich allmählich löst, so daß eine gelbliche Scheibe übrig bleibt. Mitunter sieht man, daß eine ganze Anzahl solcher schwarzen Kerne förmlich aus der Scheibe herausgeschleudert werden.

Dieser Vorgang hängt augenscheinlich zum Teil von der Geschwindigkeit des Lösungsvorganges ab.

Auch die Kernlösung in den Blutzellen erfolgt als tryptischer Prozeß bei schwachalkalischer Reaktion. Es treten dabei Abbauprodukte des Zelleiweiß auf, die Aminosäuren, Aldehydgruppen und phenolartige Stoffe enthalten, somit Anlaß zur Granulabildung geben können. Tritt nun reichlich Kohlensäure in der Zelle auf, so verhindert diese die Auflösung der Granula durch Alkali und die Zersetzung des Aldehydes. Es ist nach den Untersuchungen von *Kleinstück* möglich, daß Kohlensäure, durch H_2O_2 in alkalischer Lösung zu Aldehyd reduziert, den Vorgang der Granulabildung unterstützt.

Die Untersuchung myeloischer Zellen lehrt, daß bei ihrer Entstehung Bedingungen in der Zelle auftreten, die zur Bildung von Granula und Naphtholoxidasen Anlaß geben können.

2. *Epithelien von Speichel- und Tränendrüsen.* Der Nachweis von Naphtholoxidasen in den Speicheldrüsen ist deshalb bemerkenswert, weil diese Drüsen ein amylyotisches Ferment bilden und es möglich ist, im Reagensglase ein amylyotisches System aus den Faktoren Aminosäure-Aldehyd-Phenol herzustellen.

Zugleich gibt diese Beobachtung für die Erklärung des Amylasegehaltes der Tränenflüssigkeit einige Anhaltspunkte. Vom physiologischen Standpunkte aus erscheint der Amylasegehalt überflüssig und unerklärlich, da die Tränen mit der Verdauung nichts zu tun haben. Weiß man aber, daß aus zersetzten Naphtholgranula amylyotische Systeme entstehen können, so ist der Amylasegehalt der Tränenflüssigkeit nichts Wunderbares.

Die bereits früher mitgeteilte Umwandlung zersetzter künstlicher Granula in ein amylyotisches System wurde auch in weiteren Versuchen bestätigt, so daß jetzt etwas genauere Angaben möglich sind. Kurz zusammengefaßt ist der Versuch folgender.

Es wurden Granula hergestellt:

Phloroglucin (1%)	1 Teil
Glykokoll-Formol (2%)	1 „
Krystallwasser von $CaCl_2$ (1%)	1 „

Nach 24 Stunden Waschen der Granula und Auflösen in 1 %iger Soda-lösung, ferner:

Resorcin (1%)	1 Teil
Glykokoll-Formol (2)%	1 „
Schwefelsäure (10%)	1 „

Nach spätestens 24 Stunden Waschen der Granula und Auflösen in Sodalösung mit Zusatz von Kalilauge. Wartet man länger, so sind die Granula schwerer löslich und der Versuch gelingt nicht mehr. Die gelösten Granula sind nicht sofort verwendbar, sondern müssen bei Zimmertemperatur einige Wochen stehen. In einem Falle betrug die Zeit 4 Wochen, im andern Falle 8 Wochen, die sich auf 4 Wochen verkürzte, wenn die gelösten (Resorcin-)Granula 3 Tage bei 45° C gehalten wurden.

Auf 10 Teile der Phloroglucingranulalösung wurden 1—2,0 ccm 1 %ige Schwefelsäure¹ zugesetzt, bis ein flockiger Niederschlag erfolgte. Auf 1 Teil dieser getrübbten Flüssigkeit wurden 2 Teile 2 %ige Glykokollösung gegeben, bis völlige Lösung des Niederschlages eintrat. Neutralisation mit der gereiften Lösung II.

Zur Kontrolle wurden angesetzt:

- 6 Röhrchen mit Kochsalzlösung und Kartoffelstärkekleister (1:200).
- 6 Gläschen mit destilliertem Wasser und dem künstlichen System.
- 6 Gläschen mit physiologischer Kochsalzlösung und dem künstlichen System.

Die Gläschen wurden im Brutschrank bei 45° gehalten. Die Lösung des Kleisters trat nach 24 Stunden bis nach 3 Tagen ein. Die Kochsalzkontrolle ist nötig, um festzustellen, ob nicht Spuren von Amylase noch in der Stärke vorhanden sind.

Dieser Versuch gilt nur als Anleitung, innerhalb welcher Zahlengrenzen er anzusetzen ist. Man kann das Ergebnis am besten demonstrieren, wenn man Jodlösung zu den Gläschen setzt und den Inhalt durch einen Glaszylinder auf Filtrierpapier auslaufen läßt oder ihn in ein flaches Schälchen gießt.

Die Möglichkeit, auf diesem Wege ein amylytisches System aufzubauen, spricht dafür, daß die Stärkekörner durch Zusammentreffen von Aldehyd, Aminosäure und Chromogen entstanden sind.

Baut man α -Naphthol in Leucingranula ein, so tritt bei Gegenwart von Alkali mit Jod eine blaviolette bis schwarze Färbung der Granula auf, die, wenn sie konzentrisch geschichtet sind, in der Mitte Einrisse besitzen und unregelmäßig runde Formen haben, mikroskopisch Stärkekörnern täuschend ähnlich sehen. Sie quellen aber beim Kochen nicht.

3. *Epithelien der Haut.* Positiver Naphtholoxonbefund in Zellen der Haut wurde bisher nur bei einem Wirbeltier gefunden, beim Amphioxus.

¹ Ohne diese Säureeinwirkung, die an sich unnötig erscheint, da sie völlig wieder aufgehoben wird, ging der Versuch nicht so schnell und vollkommen, auch bildete sich bei Hefezusatz kein Gas.

Die Haut des Amphioxus verhält sich wie die Oberfläche vieler Mollusken, wo in Epithelien und Schleimzellen so oft Naphtholoxone gefunden wurden, daß man fast von einem gesetzmäßigen Vorkommen sprechen könnte.

Während nun bei einigen höheren Wirbeltieren nur die myeloischen Zellen α -Naphtholoxone aufweisen, fehlen dem Amphioxus die myeloischen Zellen. Die Epithelien sind die einzigen Naphtholoxzellen. Es lehrt dieser Befund, daß der Oxongehalt nicht spezifisch für bestimmte Zellen ist, sondern je nach dem Stoffwechsel in jeder Zelle vorkommen kann.

Bei den höheren Wirbeltieren verhornt die Haut. Da hierbei andere Mischungsverhältnisse in den Zellen eintreten, verschwindet die Oxonreaktion auf α -Naphthol. Es gibt aber eine Ausnahme. Bei jungen Vögeln finden sich bisweilen in den Hornschichten des Magens noch Naphtholoxidasen (Sperling)¹.

Weiter ist es ein häufiger Befund, daß horn- und chitinartige Ausscheidungen leicht zersetzte Leukocytenoxone aufnehmen und erhalten. Das spricht dafür, daß sie Partiale der Oxone enthalten.

4. *Epithelien der Trachea und des Bronchus.* Die Naphtholoxonbefunde bei Schaf und Ziege sind deshalb besonders bemerkenswert, weil sie Beziehungen der Oberflächenepithelien zu den Schleimdrüsen und zu den Lymphknötchen verraten. Man kann diese Beziehungen so ausdrücken. Je stärker die Naphtholreaktion der Epithelien ist, um so stärker ist sie in den Schleimdrüsen der Trachea und des Bronchus, und je stärker die Entwicklung der Lymphknötchen ist, um so schwächer fällt die Oxonreaktion in den Epithelien aus. Das lymphatische Gewebe enthält aber nicht einmal das erste Partial der Naphtholoxydase, die Indophenoloxydase.

Allgemein ausgedrückt: Wo Oxonzellen sind, hat das Nachbargewebe die Neigung oxonpositiv zu werden, wo die Oxonreaktion negativ ist, hat das Nachbargewebe die Neigung negativ zu werden. Zwei benachbarte Gewebszellen, von denen eine Naphtholoxone enthält, die andere nicht, können sich gegenseitig so beeinflussen, daß die positive negativ, die negative positiv wird.

5. *Schleimdrüsenepithelien.* Die Verschleimung eines Teiles des Zellprotoplasmas ist ein Abbauvorgang. Schleime enthalten neben Eiweißverbindungen, die synthetisch peptonartige Körper liefern, Kohlehydrate. Oft findet man, daß durch Einwirkung von Phenolen auf Schleime Membranen entstehen. Die Untersuchung von Mollusken zeigt, daß gerade in Schleimzellen die Naphtholreaktion häufig positiv ausfällt.

¹ Bei der Grasmücke enthielten die oberen Hornschichten des Magens einen violetten, bei Säurezusatz kirschroten, bei Alkalieinwirkung grünen Farbstoff. Die unteren Lamellen enthielten wie der Schleim in wechselnder Menge ein Naphtholoxon der dritten Gruppe (Oxon und Pigment) (junger verunglückter Vogel).

6. *Magenepithelien*. Befunde, die am Karpfenmagen erhoben wurden, zeigen, daß oxonnegative Zellen positiv werden, dann ihre granulären Naphtholoxone auflösen und als eine Art Schleim in den Magen abstoßen. Sie beweisen somit, daß die Bildung von Naphtholoxidasen nur ein vorübergehender Funktionszustand zu sein braucht.

7. *Leberepithelien*. Die Naphtholzellen finden sich innerhalb von Drüsenlumina, die in einem myeloischen Zwischengewebe liegen. Das charakteristische balkenartige Lebergewebe fehlt beim Karpfen völlig. Naphtholoxone in pathologisch verändertem Gewebe.

8. *Alveolarepithelien bei Diphtherie*. Man kann daran denken, daß es sich hier um aufgenommene Leukocytenoxone handelt, doch spricht hiergegen, daß bei pneumonischen Verdichtungen, wo oft die ganzen Alveolen von Eiterzellen erfüllt sind, ein derartiger Befund fehlt. Einen wesentlichen Einfluß scheint der durch Verstopfung mit Membranen erfolgte Bronchialverschluß zu haben. Der asphyktische Zustand, Kohlen säureüberschuß bei mangelndem Sauerstoff, erhält einmal die ausgeschiedenen Oxone und führt durch Zellabbau zum Auftreten der Faktoren der Naphtholoxydase. Es kommt zu einer Summierung von Faktoren und Partialen.

9. *Tubuli contorti*. Etwas Ähnliches dürfte auch hier vorliegen. Die Epithelien der Tubuli contorti der Niere sind diejenigen Zellen, in denen die Ausscheidung von Salzen stattfindet. Nun lehren die Versuche mit künstlichen Granula, daß der Salzgehalt der granulabildenden Systeme eine gewisse Rolle bei der Größe der Granula spielt. Offenbar handelt es sich hier um Flächenadsorption. Nimmt man an, daß in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen die Granulabildung ähnlich vor sich geht wie die der künstlichen Granula, so ist damit ausgesprochen, daß gerade in diesen Zellen Oxonpartiale vorhanden sind, die Leukocytenpartiale leichter annehmen und vor Zersetzung schützen.

10. *Prostataepithelien*. Daß auch hier ähnliche Vorgänge vorliegen, geht daraus hervor, daß die Prostatakongremente, die Corpora amylacea leicht sekundäre Naphtholreaktionen geben, was dafür spricht, daß bei ihrer Entstehung Faktoren der Naphtholoxydase vorhanden waren. Die Kongremente stammen der Hauptsache nach von Epithelsekreten, die sich zum Teil mit zersetzten Eiterzellesekreten mischen. Es ist somit möglich, daß in einer bestimmten Phase auch die Epithelzelle Oxonpartiale enthält.

11. *Quergestreifte Muskulatur*. Muskelfasern sind reich an labilen Indophenoloxonen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese zur Erhaltung aufgenommener Leukocytensekrete beitragen.

12. In der Nachbarschaft von Eiterherden findet man nicht selten, daß sich einige Zellen diffus mit der Naphtholreaktion darstellen lassen. Manchmal ist aber die Reaktion lediglich auf die Kerne beschränkt. Nun findet man in Blutaussstrichen, daß dann, wenn über 80% iger Alkohol

auf die Blutzellen einwirkte, nicht die Leukocytengranula, sondern die Leukocytenkerne die Oxydasereaktion geben. Es ist somit die Kernmembran ein Ort, wo anscheinend Partiale der Naphtholoxone vorhanden sind, die vielleicht aus der Zersetzung der Kernkörperchen herühren. Denn in den Eiterzellen sind Kernkörperchen nicht nachweisbar.

Berücksichtigt man nun sämtliche bisherigen Befunde in Hinsicht auf das Vorkommen von Naphtholperoxydasen in den Epithelien eines Cystoms, so kann man folgendes sagen. Die Naphtholzellen der Drüsen-schläuche sind zum Teil ausgesprochene Schleimzellen. Schleimzellen sind aber häufig Sitz von Naphtholoxonen. Die Eiterzellinfiltration der Umgebung genügt nicht zur Erklärung der Reaktion. Gerade da, wo wenig Eiterzellen liegen, finden sich positive Epithelien, da wo viele Eiterzellen sind, fehlen sie. Die Anwesenheit von Eiter allein genügt nicht, um in einzelnen Zellen der Umgebung Oxonreaktion hervorzurufen. Man wird aber den Eiterzellen eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen der Oxydasereaktion beilegen dürfen, es ist fraglich, ob ohne die aseptische Eiterung sich in den Epithelien die Naphtholperoxydasen hätten bilden können. Die Oxonreaktion ist in den Zellen diffus, d. h. der Zellabbau ist noch nicht so weit gediehen, daß durch Vermehrung der Aminosäure- und Aldehydmengen Granulabildung eintrat.

Das färberische Verhalten künstlicher Granula gab Veranlassung, zwei weitere Farbsysteme auf ihre Anwendungsmöglichkeit in der Histologie zu prüfen.

Reduziert man eine Karbolfuchsinlösung mit Natriumsulfit und bringt künstliche Granula in die Lösung, so färben sich diese schnell rot. Diese Reoxydation ist Folge der Verbindung Aminosäure-oxydiertes Phenol. Legt man Gefrierschnitte von Gewebe in die reduzierte Farbstofflösung, so röten sich elastische Fasern. Enthält die Lösung gleichzeitig Naphtholkochsalslösung und H_2O_2 , so erhält man daneben eine rote Färbung der Peroxydasen.

Reduziert man in dieser Weise Kresylechtviolett und legt Gewebsschnitte in die Lösung, so färben sich rot die Granula der Gewebsmastzellen, Granula in manchen Bindegewebszellen, manche freiliegenden hyalinen oder lipoiden Kugeln, ferner die Markscheiden. Blau färben sich Körnchen, die meist zwischen den Zellen liegen und wohl ähnlich entstehen wie Formolniederschläge. Keineswegs sind es nur Farbstoffniederschläge, wie schon daraus hervorgeht, daß ihr Vorkommen nicht regellos, sondern an bestimmte Stellen gebunden ist. Besonders reichlich fanden sie sich in dem erwähnten Ovarialtumor innerhalb der Epithelien.

Die elastischen Fasern wurden zunächst nicht dargestellt, brachte man aber die mit dem entfärbten Kresylviolett gefärbten Schnitte nachträglich in eine α -Naphthollösung mit Zusatz von H_2O_2 , so traten auch hier die feinsten elastischen Fasern, z. B. in der Muskulatur des Wurm-

fortsatzes, deutlich hervor. Bei dieser Färbung scheint das α -Naphthol als Beize nötig zu sein.

Es wäre wichtig festzustellen, welche chemische Gruppen in der elastischen Faser die Reaktion geben. *Petry* nahm an, daß die Substanz der eosinophilen Leukocytengranula der elastischen Faser verwandt sei, man könnte daran denken, daß es Amidgruppen in Verbindung mit ringförmigen Farbstoffbildnern sind, denn die elastische Faser enthält einen, wenn auch schwachen gelblichen Farbstoff, der die gelbliche Farbe der Arterienintima und teilweise der Haut bedingt. Die Lösung dieser Frage könnte wohl durch vergleichende Untersuchung der *Elastica*, besonders der Aorta und größeren Arterien bei degenerativen Vorgängen erleichtert werden.

Wenn man in einem gut versilberten Präparate die Gewebfasern sieht, ist man geneigt, sie für etwas verhältnismäßig Starres und Gleichbleibendes zu betrachten. Das Gegenteil dürfte richtiger sein. Die Fasern entstehen durch Zusammentreffen gelöster Stoffe, sie sind ein angreifbares, veränderliches System, das ebenso schnell sich wieder lösen wie aufbauen kann; ist der Aufbau gestört, treten andere Faktoren auf, so wird auch das neugebildete System ein anderes, und diese Verschiedenheit wird sich durch das chemische Verhalten besonders gegenüber Färbungen verraten. So wird der Eintritt etwa von Eisen ermöglichen, daß eine Oxonreaktion positiv ausfällt, sei es primärer, sei es sekundärer Art, oder die Faser färbt sich in einer gelblichen Hämatoxylinlösung schwarz oder sie oxydiert reduzierte Farbstoffe stärker, wenn etwa der Gehalt an Aminogruppen steigt. Diese Veränderungen sind durch die chemische Untersuchung faßbar.

Auch die Färbungen mit reduziertem Farbstoff sind echte Systemfärbungen, der positive Ausfall hängt nicht von *einem* Faktor, sondern von einer Reihe von Faktoren ab.

Naphtholoxydase und künstliche Granula sind gute Beispiele für den Begriff des Systems. Besonders die künstlichen Granula zeigen, wie scheinbar einheitliche Gebilde ein Gemisch von Faktoren sind. Es ist nun lehrreich festzustellen, wie solche Systeme auf den tierischen Körper einwirken. In einem derartigen Versuche wurde einem Meer-schweinchen ein Gemisch von Glykokoll- und Leucingranula in die Bauchhöhle eingespritzt. Nach 3 Wochen fanden sich im Mesenterium bräunliche Herde, die zum Teil aus Riesenzellen bestanden, die mit Granula vollgestopft waren und diese zum Teil angegriffen hatten. In der Umgebung fanden sich Zellverbände, die oft ausschließlich aus Plasmazellen bestanden. Der Komplementtiter des Serums war leicht gesteigert, aber nicht so hochgradig, wie man es mit Injektionen von Formollösungen allein erreicht.

Wie die Oxydation von Naphthol und reduziertem Fuchsin, ist auch die von Paraphenyldiamin eine Systemreaktion. Die Beziehungen

dieser drei Reaktionen zueinander zeigen am besten Beobachtungen an höheren Pilzen.

Es wurden 27 verschiedene Arten (44 verschiedene Pilze) in der Weise untersucht, daß die einzelnen Pilze in der Mitte durchschnitten und mit dem Oxydationsreagens benetzt wurden. Nur acht Arten gaben eine Naphtholperoxydasereaktion, davon drei eine starke Reaktion (*Tricholoma nudum*, *terreum*, *Georgii*, *Russula vesca*, *Lactaria torminosa*).

In allen Fällen, wo die Naphtholreaktion positiv ausfiel, war die Paraphenyldiaminreaktion stark positiv, die Schnittflächen färbten sich schwärzlich oft nach vorhergehender Grünfärbung. Die Paraphenyldiaminreaktion kann stark positiv ausfallen bei negativer Naphtholreaktion. Zwischen Fuchsinreaktion und den beiden anderen Reaktionen bestehen keine unmittelbaren Beziehungen. Die Fuchsinreaktion kann stark positiv ausfallen, wo die Paraphenyldiaminreaktion schwach ist. Die Paraphenyldiaminreaktion ist selten negativ (*Amanita rubescens*).

Die Untersuchungen an Bakterien zeigen, daß die Paraphenylenreaktion etwa der Nadireaktion entspricht. Das dürfte bei den höheren Pilzen auch nicht anders sein, somit ist der Zusammenhang zwischen Naphtholperoxydasen und Paraphenylenoxydasen durch den Gehalt der Systeme an Eisen gegeben. Positiven Ausfall der Fuchsinreaktion erhält man aber ohne Eisen durch zwei Faktoren des Naphtholoxons, Aminosäure und Farbstoffbildner. Somit kann sowohl die Paraphenyldiaminoxydase wie die Leukofuchsinoxydase ein Partial des Naphtholoxons sein.

Ob dies in Wirklichkeit der Fall ist, kann in einzelnen Fällen durch die chemische Analyse wohl entschieden werden.

Für die Zellphysiologie sind derartige Untersuchungen wichtig. Der Utrechter Zoologe *G. Ch. Hirsch* hat nachgewiesen, daß bei gewissen Zellvorgängen (Restitution des Fibrillenfeldes in Epithelien der Darmdrüsen bei *Astacus*) die Oxone in bestimmter Reihenfolge auftreten, und zwar die Oxydoredukase des Methylenblau vor der Nadioxydase¹.

Dieser Befund spricht dafür, daß auch Oxone, die scheinbar keine Beziehungen zueinander haben, doch in einem gewissen Zusammenhange stehen.

Im Reagensglase geben:

Phenol + Aminosäure = Leukofuchsinon,

Phenol + Aminosäure + Eisen = Indophenoloxon,

Phenol + Aminosäure + Eisen + Aldehyd = Naphtholoxon.

Diese Formeln zeigen, auf welche Weise ein Partial zum System werden kann. An einem praktischen Beispiele, unter welchen Umständen etwa die elastische Faser eine Nadi- oder eine Naphtholreaktion geben kann, ja geben muß.

¹ Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 80, S. 24.

Für die vitale und postmortale Gewebefärbung mit Farbstoffen und Farbstoffgemischen wichtige Befunde erhält man durch Zusatz von Farbstoffen zu granulabildenden Systemen.

Setzt man das System

Phloroglucin	1 Teil
l. Leucin (2%) — Formol (2%) ää	1 „
Alkohol (96%)	0,9 Teile

an und gibt einen Tropfen Farblösung (alkoholische Lösung) hinzu, so ist ein Einfluß der Farbe erkennbar hinsichtlich der Größe und Färbung der Granula.

Ohne Farbstoff sind nach 24 Stunden die Granula zum Teil von der Größe von Kokken, zum Teil bilden sich große Scheiben, nach Zusatz gewisser Farbstoffe sind die kleinsten Granula zum Teil hefe groß, zum Teil kokkengroß.

1. Kokkengröße		2. Hefengröße	
Methylgrün	Safranin	Nigrosin	Dahlia
Wasserblau	Pyronin	Nilblau	Methylenblau
Kongorot	Säurefuchsin	Thionin	Kresylviolett
Eosin	Orange	Vesuvium	Gentianaviolett
Neutralrot	Sudan III		
Isaminblau	Malachitgrün		

Dieser Einfluß der Farblösung auf das Wachstum der Granula ist indessen nicht allein von der Art des Farbstoffes abhängig, sondern auch von der Concentration und Menge.

Verdünt man die Farbstoffe der 2. Gruppe, so werden auch hier die kleinen Granula nur kokkengroß, setzt man von den Farbstoffen der 1. Gruppe dem System größere Mengen zu, so werden mit wenigen Ausnahmen auch die Granula größer.

Gibt man zu dem System je einen Tropfen Farbstofflösung der 1. und 2. Gruppe, so werden die Granula entweder kokken- (1) oder hefe groß (2). Auch hier ist der Vorgang gesetzmäßig, wie die folgenden Versuche zeigen.

Pyronin + Methylenblau	= 2 (hefe groß)
+ Janusgrün	= 2
+ Kresylviolett	= 1 (kokkengroß)
+ Dahlia	= 2
+ Thionin	= 1
Neutralrot + die gleiche Reihe	= 2 . 2 . 1 . 2 . 1
Safranin + „ „ „	= 2 . 2 . 1 . 2 . 1
Methylgrün + „ „ „	= 2 . 2 . 1 . 2 . 1
Gentianaviolett, verdünnt + „ „ „	= 2 . 2 . 1 . 2 . 1
Orange + Nigrosin	= 1
Bismarckbraun	= 2
Nilblau	= 2
Säurefuchsin + dieselbe Reihe	= 1 . 2 . 2
Eosin + „ „	= 1 . 2 . 2
Isaminblau + „ „	= 1 . 2 . 2
Wasserblau	= 1 . 2 . 2

Bemerkenswerte Ergebnisse gab auch der Zusatz folgender Farbstoffgemische: Methylgrün-Pyronin nach *Unna-Pappenheim*:

Die kleineren Scheiben grün, die größeren rötlich mit oft grünem Zentrum, die größten Scheiben gelblich. (Gewebsfärbung: Kerne grün, Plasma rot, roten Blutkörperchen gelb.)

Eosin-Isaminblau nach 24 Stunden: Große Scheiben in der Mitte blau, in der Peripherie rot.

Der Befund spricht dafür, daß die Mitte der Scheiben weitmaschiger ist als die äußeren Schichten.

Eosin-Methylenblau: Alle Scheiben blaugrünlich.

Jedoch färbt sich bei älteren Scheiben, die ohne Farbstoffzusatz gebildet werden, durch eine Art autolytischer Veränderung manchmal die äußere schleimartige Schicht nach *Giemsa-Romanowsky* rot. Durch Autolyse wird die basophile Substanz acidophil.

Die Färbung der Granula ist nicht immer die des verwendeten Farbstoffes. Säurefuchsin z. B. wird in dünnen Lösungen völlig entfärbt, ein Beweis, daß bei der Färbung oxydative und reduktive Vorgänge beteiligt sind, wie es *Unna* für manche Zellfärbungen nachgewiesen hat (Methylgrünfärbung).

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall von Ovarialcystom mitgeteilt, dessen Epithelien zum Teil sich in einer H_2O_2 haltigen α -Naphtholkoehsalzlösung dunkelviolett färben (Naphtholperoxydasereaktion). Die Reaktion wird erklärt durch Abbauvorgänge der Zelle in Verbindung mit einer bestehenden Leukocytose. Es wird ein Vergleich mit anderen positiven Befunden bei Wirbeltieren gezogen. Die Naphtholreaktionen sind als Systemreaktionen zu bezeichnen.

2. Es werden von weiteren Systemfärbungen besprochen:

- a) die Schnellversilberung mit Silber-Lauge-Ammoniaklösung;
- b) die Färbung elastischer Fasern mit Leukofuchsin (Sulfitreduktion);
- c) Granulafärbung mit reduziertem Kresylviolett;
- d) Paraphenyldiaminreaktion.

3. Es lassen sich besonders an höheren Pilzen Beziehungen nachweisen zwischen α -Naphthol-Leukofuchsin-Paraphenyldiamin- und Indophenolreaktion.

4. Der Einfluß von Farblösungen auf Größe und Form künstlicher Leucingranula wird beschrieben.

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

Die polycystische Entwicklungsstörung im Pankreas, zugleich ein Beitrag zur Frage der Cystenleber und der Cystennieren.

Von
Eckart Rümmler.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Dezember 1933.)

Wie sehr der Befund eines Cystenpankreas mit der Ausbildung von Nierencysten oder Cystennieren zusammentrifft, läßt sich aus der im Handbuch für pathologische Anatomie und Histologie (*Henke-Lubarsch*, Bd. 5, 2. Teil, S. 284 u. 285) gegebenen listenartigen Übersicht ohne weiteres ersehen. Unter 23 Fällen von cystischer Verbildung der Bauchspeicheldrüse boten 16 entsprechende Befunde in den Nieren — rechnen wir ein Nierenadenom dazu, sogar 17 —; dagegen scheinen mitlaufende cystische Bildungen in der Leber seltener zu sein; nur dreimal ist in jener Aufstellung eine Cystenleber, einmal ein Leberangiom, einmal ein Leberkavernom gemeldet.

Unter diesen Umständen verlockte es, ein geeignetes Beobachtungsgut auf entsprechende Veränderungen zu untersuchen, wobei auszugehen war 1. von Cystennierenträgern, 2. von Menschen mit Kleinhirn- oder Netzhautangiomen etwa im Sinn der *v. Hippel-Lindauschen* Veränderung.

Ich behandle zunächst die Verhältnisse bei einigen Früchten mit *Dysencephalia splanchnocystica*, welche, beginnend mit einer Mitteilung *Wackerles*, *Gg. B. Gruber* als merkwürdige Gemeinschafterscheinung von Entwicklungsfehlern bei lebensunfähigen Früchten, ja als Beispiele sog. gekoppelter Mißbildung beschrieben hat; dabei handelte es sich um das Zusammenlaufen von hinterem Hirnhaut- und Hirnbruch, von polycystischem Zustand der Nieren, manchmal auch der Leber und der Bauchspeicheldrüse, nicht selten begleitet von Polydaktylie, ferner von Störungen der Augenanlage und des Riechhirns.

Für *Wackerles* Fall 2 hat *Gruber* nachträglich die cystischen Pankreasveränderungen festgestellt und mit Bildern im oben genannten Handbuch mitgeteilt. Bei einem weiteren Fetus, der dem von *Wackerle* schon äußerlich so ungemein ähnelte, daß man hätte an eine Verwandtschaft denken können, wurden Verhältnisse gefunden, wie sie nachstehend unter A geschildert werden.

A.

♀ Frühgeburt, 40 cm lang, übergeben von Prof. *Valentin*, Hannover. S. 359/1930.

Pathologisch-anatomischer Befund. Geringgradige Arhinencephalie, hintere Exencephalocoele; Andeutung einer Meningocele des Stirnhirns; Mangel wohlgebildeter Bulbi oculi; Unterlidcysten beiderseits. Spaltgaumen. Hexadaktylie aller Gliedmaßen; Uterus arcuatus. Atypische Darmlagerung; Cystennieren, Cystenleber, Cystenpankreas.

Untersuchungsbericht. Unter dem *Zwerchfell* wölbte sich nach vorne die mächtig große Leber, fast die ganze vordere Bauchhälfte ausfüllend. Die *Papilla duodenalis* ließ in den Gallengang eine allerfeinste Sonde passieren. Man gelangte dabei in einen Hohlraum, der sich im Ligamentum hepatoduodenale fand und dieses etwa haselnußgroß auftrieb. Der große Gallengang nahm seitlich von der Wand dieser cystenartigen Erweiterung seinen Ausgang; die Cyste entsprach wohl dem Endstück eines Duct. hepaticus. In der Cyste befand sich eine leicht grünlich-gelblich gefärbte, etwas klebrige wasser dünne Flüssigkeit. Weiterhin bestand im rechten *Leberlappen* ein großes cystisches Hohlraumssystem, das mit dem Gallengang in offener Verbindung war. Nach Entleerung dieser Cyste gelang es, das ganze Hohlraumssystem mit Gelatine zu füllen, die Gelatine zu härten (Formalin!) und dann die Leber frontoaxial zu durchschneiden. Bei dieser Durchschneidung fand sich alsbald ein zweites cystisches Hohlraumssystem, das im wesentlichen den linken *Leberlappen* einnahm, mit ähnlicher, leicht galliger Flüssigkeit erfüllt; aber es gelang nicht, die wahrscheinlich doch vorhanden gewesene Verbindung mit dem Gallengang nachzuweisen.

Das Gewirr der *Darmschlingen* war durch die mächtige Leberlappung stark nach links verdrängt worden. Es war infolgedessen nicht zu einer Anheftung des Colon ascendens nach rückwärts gekommen. Vielmehr lag das *Colon ascendens* mit *Blinddarm* und *Wurmfortsatz* stark nach links hin, nahe unter den *Magen* verlagert und ließ geradezu eine Einwickelung durch das Netz erkennen.

Das *Pankreas* war gleichmäßig fein gekörnt, es ließ auf dem Längsschnitt in seinem Körper eine einzelne, etwa erbsengroße Cyste, erfüllt von wässriger weißlicher Flüssigkeit, feststellen.

Nieren beiderseits fast hühnereigroß, auf dem Schnitt wie ein Schwamm beschaffen infolge einer Ausbildung unzählbarer kleinster und größerer, von grauweißer und graubrauner wässriger Flüssigkeit erfüllter Höhlen.

Mikroskopisch ergab sich das Bild ausgesprochener *Cystennieren*, zwischen deren Bläschen ein gut vascularisiertes Gewebe war, in dem sich vereinzelte Glomerulusbildungen vorfanden. Nur selten wurden intakte Harnkanälchen angetroffen. Öfter ergaben sich Bilder, welche an die sog. *Störkschen* Hauben erinnerten. Ein zellreiches Mesenchym umgab sie. An manchen Punkten wurden auch kleine Blutungen und Infiltratbildungen aus Lymphocyten, Plasmazellen und eosinophilen Leukocyten festgestellt.

Eigenartig war das Bild der *Leberschnitte*; das Gewebe zwischen den großen cystischen Hohlräumen war ausgezeichnet durch sehr reichliche Gallengangsbildungen, deren Epithelien — ebenso wie Wanderzellen der Umgebung — von Gallenpigment erfüllt erschienen. Die Gallengangsbildungen fielen manchmal als solide epitheliale Stränge auf, erweiterten sich dann zu Röhren, vereinigten sich wieder zu epithelialer Strangbildung usw., so daß mitunter der fragliche Gallengang perlschnurartig aussah. Manchmal lag geradezu der Anblick eines Labyrinths von Gallengängen vor, bedingt durch papilläre Einstülpungen oder Ausbauchungen einer Gallenröhre. Auf alle Fälle mußte die enorme Anzahl von Gallengängen im Bereich der Stützgewebsdreiecke höchst ungewöhnlich anmuten. An einer Stelle erwies sich der

Inhalt eines größeren Gallenganges völlig verkalkt. Abgesehen von den beschriebenen Unregelmäßigkeiten fanden sich auch kleine Erweiterungen von Gallengängen zu cystenähnlichem Bild. Im übrigen war die ganze Leber von fetalen Blutbildungsherden durchsetzt. Eine im Schnitt getroffene größere Gallengangscyste entbehrte größtenteils des Epithels. Auffällig war an dieser Leber ferner die sehr reichliche Bindegewebsentwicklung unter der Kapsel, die auch in einer Reihe von *Glissonschen* Dreiecken wahrgenommen wurde, wenn auch nicht in allen. Mitunter war gerade am Rand solcher Bindegewebsfelder eine auffallend üppige Versorgung mit feinsten Gallenröhrchen zu erkennen. Das übrige Leberparenchym zeigte keine Sklerose seines Stützgewebes.

Das *Pankreas* ließ im Kopfteil eine sehr deutliche Cystenbildung feststellen; es handelte sich um wenige, aber sicher cystisch erweiterte, gangähnliche Bildungen. Dagegen fanden sich im Körper Stufen unfertiger Pankreasentwicklung mit vielfachen Anlagen kleiner Cystchen. Im Stützgewebe lagen zudem noch massige lymphocytäre Anhäufungen. Sehr zahlreich fielen Inselanlagen auf. Adenomentwicklung fehlte¹. Im Bereich der *Glandulae parotides* und *submaxillares* ein ziemlich durchsäuftetes Stützgewebe, aber keinerlei Cystenbildung. Reichliche Infiltration durch Lymphocyten und eosinophile Leukocyten.

Ergebnis. Die mikroskopische Musterung bestätigte also eine, wenn auch nicht hochgradige cystische Veränderung des Pankreas, während die Leber sehr auffällige Veränderungen der Ausbildung der Gallengänge aufwies, die teils durch Hyperplasie mächtig erweitert, zum anderen Teil als übermäßig gebildete Anlagen innerhalb reichlichen Bindegewebes auffielen.

B.

Musealpräparat, überlassen von Prof. *Ströbe* in Hannover (S. 25/1931). ♀ Neugeborenes. Das Kind hat 7 Stunden extrauterin gelebt.

Pathologisch-anatomischer Befund. Exencephalocoele und Meningocoele im Bereich der hinteren Scheitelgegend. Kleinheit des Schädels und mäßige Trigonocephalie. Cystenleber und Cystennieren. Am Pankreas war makroskopisch keine Veränderung zu bemerken. Außerdem bestand auch hier nach *E. v. Hippels* Untersuchung eine Retinalcyste.

Histologisch ergab sich folgendes: An den Nieren fand man das typische Bild der polycystischen Verbildung mit sehr unregelmäßigen runden bis walzenförmigen Blasen; vereinzelt waren in dem etwas vermehrten Stützgewebe Glomeruli mit leicht erweiterten Harnkanälchen aufzufinden. — Im Bereich der *Leber* fand man jeweils im Bezirk von Bindegewebsdreiecken sehr zahlreiche, feinere und gröbere Cysten vom Typus der Gallenwege. An einigen Stellen gelang es, die Gallengänge aus Leberzellbälkchen heraus bis in wurtsförmig erweiterte Cysten hinein zu verfolgen. Mitunter waren Gallengangsbildungen durch ein intracanalicular gefaltetes Epithel bei mäanderähnlichem Verlauf ausgezeichnet (Abb. 1). Auffällig war die sehr reiche Bindegewebsentwicklung der Stützgewebdreiecke. Auch ließ die Leber vielfach im Bereich der Pfortadercapillaren Blutbildungsherde erkennen. — Die *Ohrspeicheldrüsen* erwiesen sich sehr wenig differenziert, ohne erkennbare cystische Gangbildungen. Das *Pankreas* ließ eine nicht nennenswerte Vermehrung der Knospen ohne sichere Erweiterung wahrnehmen. Eine auffällige Bindegewebsvermehrung konnte ich nicht erkennen, wenn auch da und dort das interstitielle Gewebe, das sehr locker und zellreich war, gut erkennbar in etwas breiteren Strömen

¹ Im wesentlichen entsprochen die gefundenen Gewebsbilder den in Abb. 67 u. 69 des Handbuches von *Henke* u. *Lubarsch*, Bd. 5, 2. Teil, S. 287 u. 289 wiedergegebenen Verhältnissen.

um die angelegten Pankreasläppchen floß. An manchen Stellen wurde lymphatisches Gewebe in ziemlich dichter Anhäufung mitten im Pankreas gesehen; es hatte die Läppchen oder einzelne Teile von Läppchen beträchtlich auseinandergedrängt.

Ergebnis. Ohne daß ein Cystenpankreas nachweisbar gewesen, ließen sich bei einem Fetus mit hinterer Hirnhernie eine Cystenleber, sowie Cystennieren dartun.

C.

♂ Neugeborenes, dessen Torso in der Sammlung aufbewahrt wurde.

Über Kopf und Gliedmaßen keine Notizen zu finden. Die Untersuchung der Eingeweide (S. 155/1931) ergab das Vorhandensein von mächtigen *Cystennieren*, einer weitgehend vernarbten *Cystenleber* und einer *Nebenmilz*.

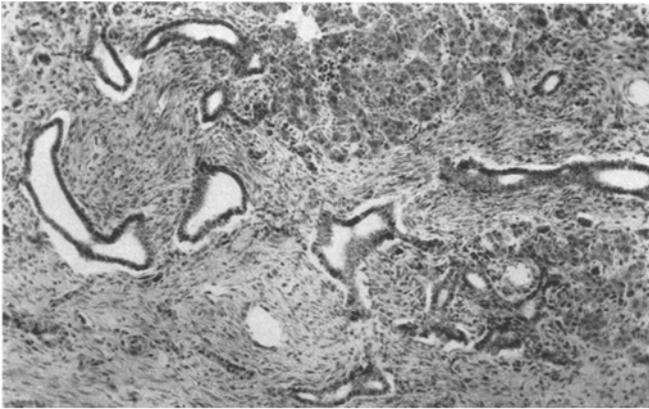


Abb. 1. Hyperplasie interlobulärer Gallengänge in einer Cystenleber (Fall B; S. 25/1931).

Makroskopisch erschien die Leber von gewöhnlicher Größe, wobei auffiel, daß an manchen Stellen des Lebergewebes viel interstitielle Stützsubstanz in der Nähe der Gefäßverzweigungen vorhanden war. Eigentliche Cystenbildungen wurden mit freiem Auge nicht erkannt. Im übrigen war das Lebergewebe gleichmäßig ziemlich derb. Die Bauchspeicheldrüse erschien gewöhnlich, ohne makroskopische Besonderheiten, ziemlich derb.

Histologisch erwies sich das *Pankreas* etwas unterentwickelt mit unreifer Entwicklung von Insel- und Acinusgewebe. Viele Lymphocytenlager in dicken Schwärmen fanden sich mitten im Pankreas. Da und dort die Pankreasgänge deutlich verzweigt, was aber bei der Unterentwicklung nicht wesentlich erscheint. Keinerlei Adenom oder Cystenbildung. — Die *Nieren* boten das Bild typischer kleinblasiger Cystennieren mit nur sehr geringem Glomerulusbefund. — An der *Leber* fiel zunächst auf eine starke Vermehrung des *Glissonschen* Gewebes in Zügen, welche von vielen langen, manchmal mäanderartig gewundenen, mitunter adenomartig verzweigten Gallenkanälen durchsetzt waren. Gelegentlich erschienen die Kanäle ein wenig erweitert, mikrocystisch verändert. Auch subcapsulär war diese Entwicklung stark ausgesprochen. Gelegentlich konnte man Anschlüsse von Gallengangsgewebe an Leberzellbalken gut erkennen, eigentliche Gallengangscysten fehlten. Durch die beschriebene Entwicklung des Stützgewebes war das Leberparenchym teilweise wie in Inseln zerschnürt und eingeengt. Zwischen den Zellbalken der Leber fanden sich Blutbildungsherde (Abb. 2).

Ergebnis. Das Vorhandensein von Cystennieren war an und für sich klar. Die Leber wurde mikroskopisch als durch Gallenwegshyperplasien ausgezeichnetes, an Bindegewebeinschlägen reiches Organ erkannt; diese Hyperplasie hatte zu invertierender (intracaniculärer) Einfaltung des Epithels und da und dort zu mäßiger Gangaufreibung, also zu Bildern geführt, die einesteils an Adenomentstehung, andernteils an cystische Auftreibung gemahnte. Dagegen war das Pankreas unverändert.

D.

58jährige ♀. S. 363/1930.

Klinisch: Präsenile Demenz.

Bei der *Leichenöffnung* wurde neben einzelnen Cysten in der Niere eine nicht sehr hochgradige Cystenleber festgestellt; abgesehen davon fand sich eine allgemeine Atrophie der Organe.

Die Speicheldrüsen waren makroskopisch ohne Besonderheiten, namentlich ohne Cysten. Das Pankreas erwies sich schmal, auf dem Schnitt von sehr feiner Läppchenzeichnung, ohne Cysten. Am Pankreasschwanz eine gut erbsengroße Nebenmilz. Leber klein, Oberfläche glatt; auf der Wölbung nicht sehr zahlreiche, nur ganz schwach über die Oberfläche ragende glattwandige, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Cysten von Stecknadelkopf- bis fast Erbsengröße. Die linke Niere recht klein, schwer zu entkapseln. In der Rinde findet sich eine gut erbsengroße, mit schwarzrotem Inhalt gefüllte Blase. In der Rinde der rechten Niere befinden sich mehrere Cysten, darunter eine kirschgroße am oberen Pol, ferner eine erbsengroße in einem Markkegel.

Mikroskopisch bestätigte sich der Eindruck der Cystenleber, ihre Gallengänge waren stellenweise blasig erweitert; da und dort fanden sich kleine intracaniculäre Adenombildungen feiner Gallengänge. Auch Hyperplasie des Stützgewebes um die Gallengänge war zu erkennen. Nahe der Konvexität zeigten sich im Lebergewebe einzelne von Gallengangsepithelien ausgekleidete Hohlräume mit etwas unregelmäßig vorspringender Wand. Benachbarte kleine Gallengänge waren gewuchert. Übergänge in Leberzellsäulen nicht mit Sicherheit zu erkennen. Die Lebercysten enthielten eine farblose gallertige Masse, während man in manchen etwas erweiterten Gallenwegen galligen Inhalt sehen konnte. Andere Abschnitte der Leber erwiesen sich vollkommen frei von diesen Erscheinungen.

Die *Nieren* mit den vereinzelt Cysten waren leider bei der Sektion weggelegt und nicht histologisch untersucht worden. — Die *Bauchspeicheldrüse* erkannte man ganz ohne cystische Veränderungen. — Auch die Ohrspeicheldrüse o. B., desgleichen die Unterkieferwinkel-Speicheldrüsen.

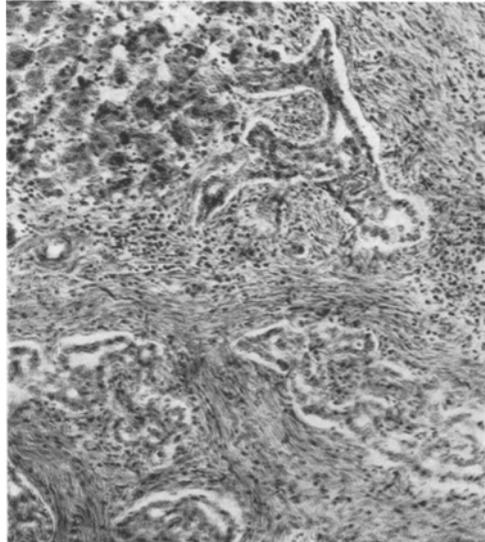


Abb. 2. Adenomähnliche Gallengangshyperplasie in der Leber eines Neugeborenen mit Cystennieren (Fall C; S. 155/1931).

Ergebnis. Vereinzelt Cysten in den Nieren. Cystenleber umschriebenen Ausmaßes. Pankreas unverändert.

In den nachfolgenden Fällen nahm die Untersuchung ihren Ausgangspunkt von der Feststellung angiomatöser Veränderung am Kleinhirn, bzw. von den Augen; von hier aus wurde die Suche an Pankreas, Leber und Nieren veranlaßt; namentlich die folgende Mitteilung der Beobachtung E. erwies sich dabei ungemein ergiebig.

E.

S. 266/1932, 47jähriger ♂, war vor Jahren in der Göttinger Augenklinik wegen eines Tumors in dem einen Bulbus oculi operiert worden.

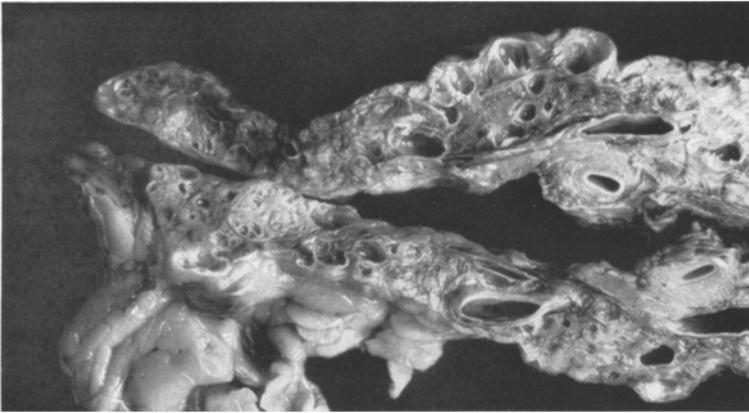


Abb. 3. Cystenpankreas (Fall E; S. 266/1932).

Nun hatten vor 2 Jahren eingesetzte und zunehmend gesteigerte Hirnsymptome zur Schädeltrepanation Anlaß gegeben.

Die *Leichenöffnung* ergab: Zustand nach Trepanation an der linken Scheitelgegend. Ausgedehnte Blutungen in die weichen Schädeldecken und an der Außen- und Innenseite der Dura im Operationsbereich. *Arvid-Lindausche Krankheit*: Cystische Geschwulst mit Angiomknoten median im Kleinhirn weit bis in dessen rechte Hemisphäre hinein reichend; ausgedehntes Cystenpankreas, Cysten und solide Geschwulstknoten in der rechten Niere, kleine solide Geschwülste in der linken Niere, vereinzelt kleine Polypen im Colon ascendens. Alter operativer Defekt des rechten Auges; höchstgradige Atrophie des rechten Sehnerven.

Von den Einzelheiten des Leichenbefundes sind für meine Aufgabe folgende Erhebungen bemerkenswert: *Pankreas* sehr groß, ungleich gehöckert, graurot, von zahlreichen bis kirschgroßen Cysten durchsetzt (Abb. 3). *Gallenblase* zeigt auf der Höhe der Falten der Schleimhaut gelbweiße Einlagerungen, sonst o. B. *Leberoberfläche* glatt. Auf zahlreichen Schnitten im Lebergewebe nirgends makroskopisch Cysten erkennbar. *Nieren* ziemlich gut zu entkapseln. In der rechten Niere einige bis kirschgroße, zum Teil blauschwarz verfärbte Cysten, sowie einige kleinere rötlichgelbe, scharf abgegrenzte Gewebeknoten; im übrigen ist die rechte Niere

o. B. Die linke Niere zeigt nur zwei kleine gelbliche Knoten ohne Cysten. *Nebennieren* zeigen eine breite gelbweiße Rinde. Im aufsteigenden *Dickdarm* erkennt man einige 3–4 mm lange, etwa 1½ mm breite, fingerförmige Polypen. Sonst ist der Darm frei von Besonderheiten.

Histologisch erwies sich die *Leber* ohne Veränderungen. In ihr wurden weder Cysten noch Narben, noch Cystenbildung, noch Gallengangshyperplasien gefunden. Im Bereich der linken Niere erwiesen sich die kleinen gelblichen Knoten in der äußersten Rindenzone als geschlossen erscheinende Zellzüge ohne Drüsenlichtung, ganz ähnlich den Rindenzellen der Nebenniere; allerdings waren Übergangsformen zu drüsigen Anordnungen unmittelbar benachbart. Nach Fettfärbung sahen wir die soliden Züge dichtest mit dunklen, sudanophilen Stoffen erfüllt. Diese Fettstoffe waren größtenteils doppeltbrechend. Andere Knötchen zeigten den Bau

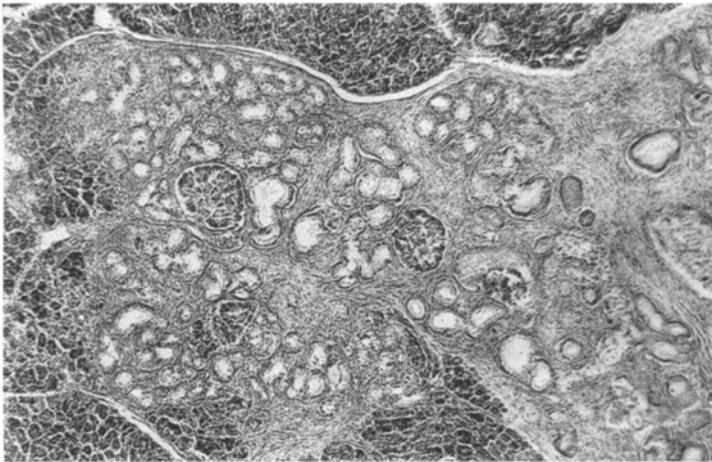


Abb. 4. Vielfache Speichelgangsknospung in vermehrtem Bindegewebslager des Pankreas (Fall E; S. 266/1932).

eines Cystadenoma mit sehr schönen zylindrischen bis kubischen Zellen, aufgereiht an zierlichem, capillarreichem Gerüstwerk. Nach außen umgab diese kleinen Geschwülstchen eine Bindegewebskapsel in scharfer Abgrenzung. Irgendwelche Zusammenhänge mit dem übrigen Nierenparenchym ließen die kleinen papillären Cystadenome nicht erkennen. Soweit ihre Anteile dicht gedrängt beieinander lagen, konnten sie wohl den Eindruck solider Bildungen hervorrufen und hatten darum Ähnlichkeit mit einem hypernephroiden Gewächs (Grawitz-Tumor). In den sehr hellen protoplasmareichen Zellen fand sich feinkörnige sudanophile Substanz, an der sich jedoch keine Doppelbrechung feststellen ließ.

Auch in der rechten Niere fanden sich entsprechende Adenocystome von papillärem Bau mit mehr oder minder feinen oder gröberen Bindegewebsgerüst. Daneben aber auch erbsengroße Cysten von kolloidalem Stoff erfüllt, welche entweder eine ganz glatte Wand erkennen ließen oder kleinste papilläre Einfaltungen des Epithels zeigten. Ihr Epithel war sehr niedrig, plattgedrückt und enthielt vielfach feinste lipoiden Körnchen. Im übrigen verhielt sich das Nierenparenchym gewöhnlich und zeigte keine unregelmäßigen sonstigen Einlagerungen. Die *Bauchspeicheldrüse* wurde weniger im Kopfteil als in Schwanz und Körper von größeren (bis kirschgroßen)

und kleineren, oft vielkammerigen Cysten durchsetzt befunden, von denen einzelne bei Lupenvergrößerung feine Septierungen, wie in Filigranwerk aufwiesen. Das Gebiet des Pankreaskopfes war größtenteils unverändert, reich an größeren und kleineren Inseln. Doch fanden sich auch Läppchen, deren Parenchymzellen zusammengedrängt, etwas atrophisch aussahen. Sie grenzten an ein System von ungleich großen, unregelmäßigen, cystischen Hohlräumen mit einschichtigem, ziemlich flachem Epithel. An einer Stelle zeigten sich isolierte Inseln im Fettgewebe neben einem unvollständig entwickelten bindegewebsreichen, von Lymphocyten infiltrierten Pankreasgewebe. Gelegentlich wurden, offenbar in Anlehnung an das Gangsystem, Überschußbildungen von Ausknospungen mit einem schönen hochzylindrischen Epithel gesehen (Abb. 4). An anderen Stellen waren ähnliche Ausknospungen mit sehr flachem Epithel zu erkennen, die so wirt durcheinander lagen,

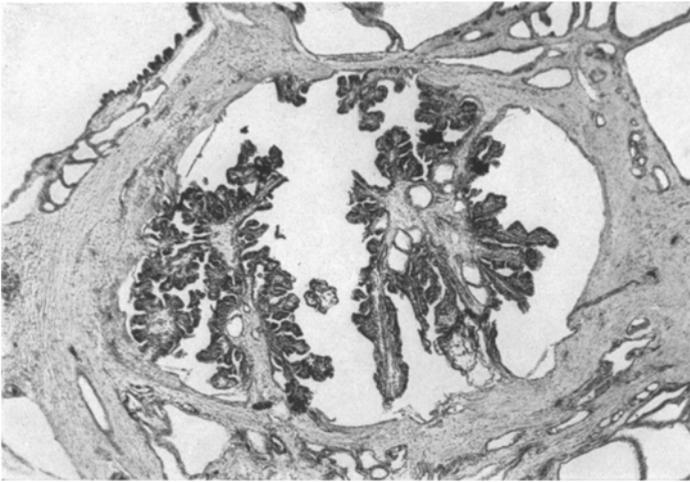


Abb. 5. Papilläres Cystadenom in einem Cystenpankreas (Fall E; S. 266/1932).

daß sie den Eindruck eines Irrgartens machten. Teile des Pankreaskörpers und -schwanzes zeigten bei stärkerer Ausbildung des Bindegewebes ein Überwiegen der Inseln und große Schwächigkeit des immerhin reichlich vorhandenen Parenchyms. Ganz verschieden große, einfach epithelisierte Cysten schoben sich allenthalben in das Drüsengewebe ein. Papilläre Bildungen waren innerhalb der Cysten gelegentlich in plumper, nicht sehr ausgeprägter Form zu erkennen. Daneben fanden sich aber auch vereinzelt Vorkommnisse sehr ausgesprochener Cystadenomwucherung mitten in dem sonst einfach cystisch veränderten Gewebe (Abb. 5).

Die *Unterzungenspeicheldrüse* bot das Bild einer Sialangitis acuta; diese Sialangitis war indes nicht weit ausgedehnt und rechtfertigte kaum eine da und dort erkennbare mäßige Erweiterung der Speichelhöhlen. Dagegen war die Ohrspeicheldrüse frei von allen cystischen Bildungen. — Der *Polypp* des Dickdarms entpuppte sich als ein einfaches, an sehr dünnem Stiel haftendes, von Schleimhaut überkleidetes Adenom, dessen Krypten zum Teil leicht cystisch erweitert waren und sehr hohes Epithel aufwiesen.

Ergebnis. Neben einem Cystenpankreas, das sehr ausgesprochen war, und neben vereinzelt *Nierencysten* bot dieser mit einer *Angiombildung*

des *Kleinhirns* und einer ehemals entfernten Augengeschwulst behaftete Mann insofern eine Besonderheit, als sowohl in den Nieren, als im Pankreas eine Neigung zur Cystadenombildung klar hervortrat; in diesem Sinn ist auch der gefundene Dickdarmpolyp zu nennen. Der Befund sog. „Nebennierenrindenadenome“ in einer der Nieren macht diesen Fall noch reicher an Ergebnissen geweblicher Entwicklungsstörungen.

F.

S. 253/1932. 30 a ♂. Klinische Feststellung: Tumor cerebri.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zustand nach zirkulärer Kraniotomie vor einigen Monaten. Stärkerer Gehirnprolaps, besonders rechts hinten. Hühnerei-

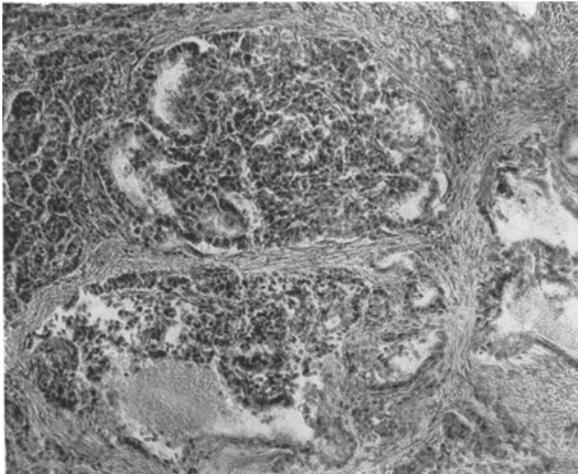


Abb. 6. Teilweise cystisch erweitertes kleines papilläres Adenom des Pankreas beim Träger eines Kleinhirnglioms (Fall F; S. 253/1932).

große cystisch-hämorrhagische Geschwulst im Kleinhirnoberwurm bis zur Zirbeldrüse reichend. Hydrocephalus internus. Eitrige Bronchitis. Hämorrhagisches Lungenödem.

Aus dem *Sektionsbericht* ist folgendes zu entnehmen: Der Oberwurm des Kleinhirns von einer hühnereigroßen, cystischen Geschwulst eingenommen. Die Wandung etwas bräunlich gefärbt, teilweise von frischen Blutungen durchsetzt. An einer Stelle ein weicher dunkelgrauroter Gewebsabschnitt, welcher der Innenfläche anhaftete. Die Geschwulst reichte nach oben bis an die Zirbeldrüse und wölbte die Meningen stark vor. Sonst im Gehirn keine Formstörungen. — *Leber, Nieren und Bauchspeicheldrüse* äußerlich ohne alle Veränderungen.

Die feingewebliche Untersuchung ließ in der Wandung der Geschwulstäste prall gefüllte Gefäße in angiomartiger Gruppierung erkennen. Zum Teil waren sie thrombosiert, stellenweise zeigten sich auch frische Blutungen. Im übrigen handelte es sich um ein recht faserreiches Gliomgewebe mit ziemlich reichlicher Einstreuung runder Kalkkörperchen. — *Leber und Nieren* sind leider histologisch nicht untersucht worden. — *Pankreas* im wesentlichen ganz gewöhnlich gebildet; bis auf zwei umschriebene Stellen, die recht klein waren und makroskopisch gegenüber dem helleren

Graugelb der Drüsenläppchen graurot erschienen; dort wurden in einem üppigeren Bindegewebfeld nicht sehr erhebliche, aber doch deutlich erkennbare Erweiterungen von einfach und kubisch epithelisierten, unregelmäßig gestalteten cystischen Hohlräumen gefunden; zudem lagen im gleichen Feld einige adenomartige, scharf umgrenzte Bildungen, deren Tubuli ebenfalls teilweise erweitert zu sein schienen (Abb. 6).

Ergebnis. Abgesehen von einer zum Teil angiomartigen *Kleinhirngeschwulst* fand sich an ganz umschriebenen, makroskopisch nicht wahrgenommenen Stellen der *Bauchspeicheldrüse* geringe Cystenbildung, sowie kleine, mäßig cystisch erweiterte Adenome.

Lagen schon in *diesem* Fall keine sehr eindrucksvollen Drüsenbildungen vor, so gilt dies auch vom nächsten und letzten der hier zu behandelnden Beobachtungen; sie ließ ebenfalls nur so untergeordnete Pankreasbefunde zu, daß man sich fragen mag, ob es sich nicht schon um Gewebsbilder im Rahmen der Spielarten der Durchschnittswebung handle:

G.

S. 71/1933. 24 a ♂. Klinisch: Versuch der Entfernung einer Kleinhirngeschwulst. 7 Tage später plötzlich Wärmestieg, Benommenheit. — *Leichenöffnung* ergab:

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zustand nach Hirnoperation in der Hinterhauptsggend. Akute Meningitis. Blutraichum der inneren Organe.

Aus dem Befund ist bemerkenswert, abgesehen von einer im Kleinhirnbereich angetroffenen Wundstelle an der eine Geschwulst entfernt worden war, und abgesehen von einer dort ausgegangenen eitrigen Hirnhautentzündung, daß die *Leber* vollkommen unverändert erschien. Dagegen boten beide *Nieren* im Rindengebiet, die linke auch im Bereich der Pyramiden, kleine bis Glasstecknadelkopfgröße Bläschen dar, erfüllt von gelblich wässrigem bis leimigem Inhalt. Die *Bauchspeicheldrüse* erwies sich ganz gewöhnlich.

Nach der Operation wurden nun von dem in Stückchen herausbeförderten Hirntumor einige kleine Stückchen zur histologischen Bearbeitung übergeben; ihre Durchmusterung führte zur Feststellung eines angiomatösen Tumors, der im Kleinhirnbereich (Gegend des Oberwurms) sich entwickelt hatte. — Die Untersuchung der *Nieren* bestätigte die Cystennatur der makroskopisch wahrgenommenen Bläschen, die teils in der Rinde, teils im Mark saßen. Sie waren ausgekleidet von kubischem oder noch niedrigerem Epithel. Umgeben erschienen sie von kaum vermehrtem Bindegewebe. Manche dieser Cysten waren leer, andere enthielten leimähnliche Füllung. — Das Lebergewebe war ganz gewöhnlich beschaffen.

Die *Bauchspeicheldrüse* bot in den ersten Schnittpräparaten gar keine Besonderheit dar. Indes fand man bei weiterem Suchen im Übergangsgebiet vom Pankreaskörper zum Pankreasschwanz an umschriebener Stelle eine ungewöhnliche Zusammenordnung recht unregelmäßig geformter drüsiger Hohlräume. In einer ganz auffallend hohen Epithelbekleidung erinnerten sie an Gangknospen mit überwiegenden Schleimbecherzellen; sie waren nicht cystisch erweitert (Abb. 7). Ein größerer, etwa zentral gelegener Pankreasgang wurde nicht wahrgenommen. (Indes liegen keine Reihenschnitte vor!) — An anderer Stelle wurde bei weiterem Suchen festgestellt: Man sah meist in Begleitung größerer Gänge in ungleichmäßiger Ausbildung eine stellenweise auffallend starke Ausknospfung aus diesen Gängen. Die Knospen waren sehr ungleich groß, zum Teil gefaltet, und zwar intracanalicular wie extracanalicular. Ihr Epithel erschien gegebenenfalls außerordentlich hoch-

zylindrisch, durchaus vom Aussehen der Schleimbecherzellen. Daneben fanden sich unmittelbar anschließend Epithelstellen, deren Zellen ganz niedrig-kubisch und stark eosinophil reagierten. Gelegentlich zeigten sich in reichlich erweiterten derartigen „Knospungen“ solch zylindrisch epithelisierte Wände infolge von Windungen oder Knäuelung des Hohlgangs, vielleicht auch infolge septierender eingewachsener Faltung cystadenomähnlich. Wiederum an anderer Stelle ließ sich eine Hypoplasie umschriebener Teile des Pankreas mit sehr reichlicher und unregelmäßiger Entwicklung solch hochepithelisierter Sprossen und Knospen erkennen, während die exokrinen Anteile äußerst dürftig, kümmerlich, an Atrophie gemahnend von reichlich Bindegewebe umscheidet vorragten. Diese exokrinen Anteile standen im Gegensatz zu recht gut ausgebildeten Inseln, welche durchaus isoliert in solchen Gewebsabschnitten angetroffen wurden. Die übrigen Pankreasabschnitte erwiesen

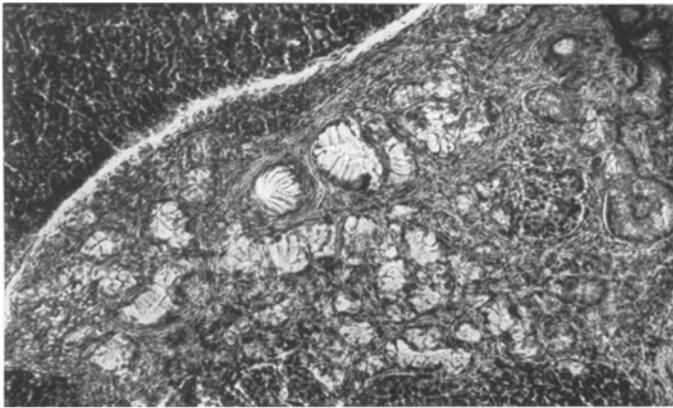


Abb. 7. Übermäßige und geweblich ungewöhnliche Speichelgangsprossungen im Pankreas (Fall G; S. 71/1933).

sich durchaus ruhig und ordentlich gebildet, ihre Gänge waren frei von solch begleitenden übermäßigen Knospenbildungen, das Zwischengewebe nicht vermehrt.

Ergebnis. Neben einer Angiomgeschwulst im Bereich des Kleinhirnwurms fanden sich vereinzelt einfache Cysten in den Nieren, keine Veränderungen in der Leber, wohl aber ungewöhnliche, an beginnende Cystadenombildung gemahnende Eigenheiten im Pankreasgewebe an ganz umschriebener Stelle, vermutlich Gewebsmißbildungen im Bereich ziemlich erheblicher Bindegewebsentwicklung.

Stelle ich diese Reihe von untersuchten Fällen noch einmal zusammen, wobei ich auch die von *Wackerle-Gruber* gemachte Beobachtung einbeziehe, dann ergibt sich folgende Übersicht (s. Tabelle):

Eine Zusammenfassung der histologischen Befunde bei Cystennieren erübrigt sich. Immerhin ist aber auf das Nebeneinandervorkommen von Cysten und Cystadenomen zu verweisen, ja von sehr ausgesprochen papillär gebauten, invertierend gewachsenen Cystadenomen, deren Zellen durch Reichtum von einfach brechenden Lipoidkörnchen ausgezeichnet

waren. Es liegt nahe, anzunehmen, daß zwischen einfachen, durch einwärtige Faltenbildung oder Septierung ausgezeichneten und papillären adenomartigen Cysten nur Stufenunterschiede bestehen.

Was die *Cystenlebern* betrifft, so sei auf die Schilderung von *Wackerle* verwiesen; doch möchte ich in dieser Hinsicht besonders an die schon von ihm gemachte Feststellung erinnern, daß eine auffällige Vermehrung von gallengangsartigen Epithelsträngen und zum Teil auch röhrenförmigen, den Gallengängen entsprechend ausgekleideten Bildungen in entsprechenden Lebern von Neugeborenen vorkommen. In meinen Fällen B und C begegneten wir neben dem makroskopischen Befund großer blasiger Erweiterungen ähnlichen Verhältnissen. Ja, hier konnte man sehr erhebliche Schlängelungen und einwärts gewendete Epithelfaltungen an feinen Gallenwegen wahrnehmen, so daß man den Eindruck adenomartiger oder doch adenomähnlicher Hyperplasie innerhalb gleichfalls stärker entwickelter Bindegewebfelder des Lebergerüsts erhielt. Namentlich meine Beobachtung C (Abb. 2) erweckte unmittelbar den Eindruck einer adenomartigen Wucherung der Gallengänge.

Auch die Ausbildung der cystischen Veränderungen an den als positiv befundenen *Bauchspeicheldrüsen* meiner Untersuchungsreihe ergab verschiedene Gradstufen. Im wesentlichen trifft wohl die von *Teuscher* gegebene Schilderung der Gewebsverhältnisse zu. Immerhin erscheint auch hier die Vereinigung der blasigen Mißbildung mit Hyperplasievorgängen recht bedeutsam, welche ganz einwandfrei das Pankreas des Trägers der *v. Hippel-Arvid-Lindauschen* Krankheit in der oben mitgeteilten Beobachtung E dargeboten. Abb. 5 läßt ja einfache Cystenbildung, invertierende Faltung der Cystenwand bis zum papillären Cystadenom in schönster Deutlichkeit feststellen. Aber auch die äußerst geringe Ausbildung von Mikrocysten in den Fällen F und G, sowie deren adenomartige, umschriebene Wucherungen — alles innerhalb üppiger Bindegewebfelder — erscheinen bedeutsam. Wie aus der obigen Beschreibung hervorgeht, wurde in diesen Fällen der Befund solcher Gewebsabart nur durch ausgedehnte histologische Untersuchung ohne eigentlichen makroskopischen Anhalt gefunden. Dies ist sehr wichtig; denn auch die Fälle F und G betrafen Träger von angiomatösen Kleinhirncysten.

Betrachten wir die vorhin gegebene Übersichtszusammenstellung, so enthält sie fünf Vorkommnisse entsprechender Pankreasveränderung bei Menschen mit Hirnstörungen, die teils als Kleinhirngiome befunden worden waren, teils als hintere Exencephalocelen in Erscheinung traten, d. h. als schwere Beeinträchtigungen hinterer Hirnabschnitte, die ohne Mitleidenschaft des Hirnstammes und des Kleinhirns nicht denkbar sind. Es ist mir leider nicht möglich, über die feinatomische Natur der fraglichen Hirnbrüche Zuverlässiges auszusagen. Durch Blutungen, Gewebsauflösungen, entzündliche Wallbildungen, Granulationsgewebe und vielfache Vaskulierung zeichnete sich die Gegend der Hirnbrüche aus, so daß

ohne ganz ordentliche und vollständige Reihenuntersuchungen die nähere Bestimmung des Wesentlichen unmöglich erschien; darauf war nun aber von Anfang an nicht geachtet worden. Aber im Fall weiterer Beobachtungsmöglichkeiten sollte man unbedingt verlängertes Mark, Kleinhirn und Hirnstamm sorgfältig feinatomisch mustern — ebenso wie die Encephalomeningocelen mit ihrer Nachbarschaft. Ich halte es für möglich, daß zwischen den Vorkommnissen der *Arvid Lindauschen* Krankheit und den splanchnocystischen Dysencephalien, denen meine Fälle A und B zugehören, Beziehungen einer gewissen Wesensverwandtheit bestehen können, zumal *E. v. Hippel* bei der von *Wackerle* und *Gruber* beschriebenen splanchnocystischen Frucht „Prantner“ der Befund eines kleinen Retinalangioms gelungen ist, worüber anderweitig berichtet werden soll.

Schließlich verdient die Tatsache, daß in Nieren, Leber und Pankreas gleichzeitig polycystische Bildungsfehler vorkommen, auch in Hinsicht des Werdens der vielblasigen Entwicklungsstörung Aufmerksamkeit. Pflegt man für die Nieren in den sehr komplizierten Vorgängen der Verwachsung der ureterogenen Sammelröhren mit den metanephrogenen Harnkanälchen bzw. im Verfehlen jenes Zusammenwachsens das erste Wesen der polycystischen Verbildung zu sehen, so ist es im Fall der Leber das gestörte Gleichmaß der Entwicklung von Lebertrabekeln und interlobulären Gallengängen, die durch örtlich umschriebene Wachstumsmehrung in Faltenbildung, ja Knäuelung geraten oder gar durch gestörtes Gleichmaß der epithelialen und der Stützgewebsproliferation in einzelnen Teilen abgeschnürt werden können. Im Fall der pankreatischen Polycystosis wird man auf Überschubbildungen von Zweigen und Knospungen der großen Pankreasgänge zurückgreifen dürfen. Dafür sind *Teuscher* und *Gg. B. Gruber* bereits eingetreten. Wie bei der Cystenleber, so findet man auch im Cystenpankreas um die erweiterten oder nicht erweiterten, aber doch vermehrten Sprossungen der Gangknospen eine Vermehrung des Stützgewebes; das bestätigen meine oben mitgeteilten Befunde durchaus. Es handelt sich um eine unverhältnismäßige, örtlich begrenzte, epitheliale Mehrbildung von Speichelgangssprossen, ohne entsprechend reichliche Drüsenentwicklung innerhalb dieses auch mesenchymal üppigen Bereiches; ja es besteht deutliche Neigung zur Bildung von Cystadenomen, wie dies *Berblinger*, *Ledebur* für ihre Fälle, sowie für jene von *Tannenber* und von *Brandt* als gegeben erachteten.

Diese Feststellungen vermögen auch für die Auffassung der Cystenieren klärend zu wirken. Im Sinn von *Eugen Albrecht* und *Robert Meyer* wird man eine Unstimmigkeit im Gleichmaß der epithelialen und mesenchymalen Entwicklung am Ort der später cystisch erscheinenden Organe nicht ablehnen dürfen, gleichgültig aus welchem Keimblatt die epitheliale Bildung stammt. Ja, wenn wir hören, daß in derartigen Fällen mit einer großen Regelmäßigkeit Angiome im inneren Augenbereich oder im Zentralnervensystem gefunden werden, dann verdient der mesenchymale Anteil

Beobachter	Benennung	Nieren	Leber	Pankreas	Augen	Gehirn	Sonstiges
<i>Wackerle-Graber</i> , Neugeb.	Fall Prantner ♀	Cystennieren	Cystenleber	Cystenpankreas	Unterlid- cysten, Retinal- angiom	Exence- phalocoele	Polydaktylie
Göttinger Beobachtung, Frühgeb.	A., S. 359/30 ♀	Cystennieren	Cystenleber	Cystenpankreas	Unterlid- cysten	Exence- phalocoele	Polydaktylie
Göttinger Beobachtung, Neugeb.	B., S. 25/31 ♀	Cystennieren	Cystenleber	—	Retinalcyste	Exence- phalocoele	—
Göttinger Beobachtung, Neugeb.	C., S. 155/31 ♂	Cystennieren	Gallengangs- adenome. Verkappte Cystenleber	—	?	?	?
Göttinger Beobachtung 58a	D., S. 363/30 ♀	Cysten in den Nieren	Cystenleber	—	—	—	—
Göttinger Beobachtung 47a	E., S. 266/32 ♂	Cysten und Cystadenom der Nieren	—	Cystenpankreas, Cystadenom- bildung des Pankreas	Angiom der Retina	Kleinhirn- angiom	Hypernephroide Knötchen der Nierenrinde
Göttinger Beobachtung 30a	F., S. 253/32 ♂	? Makroskopisch intakt	? Makroskopisch intakt	Cysten und Adenombildung im Pankreas	—	Kleinhirn- angiom	—
Göttinger Beobachtung 24a	G., S. 71/33 ♂	Cysten in der Niere	—	Fragliche Cyst- adenombildung	—	Kleinhirn- angiom	—

an den Entgleisungsvorgängen solcher Entwicklung erhöhte Beachtung. Die offenbar nicht so seltene Eigentümlichkeit der einwärtigen Faltenbildung und der warzig-drüsigen Wucherung innerhalb von cystischer Gewebsirring, wie sie oben im Fall E so schön gefunden wurde, läßt weiterhin die Annahme von *Nauwerk* und von *Staemmler* als berechtigt hervortreten, daß man im Fall von Cystennieren neben der Entwicklungsstörung auch mit einem geschwulstartigen Wachstum zu rechnen haben könne; dies trifft wohl nicht für alle Fälle zu, es läßt sich aber doch dann und wann erweisen.

Schrifttum.

Albrecht, Eugen: Verh. dtsch. path. Ges. 7, 153 (1904); Frankf. Z. Path. 1 (1908). — *Berblinger*: Graefes Arch. 110, 395 (1922). — *Brandt*: Graefes Arch. 106, 127 (1921). — *Gruber, Gg. B.*: Angeborene Cysten der Bauchspeicheldrüse und kongenitales Cystenpankreas. *Henke-Lubarsch*, Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5 II, S. 284. 1929. — Über gekoppelte Mißbildungen (Dysencephalia splanchnocystica). Vortrag auf der Versammlung westdeutscher Pathologen in Kassel am 29. Oktober 1933. (Erscheint demnächst ausführlich in Zieglers Beiträgen zur path. Anatomie.) — *v. Ledebur*: Über Pankreascysten. Inaug.-Diss. Jena 1926. — *Lindau, Arvid*: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. 1 (1926). — *Nauwerk* u. *Hufschmied*: Beitr. path. Anat. 12, 1 (1893). — *Staemmler*: Beitr. path. Anat. 68, 22 (1921). — *Teuscher*: Beitr. path. Anat. 75, 459 (1926). — *Wackerle*: Virchows Arch. 262, 508 (1926).

(Aus dem Pathologischen Institut und dem Hygienischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf.)

Serologische Untersuchungen am Blut und Liquor von Leichen zur Sicherung der anatomischen Diagnose der Syphilis.

Von
Wilhelm Fischer.

(Eingegangen am 6. November 1933.)

Die Brauchbarkeit der Wa.R. mit Blut für die pathologische Anatomie ist schon häufig Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die Ergebnisse der einzelnen Autoren sind jedoch außerordentlich verschieden.

Bruck (erwähnt bei *Lucksch*¹) fand bei 59% aller Leichen eine positive Wa.R. und verwarf mit dem Schlagwort: „Die Wa.R. ist ein biologisches, kein kadaveröses Phänomen“ die serologischen Untersuchungen an der Leiche überhaupt. In denselben Bahnen bewegten sich *Lucksch*¹ und *Vesprémi*², die beide bei 46% aller wahllos untersuchten Leichen eine positive Wa.R. fanden. Während aber *Lucksch*, der nur bei 12% der Leichen eine Lues nachweisen konnte, also 34% ohne nachweisbare Lues positiv fand, folgert, „daß die Reaktion überhaupt für Lues nicht spezifisch sei“, fand *Vesprémi* in 84% der positiven Reaktionen auch anatomisch eine Lues und er beurteilt die Wa.R. an der Leiche günstig, indem er „den Rest für verborgene oder latente Lues hält“. Dieser außerordentliche Unterschied in der Beurteilung der Wa.R. an der Leiche verstärkt sich noch bei Durchsicht anderer Arbeiten: *Krefting*³ fand von 96 Fällen 25 ohne Lues positiv (= 26%); er stimmt *Bruck* zu und „warnt geradezu davor, sich irgendwie auf die Syphilisreaktion mit Leichenserum zu verlassen“. Diesen skeptischen Urteilen steht die günstigere Beurteilung folgender Autoren gegenüber: *Löhlein*⁴ fand nur in wenigen Fällen einen positiven Ausfall, ohne daß Syphilis vorlag, und dann war bei diesen „die Möglichkeit einer latenten Syphilis gegeben“. *Nauwerck* und *Weichert*⁵ fanden in 28% der positiven Reaktionen keine Lues, beurteilten aber dennoch die Ergebnisse günstig. *Simmonds*⁶ wiederum hatte bei 33 positiven Fällen nur 9 luische, also 73% der positiven Fälle waren ohne Anhalt für Lues. *Schlimpert*⁷ fand 20% der positiven Fälle ohne nachweisbare Lues und führte diese Befunde auf latente bzw. abgelaufene Lues zurück. *Lubarsch*⁸ fand an einem großen Material 37,6% der positiv reagierenden Fälle ohne Anzeichen von Lues und kommt zu dem Schluß, daß die „Wa.R. in der pathologischen Anatomie nur neben anderen Untersuchungsmethoden zu gebrauchen ist“. *Fränkel* und *Much*⁹ benutzten die Wa.R. zur Aufklärung von Krankheiten unklarer Ätiologie und fanden auch bei verschiedenen Krankheiten nichtluischen Ursprungs bisweilen positive Ergebnisse. *Pick* und *Proskauer*¹⁰ wollen die Methode an der Leiche als Ergänzung zu den klinischen Befunden angewandt wissen. *Seligmann* und *Blume*¹¹ kamen zu zufriedenstellenden Resultaten, insbesondere reagierten alle Fälle von Mesaortitis, deren luische Ätiologie damals noch nicht allgemein anerkannt wurde, positiv. Trotzdem fanden sie, daß es „seltene Fälle mit positiver Reaktion gibt, bei denen klinisch und anatomisch nichts für Lues spricht“. *Boas* und *Eiken*¹² fanden am Leichenblut „so viele positive Reaktionen bei Patienten, bei denen vermeintlich keine Syphilis

vorliegt, daß dem positiven Ausfall der Reaktion keine größere praktische Bedeutung beigemessen werden könnte“. In neuerer Zeit ist von *Matzdorf*¹³ die Brauchbarkeit der *Meinicke*-Trübungsreaktion am Leichenblut nachgewiesen worden.

So verschieden die Ergebnisse der einzelnen Autoren sind, so einheitlich sind im allgemeinen die Angaben, die zur Begründung der nichtluischen Fälle mit positiver Reaktion gemacht werden. Immer wieder werden Allgemeininfektionen (sog. Sepsis), kachektische Zustände bei Tumoren, insbesondere Carcinom und schwerer Tuberkulose sowie „Krankheiten, die zu starker Konsumption führen“ als Ursache für den positiven Ausfall verantwortlich gemacht; so von *Schlimpert*⁷, *Luksch*¹, *Simmonds*⁶, *Seligmann* und *Blume*¹¹, *H. Schmidt*¹⁴, *Krauspe* und *Schmechel*¹⁵, *v. Werdt*¹⁶ und *Guladse*¹⁷, wobei letzterer nach Untersuchung eines großen Materials trotzdem zu einer günstigen Beurteilung der Wa.R. an der Leiche kommt.

Noch bei einer weiteren Tatsache herrscht in der Literatur weitgehende Einstimmigkeit, nämlich darin, daß bei einer nicht unbeträchtlichen Zahl der Fälle das Leichenblut unbrauchbar ist, dadurch daß sich gar kein Serum gewinnen läßt, dasselbe hämolysiert oder beim Inaktivieren gerinnt und sich in eine dickflüssige, dunkelbraune Masse verwandelt. *Seligmann* und *Blume*¹¹ sowie *Nauwerck* und *Weichert*⁵ beschrieben diese Erscheinung genau, *Guladse*¹⁷ hatte etwa 10% unbrauchbare Fälle, *Lubarsch*⁸ konnte bei 79 Fällen von 623 das Blut nicht gebrauchen, *Löhlein*⁴ bei 33 von 182; *v. Werdt*¹⁶ stellte die Forderung auf: „Eine große Zahl Sera kann oder darf nicht verwandt werden, wegen kadaveröser Veränderung, Eigenhemmung u. dgl.“.

Zur Ausschaltung der Tatsachen, daß einmal in einer großen Zahl der Fälle das Serum überhaupt nicht verwertbar ist, zum anderen das Serum kachektischer Leichen usw. ziemlich häufig positiv ausfällt, wurden von verschiedenen Autoren Abänderungsvorschläge bezüglich der Technik gemacht: *Boas* und *Eiken*¹² arbeiteten in einer zweiten Versuchsreihe nur mit der halben Serummenge, also mit 0,1 ccm anstatt mit 0,2 ccm und haben hierdurch bessere Ergebnisse erzielt. *Wolff*¹⁸ machte hämolysehemmende Substanzen, die bei der Autolyse entstehen, für den häufigen positiven Ausfall verantwortlich und versuchte durch vorherige Ausfällung mit Bariumsulfat eine Besserung der Ergebnisse zu erzielen. *H. Schmidt*¹⁴ versuchte besonders bei älteren Leichen mit aktiven Seren zu arbeiten, was jedoch in neuerer Zeit besonders von *Matzdorf*¹³ abgelehnt wurde, da hierbei häufig offenkundig unspezifische Reaktionen erhalten wurden. Andere Autoren, besonders *Krauspe* und *Schmechel*¹⁵ verwerfen die Anstellung der Wa.R. mit dem Leichenblut ganz und verwenden hierzu die Perikardflüssigkeit. Die hohe Zahl der positiven Reaktionen (65% der Wassermann-positiven und sogar 73% der positiven *Meinicke*-Trübungsreaktionen zeigten keine luischen Veränderungen) mahnt jedoch hierin zur Vorsicht bei der Beurteilung.

1. Eigene Untersuchungen.

In der vorliegenden Arbeit wurde einmal der Versuch unternommen, nachzuweisen, daß durch die inzwischen erfolgte Verbesserung der Technik und durch Hinzuziehen mehrerer Flockungsreaktionen die positiven Reaktionen bei nichtluischen Leichen auf ein Minimum herabzudrücken sind, zum anderen wurde der Liquor cerebrospinalis zu einer regelmäßigen Untersuchung herangezogen, da er den Vorteil der besseren Haltbarkeit gegenüber dem Leichenblut hat. Es galt die Fragen zu beantworten:

1. Ist der Liquor zur Untersuchung an der Leiche besser geeignet als das Blut?

2. Kann der Liquor bei der serologischen Untersuchung an der Leiche das Blut vertreten, so daß man auf letzteres ganz verzichten kann?

Eine größere Untersuchung mit Liquor stellte bisher nur *Vesprémi*² an, und zwar bei 39 Fällen mit positivem Blut, wobei nur 16 Fälle positiv ausfielen, was bei der hohen Zahl nichtluischer positiver Ergebnisse, die die früheren Untersucher erhielten, nicht wundert. Es

Es wurde in der vorliegenden Arbeit so vorgegangen, daß das Leichenblut und der Leichenliquor mit der gleichen Technik untersucht wurden wie das Blut und der Liquor beim Lebenden. Hierdurch ist zunächst einmal der Vorteil erzielt worden, daß die gleichzeitig angestellten Reaktionen am Blut und Liquor von Lebenden als Kontrollen dienen konnten, zum anderen war die Vergleichsmöglichkeit der Leichen-ergebnisse mit den Ergebnissen derselben Fälle, wenn sie vor dem Tode untersucht wurden, gegeben.

a) Vergleich des anatomischen Befundes mit dem Blutbefund.

Es wurden mit dem Serum des Leichenblutes meist je 3 Komplementbindungsreaktionen, und zwar mit Luesleberextrakt (*Otto*), Citocholeextrakt und Bordetextrakt, ferner 3 Flockungsreaktionen angestellt, und zwar einmal die *Meinicke*-Trübungsreaktion (bei den ersten Fällen, an ihrer Stelle später die sich besser bewährende *Meinicke*-Klärungsreaktion), dann die *Kahn*-Citocholereaktion, deren Vorzüge besonders von *Haag*¹⁹ hervorgehoben wurden, weiterhin die *Müller*-Ballungsreaktion. Die 3 Komplementbindungsreaktionen wurden jeweils auf die von *Haag*¹⁹ angegebene Weise zu einem Gesamtergebnis zusammengefaßt, ebenso die 3 Flockungsreaktionen.

Von den 106 Fällen dieser Arbeit schieden 24 aus, da das Blut nicht untersucht wurde oder aber zur Untersuchung unbrauchbar war (Zersetzung, Eigenhemmung usw.). So konnte in 82 Fällen der serologische Befund mit dem anatomischen verglichen werden.

Bei 25 Fällen war ein eindeutiger positiver anatomischer Befund zu erheben (Mesaortitis fibrosa luetica, Leberlues, Hodenschwielen, Tabes usw.). In diesen 25 Fällen stimmte der anatomische Befund mit dem Blutbefund überein. Im Gegensatz zu den Befunden am Lebenden (vgl. *Haag* und *Linkweiler*²²) zeigt das Leichenblut schwächere Flockungsreaktionen, so daß das sonst bei älteren Syphilisfällen vorhandene Übergewicht der Flockungsreaktionen gegenüber den Komplementbindungsreaktionen hier fehlt und beide Gruppen gleichwertig sind.

In 9 Fällen fand sich anatomisch keine Lues, wohl aber bestand aus anderen Gründen (Anamnese usw.) Luesverdacht. Hierbei sprachen Komplementbindungs- und Flockungsreaktionen an, allerdings schwächer als beim Lebenden.

In 6 Fällen fand sich ein ausgesprochen anatomischer Befund (luische Lebernarben, Mesaortitis luetica, Tabes), wobei der anatomisch gesicherten Lues serologisch negative Blutbefunde gegenüberstehen. Hierbei kann es sich einmal um behandelte Fälle handeln, bei denen infolge der Behandlung die Reaktionen negativ sind, es ist aber auch möglich, daß die Blutuntersuchung hier im Stiche läßt.

In den übrigen 42 Fällen war weder anatomisch noch serologisch eine Lues nachweisbar.

b) Vergleich des anatomischen Befundes mit dem Liquorbefund.

Die Komplementbindungsreaktion wurde am Leichenliquor genau so wie am Liquor von Lebenden mit den unverdünnten Liquormengen 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 und 1,0 ccm angestellt.

Von den 106 Fällen konnte bei 97 ein Vergleich zwischen anatomischem Befund und Liquorbefund durchgeführt werden. Hiervon wiesen 20 pathologisch-anatomisch einen Luesbefund auf (Mesaortitis luetica, Lues des Zentralnervensystems). In diesen 20 Fällen war auch der Liquorbefund eindeutig positiv.

In weiteren 12 Fällen wies der Liquor eine positive Reaktion auf, während anatomisch kein eindeutiger Befund zu erheben war. Vorgeschichte und Seroreaktionen am Lebenden machten aber das Vorliegen einer Lues wahrscheinlich.

In 19 Fällen mit negativer Liquor-Komplementbindungsreaktion lag anatomisch ein eindeutiger syphilitischer Befund vor.

Schließlich seien noch 4 Fälle mit negativem Liquorbefund erwähnt, deren anatomischer Befund den Verdacht einer Lues aufkommen ließ.

Die restlichen 42 Fälle zeigten weder pathologisch-anatomisch noch serologisch eine Lues an.

Zieht man somit die Liquoruntersuchung zur Diagnose an der Leiche heran, so kann nach unseren Ergebnissen folgendes gesagt werden:

- 1. Eine positive Komplementbindungsreaktion zeigt mit hoher Sicherheit eine vorhandene Lues an.*
- 2. Eine negative Komplementbindungsreaktion mit Liquor ist nicht mit Sicherheit zu verwerten.*

Empfindlicher als die Komplementbindungsreaktion spricht die Goldsolreaktion auf Veränderungen im Liquor an (*Haag und Kolbe* ²¹). Der Befund spricht jedoch nur dann für Lues, wenn gleichzeitig andere Reaktionen, vor allem die Serum-Flockungsreaktionen ansprechen. In der vorliegenden Arbeit wurden bei 102 Fällen Goldsolkurven durchgeführt. Hierbei zeigte sich, daß die Goldsolreaktion als erste leidet, sobald der Liquor sich zu zersetzen beginnt.

Unter den positiven Goldsolkurven fanden sich 19 Fälle mit sicherer Lues. Hierunter sind 6 Fälle, bei denen die Komplementbindungs-

reaktion am Liquor negativ ausgefallen war. Dies ist, wie *Haag* und *Kolbe*²¹ gezeigt haben, bei behandelten Fällen nichts Außergewöhnliches. Häufig geht mit der positiven Goldsolreaktion eine positive Flockungsreaktion einher, während alle Komplementbindungsreaktionen sowohl mit Blut als auch mit Liquor negativ sind.

Die 3 Fälle, die bei fehlender Lues eine positive Goldsolkurve ergaben, zeigten Gehirnveränderungen, die auch am Lebenden erfahrungsgemäß positive Goldsolkurven geben (tuberkulöse Leptomeningitis, Erweichungsherde, multiple Sklerose).

Unter den 4 Fällen mit verdächtiger Goldsolzacke fand sich 1 Fall mit Gliom, 1 mit multipler Sklerose, 2 ohne Gehirnveränderungen.

Bei den 16 Fällen mit sicherer Lues und negativer Goldsolreaktion handelt es sich meist um behandelte Luesfälle. Ein Fehlen der Goldsolkurve bei positiver Komplementbindungsreaktion am Liquor kam bei den von uns beobachteten Fällen nur einmal vor.

c) Vergleich zwischen Blut- und Liquorbefund.

Es konnte insgesamt bei 79 Fällen ein Vergleich zwischen Blutreaktionen und Liquor-Komplementbindungsreaktionen angestellt werden. Hiervon waren übereinstimmend positiv 22 Fälle, das sind 27,8%. Übereinstimmend negativ waren 42 Fälle, das sind 53,2%. Hierunter befinden sich 36 Fälle ohne Lues und 6 Fälle mit sicherer Lues. Also stimmt bei 64 Fällen (81%) das Resultat von Blut und Liquor überein. Bei den übrigen 15 Fällen (19%) zeigten sich Unterschiede, und zwar war bei 11 Fällen (14%) mit positivem Blut der Liquor negativ, bei 4 Fällen (5%) mit negativem Blut zeigte der Liquor positiv an.

Die Übereinstimmung zwischen Sektionsbefund und serologischem Befund ist demnach, von einigen wenigen Fällen abgesehen, eine ganz eindeutige.

Während der Liquor infolge Zersetzung nur in 2 Fällen (2%) unbrauchbar war, war es das Blut in 17 Fällen (16%). Von den 24 Fällen, bei denen das Blut unbrauchbar war oder nicht untersucht wurde, konnte in 4 Fällen ein eindeutig positives Resultat am Liquor, ferner bei 8 Fällen ein eindeutig negatives Liquorresultat erzielt werden. Das bedeutet eine Klärung in 50% der Fälle mit unbrauchbarem Blut durch den Liquor. Hierbei sind jedoch die negativen Liquorresultate aus den oben dargelegten Gründen nur mit Vorsicht zu bewerten. *Somit kann als Urteil gesagt werden, daß der Liquor an sich zur serologischen Untersuchung an der Leiche weit besser verwendbar ist als das Blut, daß er aber den Nachteil besitzt, daß eine größere Zahl sicherer Luesfälle im Liquor nicht ansprechen. Demnach ist also nur ein positiver, nicht aber ein negativer Liquorbefund beweiskräftig.*

d) Flockungsreaktionen am Liquor.

Bei 24 Fällen wurden mit dem Leichenliquor Flockungsreaktionen angestellt (Siliquidreaktion, Citocholreaktion, *Kahn-Originalreaktion*, *Müller-Ballungsreaktion II* und *Meinicke-Klärungsreaktion*). Hierbei zeigte sich, daß die Flockungsreaktionen am Leichenliquor gleichwertige Ergebnisse wie am Liquor von Lebenden lieferten. Lediglich die Siliquidreaktion, die am Liquor von Lebenden gute Resultate gibt, zeigte am Leichenliquor verschiedentlich unspezifisch positiven oder verdächtigen Ausfall, wo ein solcher dem anatomischen Befund und den übrigen Reaktionen nach nicht zu erwarten war. Ein wünschenswerter weiterer Ausbau der Flockungsreaktionen am Liquor scheiterte wegen Mangel an genügender Menge Liquors bei den einzelnen Fällen.

2. Vergleich der serologischen Befunde an der Leiche mit denen vor dem Tode.

a) Die Blutbefunde.

Die Blutbefunde an der Leiche konnten mit den Reaktionen vor dem Tode bei 56 Fällen verglichen werden. Der Vergleich ist dadurch gut möglich, daß die Reaktionen mit demselben Material und mit derselben Technik angestellt wurden. Hierbei zeigte sich, daß zwar im allgemeinen die Befunde miteinander übereinstimmen, daß aber mitunter auch nicht unbeträchtliche Unterschiede vorhanden sind. Dies kann einmal an der Behandlung liegen. So war in einem Fall mit sekundärer Lues, bei dem innerhalb eines halben Jahres das Blut am Lebenden 6 mal zur Untersuchung gelangte, sehr schön zu verfolgen, wie der Ausfall der Reaktionen unter der intensiven Behandlung schwächer positiv wurde und an der Leiche nur noch verdächtig war. Bei einem weiteren Fall, der intensiv behandelt wurde, war das Blut 2 Monate vor dem Tode stark positiv, 1 Monat später verdächtig und an der Leiche fast ganz negativ. Zum anderen kommen derartige Schwankungen auch vor, wenn man mehrere Untersuchungen von einem Fall während des Lebens vergleicht. So sprachen bei einem Fall 60 Tage vor dem Tode die Reaktionen mit Blut für Lues latens, 2 Tage vor dem Tode waren sie negativ, und am Leichenblut zeigten sie wieder den typischen Befund einer Lues latens. Anatomisch gaben Hodenschwielen und eine Lebereirrhose einen gewissen Anhalt für eine Lues. Bei solchen Unterschieden zwischen Lebendblut und Leichenblut sind die Komplementbindungsreaktionen häufiger beteiligt als die Flockungsreaktionen. So kam es vor, daß die Komplementbindungsreaktionen vor dem Tode positiv waren, an der Leiche aber negativ und umgekehrt. Bemerkenswert sind noch 2 Fälle, bei denen klinisch infolge positiven Ausfalls der serologischen Reaktionen eine Lues diagnostiziert wurde. In dem einen Fall waren die Blutbefunde am Lebenden stark positiv, an der

Leiche nur schwach verdächtig; der Leichenliquor war stark positiv, während die Goldsolreaktion eine typische Paralysekurve ergab. Anatomisch lag ein Adenocarcinom des Magens mit Lebermetastasen vor, für eine Lues ergaben sich keine Anhaltspunkte. Im zweiten Fall waren die Flockungsreaktionen vor dem Tode stark positiv, an der Leiche waren Blut und Liquor negativ. Anatomisch lag ebenfalls wieder ein Adenocarcinom des Magens mit Lebermetastasen vor, während nichts für eine Lues sprach. Bei einem weiteren Fall mit Eklampsie waren ebenfalls die Flockungsreaktionen vor dem Tode positiv, an der Leiche negativ bei fehlender Lues. In den beiden letzten Fällen zeigt also das Leichenblut exakter an als das Blut vom Lebenden. Bei Fällen mit unklarem Sektionsbefund und positiven serologischen Befunden zeigte das Leichenblut häufig schwächer an als das Blut vor dem Tode.

Dies sind jedoch nur seltene Fälle und bei der Mehrzahl stimmen die Befunde vor und nach dem Tode vollkommen miteinander überein. Es erwies sich hierbei als Vorteil, daß mehrere Reaktionen von jedem Fall angestellt und die Ergebnisse zu einem Gesamtergebnis zusammengefaßt wurden. Wenn auch mehrfach Schwankungen einzelner Reaktionen vorkamen, so blieb das Gesamtergebnis doch fast stets konstant.

b) Die Liquorbefunde.

Bei 10 Fällen, die hier einen Vergleich zwischen den Befunden am Lebenden und an der Leiche möglich machten, zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung sowohl bei den Komplementbindungsreaktionen als auch bei den Goldsolreaktionen.

3. Folgerungen für die pathologische Anatomie.

Was ergibt sich aus unseren Ergebnissen für die pathologische Anatomie? Den größten Anteil an den positiven Fällen hat die Mesaortitis syphilitica: Von den 28 Fällen mit Mesaortitis syphilitica, bei denen das Blut brauchbar war, waren 11, d. h. 39% positiv, 12, d. h. 43% verdächtig und 5, d. h. 18% negativ. Bei 36 Fällen mit Mesaortitis luetica wurde der Liquor untersucht. Er war bei 20 Fällen (55,5%) positiv und bei 16 Fällen (44,5%) negativ.

Andere Formen sicherer Lues wurden nur in so geringer Zahl untersucht, daß eine Aufstellung vergleichender Zahlenreihen nicht möglich ist. Hingegen ist die Betrachtung einer Anzahl Fälle angezeigt, bei denen sich anatomische Veränderungen fanden, wie sie auch bisweilen bei der Syphilis vorkommen. Hier sei zuerst die sog. *narbige Abglättung des Zungengrundes* genannt. Bei 20 hierher gehörigen Fällen war das Blut brauchbar. Es zeigte 6mal (30%) positiven, 5mal (25%) verdächtigen und 9mal (45%) negativen Ausfall, wobei zu erwähnen wäre, daß sich unter den seronegativen 3 Fälle mit sicherer Lues fanden.

Auch die verdächtigen Fälle zeigten durchweg anatomisch gesicherteluetische Veränderungen. Hierbei ist wichtig, daß es sich bei den seronegativen Fällen durchweg um alte Leute handelte. Bei 25 Fällen mit abgeglättetem Zungenrund wurde der Liquor untersucht. Es fielen 8 Fälle (32%) positiv und 17 Fälle (68%) negativ aus.

Von den 5 Fällen, bei denen *Hodenschwielen* vorhanden waren, konnte nur bei 3 Fällen das Blut untersucht werden. Hiervon war 1 Fall mit anderweitiger sicherer Lues positiv sowie 2 Fälle verdächtig, wobei nur in einem Fall Lues anatomisch nachweisbar war. Der Liquor zeigte 1 mal positiv und 4 mal negativ an.

Eine atrophische *Lebercirrhose* war in 6 Fällen vorhanden. Bei 3 Fällen davon war das Blut unbrauchbar, 1 Fall war positiv und 2 Fälle verdächtig. Am Liquor waren 3 Fälle positiv, 2 Fälle negativ und 1 Fall unbrauchbar.

Die Blutuntersuchung bei 9 Fällen von *chronischer Leptomeningitis* ergab 3mal positiven, 3mal verdächtigen und 4mal negativen Ausfall. Unter den seronegativen war eine Frau von 25 Jahren, unter den verdächtigen eine Frau von 24 Jahren mit anatomisch sicherer Lues. Das übrige waren alles alte Leute über 55 Jahre. Der Liquor zeigte 4mal positiv und 7mal negativ an.

Aus den letzten Zusammenstellungen geht hervor, daß die Zahl der negativen Resultate beim Liquor höher ist als die beim Blut. Dieser Nachteil muß in Kauf genommen werden, wird aber durch die oben mehrfach dargelegten Vorteile weitgehend kompensiert. Hierbei muß noch erwähnt werden, daß bei der letzten Aufstellung der Prozentzahlen die Fälle mit unbrauchbarem Blut nicht berücksichtigt werden konnten, wodurch die Ergebnisse der Blutuntersuchungen in ein günstigeres Licht gerückt werden. Das ist bei Beurteilung des Wertes der Liquoruntersuchung zu berücksichtigen.

Was schließlich die negativen Blutbefunde bei positiven pathologisch-anatomischen Befunden betrifft, so gilt hier dasselbe wie beim Lebenden, daß alte behandelte Luesfälle trotz anatomischer Veränderungen negative serologische Befunde aufweisen können.

4. Zusammenfassung.

Der Leichenliquor ist zur serologischen Untersuchung an sich besser geeignet als das Leichenblut, da seine Zersetzung langsamer fortschreitet. Diejenigen Fälle, bei denen der Liquor anders anzeigt als nach dem anatomischen Befunde zu erwarten wäre, sind an Zahl denjenigen unterlegen, bei denen eine Blutuntersuchung überhaupt nicht vorgenommen werden kann. Andererseits zeigen viele Liquores trotz vorhandener Lues bekanntlich auch beim Lebenden nicht an und erschweren so die Entscheidung. Während einzelne Blutreaktionen verglichen an mehreren

Untersuchungen desselben Falles relativ häufig Schwankungen unterliegen, und zwar vor allem beim Vergleich der Blutbefunde vor und nach dem Tode, bleibt das Resultat des Liquors ziemlich konstant.

Der Leichenliquor ist zur Anstellung von Flockungsreaktionen mit Ausnahme der Siliquidreaktion brauchbar, und diese Möglichkeit, im Liquor Flockungsreaktionen gleichläufig mit entsprechenden Reaktionen im Blut anzustellen, stellt ein weiteres Moment dar, der Liquoruntersuchung in der pathologischen Anatomie ein besseres Urteil auszustellen als der des Blutes. Die Goldsolreaktion kann auch am Leichenliquor meist angestellt werden, leidet aber bei einer beginnenden Zersetzung am frühesten. Sie liefert eine wertvolle Unterstüzung der übrigen serologischen Untersuchungen, ist aber nur in Verbindung mit diesen zu verwerten.

Schrifttum.

- ¹ *Lucksch*: Verh. dtsch. path. Ges. **1910**, 249. — ² *Vescprémi*: Zbl. Path. **21**, 193 (1910). — ³ *Krefting*: Dtsch. med. Wschr. **1910**, 366. — ⁴ *Löhlein*: Verh. dtsch. path. Ges. **1909**, 92. — ⁵ *Nauwerck* u. *Weichert*: Münch. med. Wschr. **1910**, 2329. — ⁶ *Simmonds*: Verh. dtsch. path. Ges. **1910**, 251. — ⁷ *Schlímpert*: Münch. med. Wschr. **1909**, 1505. — ⁸ *Lubarsch*: Jkurse ärztl. Fortbildg **1911**, 67. — ⁹ *Fränkel* u. *Much*: Münch. med. Wschr. **1908**, 2479. — ¹⁰ *Pick* u. *Proskauer*: Med. Klin. **1908**, 539. — ¹¹ *Seligmann* u. *Blume*: Berl. klin. Wschr. **1909**, 1116. — ¹² *Boas* u. *Eiken*: Arch. f. Dermat. **1913**, 313. — ¹³ *Matzdorf*: Dtsch. med. Wschr. **1926**, 791. ¹⁴ *Schmidt, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 802. — ¹⁵ *Krauspe* u. *Schmechel*: Klin. Wschr. **1926**, 1611. — ¹⁶ *Werdt*: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1911**, 993. — ¹⁷ *Guladse*: Zbl. Bakter. I **71**, 329 (1913). — ¹⁸ *Wolff*: Z. Immun.forsch. Orig. **11**, 154 (1911). — ¹⁹ *Haag* u. *Linkweiler*: Z. Immun.forsch. **70**, 337 (1931). — ²⁰ *Haag*: Z. Immun.forsch. **79**, 356 (1933). — ²¹ *Haag* u. *Kolbe*: Z. Immun.forsch. **77**, 380 (1932).
-

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
[Leiter: Prof. Dr. R. Röbke].)

Quantitative Untersuchungen über den Weg und Verbleib aromatischer Kohlenwasserstoffe und des Steinkohlenteers in der Lunge.

Von

Dr. phil. H. R. Kanitz.

(Eingegangen am 20. Dezember 1933.)

Es ist schon öfter der Gedanke ausgesprochen worden, daß die Entstehung des Lungenkrebses mit der Einatmung von Straßenstaub und im besonderen mit dessen Gehalt an Asphalt und Teer Beimengungen zusammenhängen könnte. Auch die neuere experimentelle Krebsforschung bietet Anhaltspunkte, die in diese Richtung weisen. Andererseits muß betont werden, daß statistische Beweise für den Menschen zur Zeit nicht vorliegen, etwa dahingehend, daß die Großstadtbevölkerung oder gar die Straßenbauarbeiter vom Lungenkrebs besonders häufig befallen wären.

In dem umfangreichen Schrifttum über den Teerkrebs ist ein Ausspruch von *Mertens*³ in seinen experimentellen Arbeiten bemerkenswert: „Über den Verbleib des Teers äußert sich sonderbarerweise niemand. Nur *Bierich*¹ und *Lipschütz*² streifen diesen Punkt.“ Wenn *Mertens* dann in der gleichen Abhandlung berichtet, daß er mikroskopische Teerpartikel in Lungen, Milz und Nieren sah, so ist damit immer noch nicht bewiesen, ob es sich tatsächlich um Steinkohlenteer handelte. *Mertens* schränkt seine Beobachtungen dann auch wieder ein mit den Worten: „Es ist zuweilen nicht möglich, Teer und Pigment zu unterscheiden.“ Es fragt sich, woraus diese beobachteten Teilchen, die auch andere Autoren gesehen haben, nun wirklich bestehen. Sind sie Teeröl oder sog. freier Kohlenstoff? Diese Frage kann auch *Schabad*¹⁰ nicht entscheiden, der nach intratracheobronchialer Einführung von Steinkohlenteer in die Lungen von Meerschweinchen atypische Epithelwucherungen und auch nach langer Versuchsdauer Ablagerungen von Steinkohlenteer feststellte. *Schabad*¹² gab etwa 0,2 ccm Steinkohlenteer, d. h. 200—300 mg. Das Trockengewicht von Meerschweinchenlungen, einschließlich Trachea und Kehlkopf, ist ungefähr 800—900 mg. Bei einem solchen Verhältnis von Lungengewicht zu Versuchsmaterial ist es aber gewagt, von den festgestellten Ergebnissen auf spezifische Wirkungen des Steinkohlenteers in der Lunge zu schließen. Denn eine derartige Überschwemmung einer Lunge mit unresorbierbarer Substanz muß ja unabhängig von der chemischen Zusammensetzung schwere Störungen verursachen.

In keiner der zahlreichen Untersuchungen über die Wirkungen des Steinkohlenteers aber wurde von den Forschern der *chemische* Beweis erbracht, daß das, was sie in den histologischen Bildern als Steinkohlenteer ansprachen, auch wirklich mit dem benutzten Steinkohlenteer identisch oder aus diesem entstanden ist. Auch sagten alle diese Untersuchungen nichts aus über das Schicksal des Steinkohlenteers nach der Zuführung zum Organismus. Daß aber ein chemischer Beweis außerordentlich wichtig und vielleicht auch der Schlüssel zur Frage des Teercarcinoms ist, geht aus allen Arbeiten hervor. Über kurze Ansätze in dieser Richtung sind diese Arbeiten jedoch nie hinausgekommen. Eine wichtige Voruntersuchung zur Frage der unmittelbar auf dem Atmungswege erfolgenden Einwirkungen der in Betracht kommenden cancerogenen Stoffe fehlt noch: Dies ist eine Aufklärung über das Verhalten der in die Luftwege eingebrachten Steinkohlenteerprodukte.

Im folgenden soll nun berichtet werden über quantitative Untersuchungen über den Weg und Verbleib aromatischer Kohlenwasserstoffe und des Steinkohlenteers in der Lunge. Diese Untersuchungen wurden auf Veranlassung von Prof. Dr. *Rößle* unternommen und durch ein Stipendium der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ermöglicht, für das ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Experimenteller Teil.

Einfüllen von Kohlenwasserstoffen in die Lungen.

Ein Meerschweinchen von ungefähr 400 g Gewicht wurde mit Äther oder Urethan (4 ccm einer 25%igen wäßrigen Urethanlösung pro 1 kg Körpergewicht) narkotisiert. Zur Freilegung der Trachea wurde an der Vorderseite des Halses in der Mittellinie ein Längsschnitt gelegt und nach Beiseiteräumung der Muskulatur die prätracheale Fascie in einer Länge von 5 mm aufgeschnitten. Der so angelegte Längsspalt in der Trachea erstreckte sich über drei Trachealknorpel. In diesen Spalt wurde eine an der Spitze abgerundete Metallkanüle von 3 mm Außen- und 2,3 mm Innendurchmesser und 41 mm Länge bis zum Anschlag an die Bifurkation eingeschoben. Das Metallrohr bahnt einen geraden und trockenen Weg bis zu den Bronchialästen und schafft so die Möglichkeit einer *quantitativen* Einfüllung sämtlicher Versuchsmaterialien in die Lungen, sofern die betreffenden Substanzen staubfein gepulvert oder flüssig sind.

Kettle und *Hilton*¹¹ benutzten für ihre qualitativen Arbeiten an der Staublunge die intratracheale Injektion von Staubaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung. Bei den vorliegenden *quantitativen* Versuchen war dieser Weg aber *nicht* gangbar, da die Kohlenwasserstoffe und der Teer weder in einer Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung noch in einer Öllösung quantitativ den Lungen zugeführt werden können.

Vor der Operation wurde ein Glasrohr von 5 mm Weite zu einer Capillare von 0,5—1 mm Weite ausgezogen, der so gebildete Trichter zur Probe in die Metallkanüle eingeschoben und die Capillare so abgeschnitten, daß sie beim Anschlag des Glasrohres ungefähr 3 mm über den Rand des Metallrohres hinausragte. Nach dem Sterilisieren der Einfüllgeräte wurde das Versuchsmaterial in das Glasrohr gebracht und dieses mit Inhalt auf der Mikrowaage gewogen.

Durch das in die Trachea eingeführte Metallrohr wurde das Glasrohr vorsichtig bis zu den Bronchialästen vorgeschoben, so daß die Spitze der Capillare über den Rand des Metallrohres hinausragte. Die Atemzüge des Tieres wurden kurze Zeit beobachtet. Während des Ansaugens der Luft wurde durch Zusammenpressen eines auf das Glasrohr aufgesetzten Gummiballes das Versuchsmaterial in die Lunge geblasen. Dann wurde das Glasrohr vorsichtig herausgezogen, mit einem Seidenlappen äußerlich gereinigt und nach 24 stündigem Liegen im Vakuumexsiccator auf der Mikrowaage zurückgewogen. Die Differenz der Gewichte ist das in die Lunge geblasene Material.

Unmittelbar nach dem Einblasen wurde auch das Metallrohr entfernt und die Operationswunde mit Innen- und Außennähten geschlossen. Die prätracheale Fascie und die wieder aufgelegten Muskellagen dichteten nach dem Vernähen mit einigen Innennadeln die Trachea sehr gut ab. Nur in ganz wenigen Fällen trat ein Hautemphysem auf.

Die Sektion eines zur Erprobung der Operationstechnik benutzten Tieres ergab nach 192 Stunden: Einzelne im Operationsgebiet liegende Trachealknorpel haben an der Vorderseite ihre bogenförmige Gestalt verloren und sind spitzwinklig geworden. Drei Trachealknorpel sind unterbrochen. Der Defekt ist von einer weißlichen, durchscheinenden Haut überzogen, welche ihn völlig dicht gegen die Umgebung abschließt. Die Lichtung der Luftröhre ist an dieser Stelle etwas eingengt. Reste alter Blutungen finden sich in den umgebenden Weichteilen.

I. Nachweis von Anthracen, Carbazol und Acridin in der Lunge.

Zu den Injektionsversuchen wurden sowohl Steinkohlenteer, wie er bei der Verkokung der Steinkohle bei hoher Temperatur als Nebenprodukt in den Kokereien und Gasanstalten entfällt, als auch einige hochsiedende Einzelbestandteile des Steinkohlenteeres verwendet. Die Wahl fiel hier auf den Kohlenwasserstoff Anthracen, die hochmolekulare Stickstoffverbindung Carbazol und die dreikernige Base Acridin.

Nach zahlreichen Blindversuchen wurde in drei Versuchsreihen der Verbleib dieser drei Stoffe untersucht. Mit der oben beschriebenen Methodik wurden die fein gepulverten Substanzen auf operativem Wege in die Lunge gebracht. In geometrischen Zeitabständen wurden die Tiere getötet und aus der Lunge einschließlich der Trachea bis zum Kehlkopf die Reste des eingebrachten Materials isoliert. Durch Wägung

auf der Mikrowaage und Vergleichen der Fluorescenz des in Äther gelösten reinen und des wiedergewonnenen Kohlenwasserstoffes im filtrierten ultravioletten Licht ließ sich die zurückgewonnene Menge der Kohlenwasserstoffe bestimmen.

Die Verfahren über den Nachweis der Kohlenwasserstoffe durch Fluorescenz im ultravioletten Licht sind bei *P. W. Danckwortt*⁷ nachzulesen, der alle Arbeiten und Erfahrungen über die Luminescenzanalyse im filtrierten ultravioletten Licht zusammengestellt hat.

Die Fluorescenz im Ultraviolett wurde auch herangezogen, um den Sitz des eingeführten Staubes und die Art seiner Entfernung zu bestimmen. Die Grenze des Nachweises mit der beschränkten optischen Ausrüstung, die zur Verfügung stand, lag bei 10 γ . Bei einer Messung der Fluorescenz- oder Absorptionsspektren wird sich der Nachweis sicher noch verfeinern lassen.

Anthracen.

In den hochsiedenden Anteilen des Steinkohlenteers ist eine Anzahl hochsiedender Kohlenwasserstoffe vorhanden, wie Naphtalin, Phenanthren, Anthracen, Pyren und Chrysen.

Das Anthracen¹⁴, $C_{14}H_{10}$ bildet farblose Tafeln von prächtig blauer Fluorescenz. Es ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Äther, leicht in heißem Benzol und Benzin, SmP. 218°, SdP. 340°. Es sublimiert bei 12 mm Druck bei 140°. Das verwendete Präparat fluorescierte im filtrierten Ultraviolettlicht gelbgrün.

Sublimation von Anthracen. 3,715 mg Anthracen wurden mit Äther in einen Destillierkolben von 100 ccm gespült. Nach Verdampfung des Äthers wurde mittels eines durchbohrten Gummistopfens ein kleiner Wasserkühler in den Kolben eingeführt und das Destillierrohr an das Vakuum angeschlossen. Beim Erhitzen des Kolbens im Ölbad auf 140 bis 180° sublimierten 3,5 mg Anthracen in prachtvollen Nadeln, das sind 94,7% des vorgelegten Materials. Das sublimierte Gut wurde mit Äther in eine kleine Glasschale gespült und nach dem Verdampfen des Äthers und Trocknen im Vakuum auf der Mikrowaage gewogen. Da das in die Lunge eingebrachte Anthracen, wie aus dem Folgenden hervorgeht, durch Sublimation zurückgewonnen wurde, diente die hier beschriebene Sublimation dazu, den Prozentsatz des allgemein bei Sublimation zurückzugewinnenden Anthracens festzustellen.

Modellversuch einer Isolierung von Anthracen. Zu 0,97 g getrockneter Kaninchenlunge wurden 3,64 mg Anthracen gegeben. Das Gemisch wurde im Soxhlet mit Benzin von 100—110° Sp. erschöpfend extrahiert. Das Anthracen enthaltende Fett wurde einer Sublimation im Vakuum unterworfen. Das Sublimat war gelblichweiß mit brenzlichem Geruch nach zersetztem Fett. Diese Verunreinigung löste sich in einer 40 vol. %igen Schwefelsäure, welche das Anthracen weder löste noch angriff. Das Anthracen wurde mit einem Mikrofilter abgetrennt, gut mit Wasser

gewaschen und nach dem Trocknen auf dem Filter gewogen. Erhalten wurden $3,1 \text{ mg} = 85\%$ des eingewogenen Anthracens.

Anthracenstaubversuch am Tier. 1,95 mg Anthracen wurden mit der oben beschriebenen Methodik in die Lungen eines Meerschweinchens gebracht. 5 Min. nach dem Einfüllen des Anthracens wurde das Tier durch einen Schlag in den Nacken getötet. Die Lungen wurden im Zusammenhang mit Trachea und Kehlkopf herauspräpariert und im Luftstrom bei 50° getrocknet. Diese Organe wogen getrocknet 800 mg. Im filtrierten ultravioletten Licht wurden sie durch Aufschneiden von Kehlkopf, Trachea und Bronchien zerlegt.

Das Fluoreszenzbild im Ultraviolett ergab, daß erstens, wie in den meisten später untersuchten Fällen, wegen des anatomischen Baues der Luftwege die Glascapillare in den rechten Bronchus gelangt und hier der Anthracenstaub abgesetzt worden war, und daß zweitens nach 5 Min. (diese Zeit wurde das Tier nach Einbringen der Substanz noch am Leben belassen) sich der größte Teil des Anthracens in der Trachea und im Kehlkopf und schätzungsweise nur 25% in dem rechten Bronchus und im unteren Teil des rechten Unterlappens befand.

Die auf diese Art systematisch im Ultraviolettlicht betrachteten Organe wurden nun zerkleinert und in einen 100-cem-Rundkolben mit eingeschlifftem Rückflußkühler überführt. Die Petri-Schale, in der die Organe getrocknet und aufgeschnitten worden waren, wurde nebst den benutzten Instrumenten mit Benzin gewaschen und dieses zu dem zerkleinerten Material hinzugefügt. Dieses wurde daraufhin 3mal mit je 40 cem Benzin am Rückflußkühler erschöpfend ausgekocht. Dann wurden die vereinigten Benzinextrakte filtriert und das Benzin im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die freien Fettsäuren mit n/10-Lauge herausgewaschen und der Äther wieder abgedunstet. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen und das unlösliche Neutralfett abgetrennt. Die Acetonlösung und der nach dem Abdunsten des Acetons erhaltene Rückstand fluorescierten sehr stark im filtrierten Ultraviolettlicht. Aus diesem Rückstand wurde das Anthracen in der oben beschriebenen Weise heraussublimiert, das bei 140° und 12 mm ohne Verunreinigung zu 0,536 mg anfiel. Durch Steigerung der Badtemperatur bis 185° wurde ein weiteres, jetzt mit Fettsäuren verunreinigtes Sublimat gewonnen, das nach Abtrennung dieser Verunreinigung durch Behandlung mit 40 vol.%iger Schwefelsäure noch 0,768 mg reines Anthracen ergab, insgesamt als 1,3 mg. Diese Menge stellt 68,5% des eingefüllten Staubes dar, dazuzurechnen sind etwa 15%, die bei der präparativen Aufarbeitung verlorengehen (s. Modellversuch) = etwa 84%. Das Tier hatte also etwa 16% innerhalb von 5 Min. ausgeschieden, und zwar, wie sich aus dem Bild im Ultraviolett schließen ließ, allem Anschein nach mechanisch durch den Luftstrom auf dem Wege über Trachea und Kehlkopf.

I. Ergebnisse der Versuchsreihe mit Anthracen.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
1,95	5 Min.	1,30	68,5
2,653	6 Std.	1,28	48,3
12,674	12 Std.	2,75	21,7
2,50	24 Std.	0,563	22,5
2,912	48 Std.	0,10	3,33
2,12	96 Std.	—	—

Carbazol.

Carbazol¹⁴, das Imid des Diphenyls $C_{12}H_9N$, eine farblose, in rhombischen Blättchen krystallisierende Substanz, ist in kaltem Alkohol wenig löslich, unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Benzin, destilliert unzersetzt und ist durch große Sublimationsfähigkeit ausgezeichnet. SmP. 247°, Sdp. 351,5°. Es sublimierte in den gleichen Grenzen wie Anthracen und fluorescierte im filtrierten Ultraviolettlicht leuchtend hellblau.

Im *Modellversuch zur Isolierung von Carbazol* wurden 5,418 mg eingewogen und nach präparativer Aufarbeitung des Fett-Carbazol-Gemisches unter zweimaliger Sublimation 5,167 mg Carbazol = 95,37% des Eingewogenen wiedergewonnen.

2. Ergebnisse der Versuchsreihe mit Carbazol.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
13,45	5 Min.	9,713	72,3
15,82	3 Std.	10,6	67,2
13,90	6 Std.	7,62	54,8
19,19	12 Std.	8,64	45,0
15,79	24 Std.	6,123	38,7
14,685	48 Std.	2,178	14,83
9,773	96 Std. (4 Tage)	—	—

Acridin.

Acridin¹⁴, $C_{13}H_9N$, eine in farblosen Nadeln krystallisierende und sublimierende tertiäre Base, mit SmP. 107° und Sdp. 346° ist durch eine intensiv reizende Wirkung auf Epidermis und Schleimhäute gekennzeichnet. Dagegen war weder eine Reizwirkung nach Einbringen des Acridins in die Bronchien der Versuchstiere festzustellen, noch bei der reaktiven mechanischen Herausbeförderung der Substanz auf dem Wege über Trachea und Kehlkopf. Das Acridin breitet sich im Bronchialsystem rasch flächenhaft aus. Seine Fluorescenz ist dann nicht feinkrystallin wie Anthracen und Carbazol, auch läßt die Fluorescenz sehr bald stark nach, so daß mit der Möglichkeit einer alsbald erfolgenden chemischen Veränderung oder Lösung des Stoffes bei Berührung mit

Körpersäften und Geweben gerechnet werden muß. Acridin sublimiert in Nadeln, ist ziemlich leicht flüchtig mit Wasserdampf, wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff und Kohlenwasserstoffen. Acridin fluorescierte im filtrierten Ultraviolettlicht grüngelb.

Im *Modellversuch zur Isolierung von Acridin* wurden 7,566 mg eingewogen und nach präparativer Aufarbeitung 6,647 mg Acridin = 87,8% des Ausgangsmaterials wiedergewonnen. Zur Isolierung des Acridins wurde wieder die Sublimationsfähigkeit benutzt. Aus dem sublimierten Gut wurde das Acridin mit ganz wenig starker Salzsäure herausgelöst. Durch Alkalizusatz fiel das basische Acridin wieder aus, wurde mit Äther aufgenommen und nach dem Abdunsten des Äthers auf der Mikrowaage gewogen.

3. Ergebnisse der Versuchsreihe mit Acridin.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
22,237	5 Min.	13,327	59,94
18,203	3 Std.	4,573	25,12
10,140	6 Std.	1,755	17,3
15,580	12 Std.	2,223	14,27
7,644	24 Std.	—	—
6,394	48 Std.	—	—
7,373	96 Std. (4 Tage)	—	—

II. Nachweis von Steinkohlenteer in der Lunge.

In den Versuchen zum Nachweis von Steinkohlenteer in der Lunge wurden drei verschiedene Teerpräparate benutzt: Filtriertes Anthracenöl, dünnflüssiger und zähflüssiger destillierter Steinkohlenteer. Diese in den Eigenschaften festgelegten Erzeugnisse wurden mir durch die freundliche Vermittlung von Herrn Prof. Dr. *Mallison* von der *Rütgers-Werke A.G.* Berlin zur Verfügung gestellt.

Filtriertes Anthracenöl.

Modellversuch einer Isolierung von filtriertem Anthracenöl. Hier wurde ein grundsätzlich anderer Weg der Wiedergewinnung der eingefüllten Substanzen besprochen, da Teeröl und Teer durch Sublimation auch bei sehr hoher Temperatur nicht vollständig wiederzugewinnen waren.

9,887 mg Teeröl wurden zu getrockneter und zerkleinerter Meer-schweinchenlunge gegeben und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde mit Aceton aufgenommen. Nach Abtrennen eines farblosen, flockigen Niederschlages (Neutralfette) wurde die gelbgrüne, im Ultraviolettlicht sehr kräftig fluorescierende Lösung durch Eindunsten von Aceton befreit. Der Rückstand wurde mit Äther aufgenommen und die darin noch enthaltenen Fettstoffe mit 3 ccm

10%iger methylalkoholischer KOH durch Eindampfen bis zur Trockene verseift. Der schmierige dunkelbraune Rückstand wurde mit kaltem Äther erschöpfend ausgezogen und der Ätherauszug mit 3 ccm 2%iger alkoholischer Digitoninlösung versetzt, um das Cholesterin zu fällen. An der Luft wurden Äther und Alkohol abgedunstet. Aus dem Rückstand ließ sich mit Äther das Teeröl herauslösen. Es wurde nach dessen Abdunsten in einer kleinen Schale gewogen. Es fielen an 8,645 mg = 87,4% des vorgelegten Materials.

Zur Prüfung der Reinheit des isolierten Teeröls wurde die Fluorescenz im Ultraviolett herangezogen. Eine Standardlösung des Teeröls, die 1 mg in 1 ccm enthielt, wurde auf 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10 000, 1:100 000 verdünnt. Die isolierten 8,645 mg wurden mit 8,7 ccm Äther aufgenommen. Diese Lösung enthielt somit ebenfalls 1 mg in 1 ccm und wurde in gleicher Weise verdünnt. Im Ultraviolett ließ sich sehr gut die Fluorescenz der beiden Verdünnungsreihen vergleichen und die Grenzverdünnung ermitteln. Mittels dieser Methodik wurden 10 γ in 1 ccm ohne Mühe bestimmt. Im Versuch stimmten die Standard- und die Versuchslösungen deutlich überein, so daß sich das wiedergewonnene Material als mit dem ursprünglichen Teeröl übereinstimmend erwies. Es war von gelbgrüner Farbe und fluorescierte im Ultraviolettlicht rein gelb.

Ergebnisse der Versuchsreihe.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
32,24	5 Min.	24,01	14,6
36,676	3 Std.	13,97	37,60
27,414	6 Std.	8,877	32,4
30,03	12 Std.	8,52	28,37
34,88	24 Std.	9,82	28,1
26,5	48 Std.	—	—
36,77	96 Std. (4 Tage)	—	—
28,55	192 Std. (8 Tage)	—	—

Dünnflüssiger destillierter Steinkohlenteer.

Der dünnflüssige, destillierte Steinkohlenteer fluorescierte nicht im ultravioletten Licht. Mit Äther ließen sich 76,3% in Gestalt eines dunkelbraunen Teeröles herauslösen, während der sog. freie Kohlenstoff als schwarze Substanz auf dem Filter zurückblieb. Die ätherlöslichen Anteile sind löslich in Benzin, Petroläther, Eisessig und Aceton. Zu diesen Versuchen mit destillierten Steinkohlenteeren wurden nur deren ätherlösliche Bestandteile benutzt, da nur diese mit der ausgearbeiteten Methodik nachweisbar waren. Die 24% unlöslicher freier Kohlenstoff bedeuteten hier nur Ballast.

Dünnflüssiger und zähflüssiger destillierter Teer ließen sich durch Fluorescenz im ultravioletten Licht nicht unterscheiden, da die ätherischen

Lösungen in ihren Fluoreszenzerscheinungen vollständig übereinstimmten. Die Aufarbeitung der Versuchsreihen mit destillierten Steinkohlenteeren wurde in der beim hochsiedenden Teeröl beschriebenen Weise ausgeführt. Es fiel bei den Versuchen mit destillierten Teeren auf, daß in der Lunge nach dem Einfüllen zuerst der für den Teer charakteristische Teergeruch verschwand. Dann hellte sich allmählich die braune Farbe des wiedergewonnenen Steinkohlenteers auf. Die Fluoreszenz des Steinkohlenteers in der getrockneten Lunge wurde mit zunehmender Versuchsdauer immer heller und schließlich rein gelb. Das wiedergewonnene Kohlenwasserstoffgemisch war schließlich klar und durchsichtig gelb, es wurden also die Teerharze, die den ursprünglichen Extrakt braun färben, zuerst angegriffen.

Auch die Betrachtung von Kehlkopf, Trachea und Bronchien im Ultraviolettlicht (s. S. 178 u. 179) zeigte bei den Teerversuchen ein besonderes Ergebnis: es befand sich — wohl wegen seiner zähflüssigen Beschaffenheit — bei einer Versuchsdauer von 5 Min. noch kein Teer in Trachea und Kehlkopf. Erst nach 3—6 Stunden war zu sehen, daß ein Teil des in einem Bronchus abgesetzten Teeres vom Flimmerepithel in die Trachea befördert worden war. (Der Rest hatte sich gleichmäßig vom Bronchus aus in die betreffende Lungenhälfte verteilt.) Beim dünnflüssigen Teer war nach 48 Stunden in Trachea und Kehlkopf keine Fluoreszenz mehr vorhanden, die mechanische Ausscheidung also beendet, beim dickflüssigen Teer waren auch nach 48 Stunden immer noch Teerspuren in der Trachea durch ihre Fluoreszenz nachweisbar.

Ergebnisse der Versuchsreihe.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
18,045	5 Min.	15,84	89,32
28,67	6 Std.	17,47	84,5
18,98	12 Std.	15,9	83,6
21,32	24 Std.	10,48	49,2
23,94	48 Std.	11,97	50,01
38,61	96 Std.	15,8	42,2
27,34	144 Std. (6 Tage)	13,74	50,3
20,476	384 Std. (16 Tage)	—	—

Zähflüssiger destillierter Steinkohlenteer.

Der dickflüssige Straßenteer fluorescierte ebenfalls nicht im filtrierten Ultraviolettlicht. Mit Äther wurden 76,7% dunkelbraun gefärbtes Öl herausgelöst. Im Ultraviolettlicht sah dieser Extrakt dunkelbraun aus und zeigte daneben eine feinkrystalline Abscheidung, die gelb fluorescierte. Der Extrakt ist löslich in Benzin, Petroläther, Eisessig und Aceton. Die ätherische Lösung fluoresciert im Ultraviolettlicht gelbgrün mit *Tyndall*-Effekt und beim weiteren Verdünnen blau, mit der gleichen Grenzverdünnung, wie der dünnflüssige destillierte Steinkohlenteer.

In der Lunge verschwand ebenfalls wieder zuerst der Teergeruch und dann die braune Farbe; die Versuchsreihe bot das gleiche Bild, wie beim dünnflüssigen destillierten Steinkohlenteer. Das nach 5 Min. Versuchsdauer zurückgewonnene Material hatte noch deutlich Teergeruch und war dunkelbraun, während das nach 3 Stunden wiedergewonnene Material hellgelbbraun und geruchlos war. Die Fluorescenz in der getrockneten Lunge war rein gelb. Nach 6 und 12 Stunden fluorescierte aber ein Teil des in der Nähe der Bifurkation in Bronchien und Trachea liegenden Materials leuchtend blau, während der Rest gelb fluorescierte.

Ergebnisse der Versuchsreihe.

Eingeführtes Material mg	Getötet nach	Zurückgewonnenes Material	
		mg	%
34,33	5 Min.	24,1	70,1
35,23	3 Std.	25,62	72,7
25,01	6 Std.	13,8	55,2
28,83	12 Std.	17,97	62,5
32,00	24 Std.	13,71	42,8
37,2	48 Std.	10,2	27,45
20,08	96 Std.	3,19	15,85
33,93	192 Std. (8 Tage)	5,2	15,35
36,07	384 Std. (16 Tage)	6,45	18,10

Zusammenfassung.

Mit einer besonderen Technik wurden den Lungen von Meerschweinchen auf operativem Wege gewogene Mengen von Steinkohlenteerprodukten zugeführt. Nach einer gewissen Zeit wurde dann aus den Lungen der getöteten Tiere der noch vorhandene Rest des Produktes quantitativ herausgearbeitet. Das Verhalten der aromatischen Verbindungen, Anthracen, Carbazol und Acridin, die immer im Teer vorhanden sind, wurde in drei Versuchsreihen geprüft. Diese drei Stoffe wurden auch deshalb gewählt, weil sie drei verschiedenen Körperklassen angehören. Acridin ist eine Base, Anthracen ein Kohlenwasserstoff und Carbazol eine neutrale Stickstoffverbindung. Lehrreich mußten diese Versuche sein, weil anzunehmen war, daß die basischen Bestandteile des Teeres in den Lungen wie überhaupt im Organismus in anderer Weise reagieren als die neutralen. Es zeigte sich, daß das basische Acridin die kürzeste Verweildauer in der Lunge hatte, Carbazol dagegen die längste, während Anthracen die Mittelstellung einnahm. Die Fluorescenz dieser Körper im filtrierten Ultraviolettlicht zeigte ferner, daß sich der Staub von Acridin im Gegensatz zu den beiden anderen Kohlenwasserstoffen sehr schnell flächenhaft ausbreitete und seine Fluorescenz einbüßte. In dieser Form ließ es sich leicht mit kaltem Wasser ausziehen, aber dann recht schwer von den Begleitstoffen abtrennen. Das basische Acridin wird wahrscheinlich von den sauren Gruppen des Eiweißes oder der Fettstoffe aufgenommen. Außerdem ließ es wider Erwarten in Trachea,

Bronchien und Lunge jede Reizerscheinung vermissen, die es sonst auf der Epidermis und den Schleimhäuten des Menschen hervorruft.

Die gleiche quantitative Methodik wurde dann ebenfalls in drei Versuchsreihen auf filtriertes Anthracenöl, dünnflüssigen und zähflüssigen destillierten Steinkohlenteer angewendet. Diese wurden ebenfalls in Zeitversuchen auf ihr Verhalten in der Lunge untersucht. Die Verweildauer dieser drei Teerprodukte war größer und verlief ganz anders als die der staubförmig zugeführten reinen Stoffe. Aus den Ergebnissen läßt sich herauslesen, daß die Zähflüssigkeit und Klebrigkeit der Teere in erster Linie für das andere Verhalten verantwortlich zu machen ist. In filtrierten Ultraviolettlicht sah man, daß diese Öle nur sehr langsam und nur zu einem geringen Teile durch die Trachea aufwärts aus den Bronchien herausbefördert werden. Der Teer klebte am Epithel und haftete sehr fest, während die staubförmigen Kohlenwasserstoffe wahrscheinlich durch die Luftbewegung in dem Atmungsorgan herausgebracht wurden, soweit sie nicht resorbiert wurden. Der größte Teil des Teeres blieb dagegen in den Lungen liegen, und wurde da langsam, wahrscheinlich oxydativ, abgebaut, denn in Milz und Leber konnte in allen Versuchen in keinem Falle eine Spur der Teeröle nachgewiesen werden, obwohl die angewendete Methodik des Nachweises 0,01 mg einwandfrei erkennen ließ. Der oxydative Abbau wird vielleicht über die Fettlöslichkeit der Kohlenwasserstoffe gehen, da Kohlenwasserstoffe und Steinkohlenteer fettlöslich sind, und außerdem bei Mensch und Tier etwa 10% der Trockensubstanz der Lungen aus Fett bestehen¹³.

Aus der Lungensubstanz wurden die Kohlenwasserstoffe bei der Isolierung zuerst immer mit der Fettfraktion herausgelöst und dann von dieser in mehreren Arbeitsgängen abgetrennt.

Mit der ausgearbeiteten Methodik des Nachweises von Kohlenwasserstoffen und Steinkohlenteer ist es möglich, alle hochsiedenden Körper der cyclischen und Paraffinreihe im Organismus bis 0,01 mg nachzuweisen. Durch Ausbau der optischen Untersuchung im Ultraviolettlicht läßt sich dieser Nachweis sicher noch verfeinern.

Schrifttum.

- ¹ *Bierich*: Klin. Wschr. **46**, 2272 (1922). — ² *Lipschütz*: Klin. Wschr. **36**, 409 (1923). — ³ *Mertens*: Münch. med. Wschr. **70**, 758 (1923); Z. Krebsforsch. **20**, 217 (1923). — ⁴ *Döderlein, G.*: Z. Krebsforsch. **23**, 241 (1926). — ⁵ *Mertens*: Z. Krebsforsch. **23**, 351 (1926). — ⁶ Tätigkeitsbericht der Zentralstelle für Asphalt- und Teerforschung, Jg. 1927. — ⁷ *Danckwortt*: Lumineszenz-Analyse. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1929. — ⁸ *Kennaway and Hieger*: Brit. med. J. **1**, 1044 (1930). — ⁹ *Lehmann, K. B.*: Arch. f. Hyg. **104**, 105 (1930). — ¹⁰ *Schabad*: Z. Krebsforsch. **31**, 621 (1930). — ¹¹ *Kettle and Hilton*: Lancet **32**, 1190 (1932). — ¹² *Schabad*: Z. Krebsforsch. **38**, 2 (1932). — ¹³ *Kanitz*: Virchows Arch. **291**, 410 (1933). — ¹⁴ *Berl-Lunge*: Chemisch-technische Untersuchungsmethoden, 8. Aufl., Bd. 4, S. 306, 312f. Berlin: Julius Springer 1933.

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts für experimentelle Medizin der USSR. Leningrad [Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow].)

Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose- und Narbenbildung im Myokard bei Störungen des Coronarkreislaufs.

Von

Dr. I. M. Ichteimann.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Oktober 1933.)

Im Zusammenhang mit den wichtigen, in letzter Zeit erschienenen Untersuchungen über die Pathogenese der Angina pectoris wird auch das Interesse zur Frage der Entwicklung und Struktur der Myokardnarben lebhaft, die auf dem Boden der Störungen des Coronarkreislaufs entstehen. Es wird von einigen Untersuchern den Myokardveränderungen selbst die Hauptrolle in der Entstehung der Angina pectoris-Anfälle zugeschrieben (*Büchner*). Ein wichtiges Material zur Klärung der erwähnten Fragen kann jedoch nicht nur durch histologische Untersuchung von Menschenherzen, sondern auch auf experimentellem Wege durch Unterbindung verschiedener Äste der Coronararterien gesammelt werden. Bekanntlich sind in dieser Richtung viele Experimente durchgeführt worden; jedoch verfolgten sie meist Aufgaben rein physiologischen Charakters und waren von keinen genaueren mikroskopischen Untersuchungen des Herzens begleitet. Eine etwas ausführlichere Arbeit von *Karsner* und *Dwyer* ist, wie wir weiter sehen werden, auch nicht hinreichend.

Eine große Lücke in den experimentell-morphologischen Untersuchungen liegt im vollständigen Fehlen der Erforschung von Myokardveränderungen mit Hilfe der Vitalfärbungsmethode. Gerade diese aber ermöglicht eine genauere Vorstellung von der Neubildung des Granulations- und Narbengewebes, das sich an Stelle der nekrotischen Partien der Herzmuskulatur entwickelt.

Eine vorhergehende Arbeit brachte Untersuchungen über die vitale Farbstoffspeicherung in den Herzwandungen unter normalen Bedingungen. Diese Untersuchungen waren der Ausgangspunkt für weitere Forschungen. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Morphologie und Genese der Herzmuskelveränderungen nach Unterbindung des Ramus descendens anterior der linken Kranzarterie.

Schon in der Arbeit von *Cohnheim* und *v. Schultheß-Rechberg*, wie auch in vielen anderen Arbeiten, sind Hinweise auf die makroskopisch sichtbaren Nekroseherde im Herzmuskel zu finden, die gleich nach der Unterbindung von Kranzaderästen entstehen. *Kolster* (Versuche an zwei Hunden) weist auf die Vorgänge

der Degeneration, Regeneration und Narbenbildung, die nach Unterbindung von Kranzaderästen entstehen, nur beiläufig hin; er sah 48 Stunden nach Unterbindung zahlreiche Mitosen in den Muskelfasern, den Bindegewebszellen und im Adventitialgewebe der Blutgefäße; 7 Tage danach Extravasate im Herzmuskel und beginnende Organisation des Infarktes. Die Möglichkeit einer Regeneration der Muskelfasern an der Stelle der abgestorbenen Herzmuskelteile wird bestritten. *Porter* beschreibt nur makroskopisch die gleich nach Unterbindung der Kranzaderäste entstehenden anämischen und hämorrhagischen Infarkte. *Baumgarten* fand nach Unterbindung des rechten Descendens ant. an Hundeherzen eine Nekrose, die sich auf die vordere Wand des linken Ventrikels, die vorderen $\frac{2}{3}$ des Ventrikelseptums und die vorderen Papillarmuskeln verbreitete, neben kleineren im normalen Herzmuskel liegenden Nekroseherden. Das Endokard und die anliegende Myokardschicht waren oft in den Nekroseprozeß nicht einbezogen. Endgültige Narbenbildung 2 Monate nach der Unterbindung. Nach *Karsner* und *Dwyer* führt die Unterbindung der Kranzadern beim Hunde zu Hyperämien, Blutungen, Ödem, sowie zu trüber Schwellung, Fettdegeneration und körniger bzw. hyaliner Nekrose der Muskelfasern samt dem hier befindlichen Bindegewebe. Der dabei entstehende Herzmuskelinfarkt soll den Nieren-, Milz- und Lungeninfarkten gleich sein. Der Herzmuskelinfarkt, der anfangs hämorrhagisch ist, wird später farblos und durch eine Narbe ersetzt. Die Entfernung des nekrotischen Materials geschieht durch Verschmelzung und Resorption mittels polymorphkerniger Leukozyten, Fibroblasten, Polyblasten und Makrophagen; die größte Rolle sollen hierbei die Leukozyten spielen. Die Möglichkeit einer echten Regeneration des Herzmuskels wird bestritten. Die Narbenentwicklung geschieht durch Proliferation des interstitiellen Bindegewebes und der Blutgefäße und unterscheidet sich im wesentlichen nicht von gleichen Vorgängen in anderen Organen. Herzmuskelinfarkte beim Menschen sollen in verschiedenen Stufen ihrer Entwicklung den Infarkten bei Versuchstieren nach Unterbindung der Äste der linken Kranzader entsprechen.

Condorelli gibt eine kurze Übersicht über Myokardveränderungen nach Kranzaderverschluß. Tritt der Tod innerhalb weniger Augenblicke nach Arterienverschluß ein, so können jegliche Veränderungen des Herzmuskels bei makro- und mikroskopischer Untersuchung fehlen; falls aber nach dem Verschluß eine längere Zeit verstreicht, so entsteht im Herzmuskel ein ischämischer Infarkt. In frischen Infarkten (1. Periode) behalten die Muskelfasern ihre normale Lage und Form, verlieren aber ihre Querstreifung. Die Kerne des Bindegewebes in der Infarktzone sind nicht färbbar. In den benachbarten Stellen des normalen Herzmuskels beginnt schon frühzeitig eine Wucherung des Granulationsgewebes (2. Periode), das in den Infarkt eindringt, ihn resorbiert oder ersetzt. Schließlich wird das neugebildete Granulationsgewebe von einem dichten fibrösen, an Kernen und elastischen Fasern armen Narbengewebe ersetzt (3. Periode). Die Ausdehnung und Topographie des Infarktes bzw. der Narbe hängt von der Größe des verschlossenen Kranzaderastes ab. Beim Verschluß des absteigenden Astes der Kranzarterie findet man gewöhnlich einen Infarkt in der Wand des linken Ventrikels, im Septum ventriculorum und im linken Papillarmuskel. Entsprechende mikroskopische Befunde finden wir auch bei *Hochrein*.

Schließlich seien zum Vergleich auch einige für uns wichtige Angaben von *Büchner* über die Entwicklung der Myokardnarben beim Menschen bei Angina pectoris angeführt. *Büchner* weist darauf hin, daß sogar in den Fällen von sehr schwach ausgesprochenen Angina pectoris-Anfällen, die auf dem Boden von Coronarthrombose entstehen, Nekroseherde im Myokard gefunden werden. Da am häufigsten der Ramus descendens anterior der linken Coronararterie durch Atherosklerose befallen wird, werden meistens Infarkte in der Vorderwand des linken Ventrikels gefunden. Die Herzmuskelnekrosen bevorzugen gewöhnlich die Nachbarschaft der schon vorhandenen Narben alter Infarkte. Die Herzinfarkte entstehen am häufigsten

in den inneren Wandschichten des linken Ventrikels, oft auch in seinen Papillarmuskeln. Für die Altersbestimmung der Nekroseherde des Myokards gibt *Büchner* folgende Einteilung: A. Anfall wenige Stunden vor dem Tode führt zu Nekrose mit Schwund der Muskelkerne und zu capillären Blutungen ohne Leukocyteninfiltration; B. Anfall 1 oder 2 Tage vor dem Tode: Veränderungen wie bei A, jedoch mit mehr oder weniger deutlicher Leukocyteninfiltration des Infarktes, besonders seiner Randgebiete; C. Anfall 1—3 Wochen vor dem Tode: Nekrose mit Schatten und Kerntrümmern der Leukocyten; am Rand mehr oder weniger breite Schicht von organisierendem Gewebe; D. Anfall etwa 2 Monate vor dem Tode: In dem Infarkt jüngeres zellreiches, faserarmes Narbengewebe; E. Anfall $\frac{1}{4}$ Jahr und länger vor dem Tode: Faseriges Bindegewebe mit mehr oder weniger deutlichen elastischen Fasern an Stelle des früheren Infarktes.

Die in den letzten 2 Jahren erschienenen Arbeiten von *Koch* und *Kong Liu Chen*, *Parade*, *Barton* und *Greenwood* und *Sutherland* und *Harris* enthalten nur sehr spärliche Angaben über mikroskopische Veränderungen nach Unterbindung oder Verstopfung von Kranzaderästen.

Material und Untersuchungsmethodik.

Als Material dienten Herzen von 13 erwachsenen Kaninchen (2—3 kg Körpergewicht). Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen nach Unterbindung des R. descendens ant. der linken Kranzarterie getötet. Operation unter aseptischen Vorsichtsmaßregeln. Morphinum-Äther-Chloroformnarkose. Durchschneidung der Weichteile in der Medianlinie des Brustkorbs und der 3., 4. und 5. linken Rippe am Brustbeinansatz. Erweiterung der Wunde und Öffnung des Perikards. Unterbindung des Ramus descendens der linken Kranzarterie mitsamt der Vene möglichst nahe an der Abzweigungsstelle. Das Perikard wurde in einigen Fällen zugenäht, meistens aber offen gelassen. Vernähung der Weichteile. Die Kaninchen vertrugen die Operation ziemlich gut, die Heilung erfolgte ohne Eiterung. In den Versuchen, in welchen die Kaninchen 2, 12 Stunden, sowie 1—5 Tage nach der Operation getötet wurden, erhielten sie täglich im Laufe von 1—5 Tagen vor der Operation den Vitalfarbstoff Trypanblau intravenös injiziert; das Herz war in diesen Fällen bei der Operation scharf blau gefärbt, wodurch das Auffinden des Ramus descendens ziemlich erschwert wurde. In den Versuchen, in welchen die Tiere nach längeren Fristen nach der Operation getötet wurden (8—45 Tage), wurde zunächst die Unterbindung des Ramus descendens anterior ausgeführt und erst später im Laufe von 6—7 Tagen vor der Tötung das Trypanblau injiziert. In allen Versuchen wurden die Tiere stark mit Farbstoff gesättigt; sie erhielten 60—70 ccm 1%iger Trypanblaulösung (*Grübler*) in die Ohrvene im Laufe von 6—7 Tagen. Alle Kaninchen wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion des Farbstoffs mittels Luftembolie getötet. Die Herzen wurden in toto in 20%igem auf physiologischer Kochsalzlösung zubereiteten Formalin fixiert und ihre Höhlen mit gleicher Lösung gefüllt. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Wandstücke dem linken Ventrikel und in einer Reihe von Fällen auch dem Ventrikelseptum, dem rechten Ventrikel und manchmal der linken Vorkammer entnommen.

Makroskopische Befunde nach Unterbindung des vorderen absteigenden Astes der linken Kranzarterie.

Unmittelbar nach Unterbindung erscheint um die Ligatur herum und auch weiter in der Richtung zur Herzspitze eine cyanotische Stelle von etwa 1 cm Durchmesser. Die Dauer der Cyanose konnte nicht bestimmt werden. Aber in einem mißlungenen Versuch, in dem das

Kaninchen 20 Min. nach der Operation starb, konnte bei der Sektion keine Cyanose mehr an der erwähnten Herzstelle gefunden werden.

In den kurzdauernden Versuchen konnte der Nekroseherd durch seine unregelmäßigen Konturen und etwas schärfere dunkelblaue Färbung von der übrigen normalen Oberfläche des Herzens leicht unterschieden werden. Die stärkere Färbung der nekrotischen Teile konnte auch bei den anderen operierten Versuchstieren in späteren Zeiten beobachtet werden.

Die Größe des Herzinfarktes war von Fall zu Fall verschieden: von kleinen Flecken neben der Unterbindungsstelle in der Wand des linken Ventrikels bis zu großen Nekroseherden, die sich weit über einen Teil des linken und manchmal auch über einen ziemlich großen Teil der Oberfläche des rechten Ventrikels ausbreiteten. Manchmal war das Epikard neben der Ligaturstelle und öfters auch die Oberfläche des linken und rechten Ventrikels mit einem dünnen Fibrinhäutchen bedeckt. Etwa vom 8. Tage nach der Operation ab wird an der Herzoberfläche, neben der Unterbindungsstelle, sowie im anliegenden nekrotischen Bezirk eine kleine Vertiefung der Herzwand bemerkbar. In den Versuchen von längerer Dauer wird diese Vertiefung immer größer mit allmählicher Verdünnung der von der Nekrose betroffenen Herzwand. Eine aneurysmatische Ausbuchtung der Herzwandung an der Nekrosen- bzw. Narbenstelle habe ich jedoch nicht beobachtet, was auch den Befunden von *Baumgarten* entspricht¹.

Die oben beschriebenen Herzmuskeländerungen, die nach Unterbindung des Ramus descendens der linken Kranzschlagader entstehen, sind ihrer Natur nach als nekrotische bzw. dystrophische Erscheinungen, Zirkulationsstörungen und reaktive entzündliche bzw. organisatorische Vorgänge aufzufassen.

Die *Nekroseerscheinungen* waren in den einzelnen Versuchen verschieden stark ausgeprägt und traten hauptsächlich in den oberflächlichen Myokardschichten auf (Abb. 1), obgleich in manchen Fällen auch die tieferen Teile des Myokards und des großen Papillarmuskels des linken Ventrikels mitergriffen waren. In einigen Versuchen bildeten sich große nekrotische Herde, die fast die ganze Dicke der Herzwand einnahmen. Stets fanden sich mehr oder weniger ausgedehnte Nekroseherde nicht nur in der Wand des linken Ventrikels, sondern auch im Ventrikelseptum und in der Wand des rechten Ventrikels.

Die nekrotischen Herde lokalisierten sich hauptsächlich an der vorderen Herzwand und verbreiteten sich manchmal von der Unter-

¹ Auf die Wiedergabe der ausführlichen Versuchsberichte mußte wegen Einschränkung des jährlichen Umfanges des Archivs und zugunsten der Aufnahme anderer Arbeiten verzichtet werden. Sie können von dem Leningrader Institut für experimentelle Medizin zur Einsichtnahme eingefordert werden.

bindungsstelle aus fast bis zur Herzspitze. Schon 2 Stunden nach der Arterienunterbindung waren die nekrotischen Teile mikroskopisch deutlich zu erkennen. Sie waren mit Trypanblau schmutzig bläulich gefärbt,

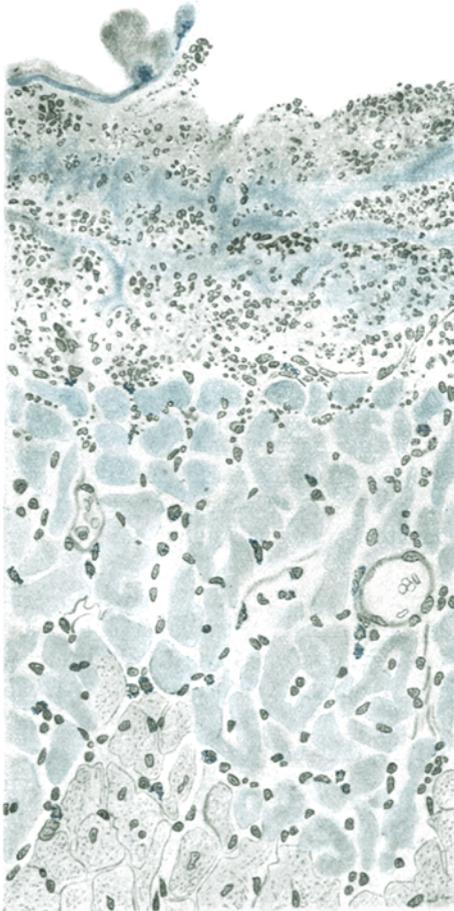


Abb. 1. Kaninchen 3. Getötet 24 Stunden nach der Operation. Wand des rechten Ventrikels: Nekroseherde verschiedener Größe und Farbe. In der Umgebung des Nekroseherdes besonders unter dem Epikard stark ausgeprägte Entzündungserscheinungen.

die Querstreifung der Muskelfasern war in ihnen zum Teil verschwunden. Die Muskelsubstanz erschien in einigen Fasern körnig, in anderen dagegen homogen, hyalinartig. Meist waren in der Umgebung des Hauptherdes noch mehrere kleinere Nekroseherde im sonst normalen Myokard verstreut; gewöhnlich waren sie noch bis zur 3.—4. Woche zu finden. Die diffuse Trypanblaufärbung kann als eine sehr feine Reaktion angesehen werden, um solche Herde auch in frühen Stufen ihrer Entstehung zu erkennen, auch wenn die Kerne noch erhalten sind. Diese zeigen in den nekrotischen Teilen Pyknose und verschwinden schon im Laufe der ersten 12 Stunden nach der Arterienunterbindung.

Die einzelnen Nekroseherde entwickeln sich scheinbar nicht alle gleichzeitig und gleichmäßig. So sieht man z. B. auch am 9. Tage nach der Arterienunterbindung außer den älteren kernlosen nekrotischen Bezirken auch frischere Nekroseherde, in denen noch pyknotische Muskelkerne erhalten sind. Die Querstreifung verschwindet schon im Laufe

der ersten 2 Stunden nach dem Aufhören der Blutversorgung; in vereinzelten Muskelfasern bleibt sie jedoch in undeutlicher Form auch nach 12 Stunden erhalten. Eine vollständige Zerstörung der contractilen Substanz geschieht erst im Laufe der ersten 2 Tage nach der Gefäß-

unterbindung. Am 3. Tage werden die Umrisse der nekrotischen Muskelfasern unregelmäßig, wie zerfressen (Abb. 2), am 5. Tage zerfallen die Fasern in einzelne Teile und ändern ihren Farbenton in einen mehr bläulich-rötlichen (Trypanblau-Carminfärbung). Auch Vakuolenbildung tritt in den nekrotischen Muskelfasern zuweilen auf. Die im Herzmuskel auch in den von Nekroseherden entfernt liegenden Teilen vereinzelt zu beobachtenden nekrotischen homogenen Fasern entstehen wahrscheinlich nicht durch die Gefäßunterbindung; denn ebensolche Muskelfasern kommen auch sonst im ganz normalen Myokard bei mit Trypanblau vital gefärbten Kaninchen vor (*Ichteimann*).

Die im Myokard nach der Gefäßunterbindung entstehenden *Kreislaufstörungen* äußern sich hauptsächlich in Gefäßerweiterung, Ödem und Blutung, die schon in den ersten Stunden nach der Operation deutlich ausgeprägt sind. In vielen erweiterten Blutgefäßen der Nekroseherde ist der Endothelbelag geschwunden. Vom 3. Tage an läßt das Ödem allmählich nach und ist nach 14 Tagen nicht mehr zu beobachten. Die Erythrocyten bleiben in den Blutungsherden noch 3 bis 4 Tage erhalten; dann zerfallen sie allmählich. Als erstes Zeichen des Zerfalls ist das Auftreten von diffus mit Trypanblau gefärbten roten Blutkörperchen anzusehen. In den späteren Stadien sieht man Reste dieser Blutungen in Form zahlreicher Hämosiderinkörnchen, die in Makrophagen eingeschlossen sind.

Die *entzündlichen Erscheinungen* äußern sich in den ersten Stunden nach der Operation durch Gefäßerweiterung, Ödem und Mengenzunahme von Zellen im Myokardstroma. Diese sind kleine lymphocytäre, sowie monocytäre oder „monocytoide“ Formen und treten überall im interstitiellen Myokardgewebe in größerer Menge auf, ohne jedoch herdförmige Anhäufungen zu bilden.

Die polymorphkernigen pseudoeosinophilen Leukocyten erscheinen in größerer Menge in der Umgebung von Nekroseherden erst 12 Stunden

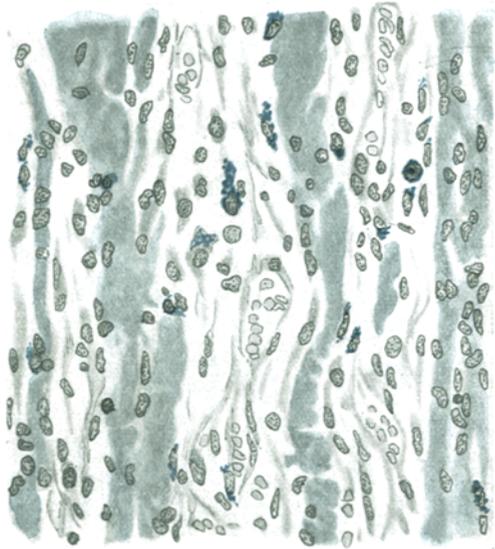


Abb. 2. Kaninchen 5. Getötet 3 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels: nekrotische Muskelfasern mit unregelmäßigen, zerfressen aussehenden Konturen: zwischen ihnen und besonders um sie herum einzelne Zellenanhäufungen, die aus Histiocyten, monocytären Elementen und Fibroblasten bestehen.

nach der Operation. Sie bilden große Anhäufungen besonders im Epikard, entsprechend den Nekroseherden (Abb. 1) und an der Peripherie der letzteren, und zwar besonders derjenigen, die mehr oberflächlich unter dem Epikard gelegen sind. Die tiefer im Myokard und in Nähe des Endokards gelegenen Nekrosen zeigen nur geringe Leukocyten in ihrer Umgebung. Viele ausgewanderte Leukocyten und sogar solche, die im Lumen der



Abb. 3. Kaninchen 8. Getötet 9 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels: vital gespeicherte Histiocyten-makrophagen und Fibroblasten mit Bindegewebsfasern an der Stelle der Nekroseorganisation.

erweiterten Gefäße liegen, enthalten deutlich feine blaue Körner im Protoplasma. Dies ist wohl als Zeichen einer Schädigung der Leukocyten anzusehen; denn wir sehen tatsächlich schon am 2. Tage deutliche degenerative Veränderungen an den Kernen. Am Ende des ersten Tages erreicht die Menge der polymorphkernigen Leukocyten am Entzündungsherd ihren höchsten Grad; dann nimmt ihre Zahl allmählich ab. Die kleineren einkernigen polyblastischen Formen, die wahrscheinlich von den oben erwähnten monocytären bzw. lymphocytären Wanderzellen abstammen und größtenteils hämatogener Herkunft sind, erscheinen im Entzündungsherd schon in den ersten Tagen nach der Operation, werden aber erst am 3. Tage besonders zahlreich. Dann werden sie wieder geringer und gegen den 14. Tag sind sie nur vereinzelt vertreten. Der größte Teil dieser Zellen wandelt sich augenscheinlich durch Protoplasma-

entwicklung in größere phagozytierende Zellformen (Makrophagen) um; denn man sieht alle möglichen Übergangsformen. Während dieser Umwandlung wird auch die Menge der gespeicherten Trypanblaukörner größer.

Die vital gespeicherten Histiocyten des Myokardstromas werden schon in den ersten Stunden nach der Operation umfangreicher und zeigen viele große Farbstoffkörner; ihre Menge in der Umgebung der nekrotischen Herzmuskelteile nimmt ständig zu. Schon nach 1 Tage wandelt sich ein Teil von ihnen in große rundliche bzw. polygonale Makrophagen um, die mit Farbstoffkörnern angefüllt sind. Im weiteren Verlauf bilden sie große Anhäufungen in der Umgebung des Nekroseherdes (Abb. 3). Auch die in einiger Entfernung von letzterem im normalen Myokard

entlang den Gefäßen gelegenen Histiocyten zeigen teilweise die gleichen Veränderungen und nehmen an Menge zu, indem sie zahlreiche Häufchen und Zellstränge bilden. Gegen den 5. Tag erscheinen die vitalgespeicherten Makrophagen auch im Inneren der nekrotischen Bezirke und sammeln sich in großer Menge zwischen den Resten der zerfallenden Muskelfasern.

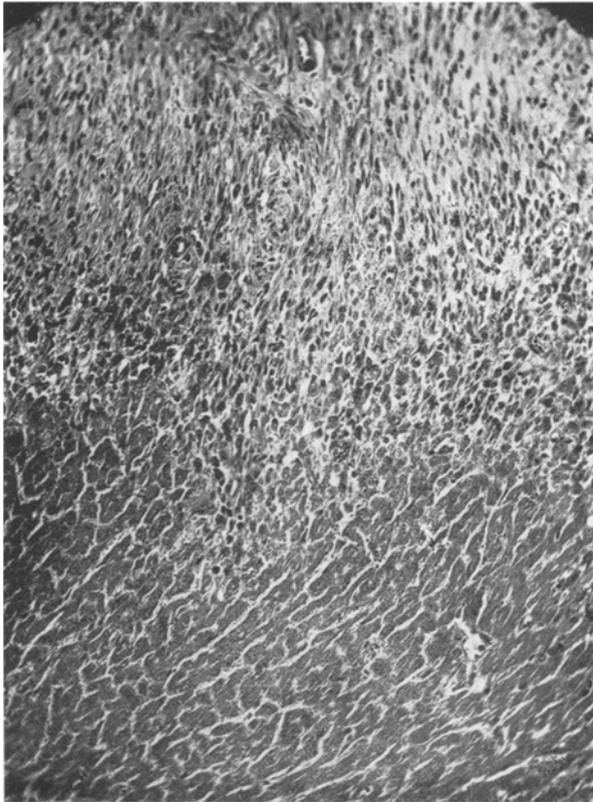


Abb. 4. Kaninchen 8. Getötet 9 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels: das in den Nekroseherd eindringende Granulationsgewebe mit vielen Histiocytenmakrophagen.

Viele liegen dabei den nekrotischen Fasern direkt an und zerstören sie durch Phagocytose. Bemerkenswert ist, daß solche Makrophagen nur relativ geringe blasse Trypanblaukörnchen enthalten, während die mehr entfernt von den zerfallenden Muskelfasern liegenden Makrophagen sich durch besonders starke Speicherung des Vitalfarbstoffes auszeichnen. Augenscheinlich beruht dieser Unterschied darin, daß die sich in nächster Umgebung der zerfallenden Muskelfasern anhäufenden Makrophagen mit den Zerfallsstoffen einigermaßen „blockiert“ sind und infolgedessen nur eine geringe Speicherungsfähigkeit dem Vitalfarbstoff gegenüber

zeigen. In diesen Entzündungsstadien ist es unmöglich, die von den Histiocyten des Myokardstromas gebildeten Makrophagen von denen zu unterscheiden, die aus den kleinen amoeboiden Polyblasten entstehen.

Mehrkernige Makrophagen werden hauptsächlich in der Umgebung der Unterbindung beobachtet; in den Nekroseherden sind sie weniger

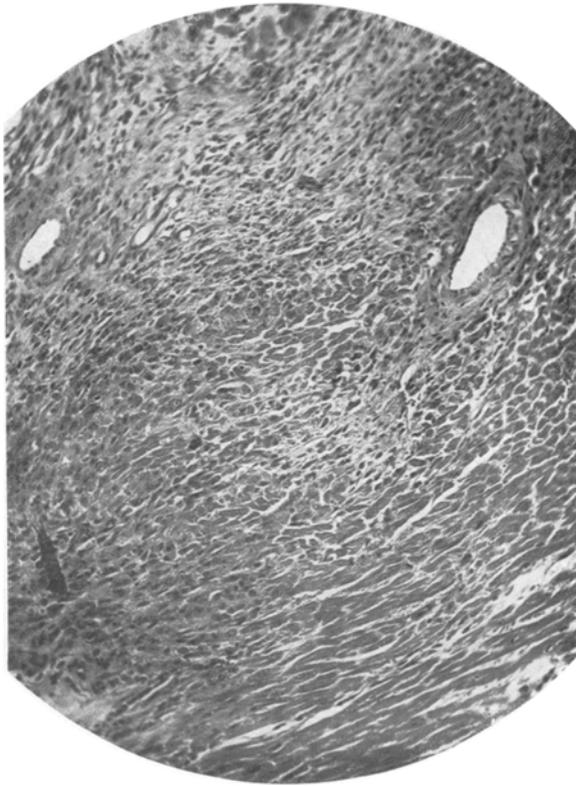


Abb. 5. Kaninchen 8. Getötet 9 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels. Die Organisation der Nekroseherde durch Einwachsen neugebildeten Bindegewebes aus den lockeren perivaskulären Septen.

und kleiner. Sie speichern den Vitalfarbstoff so gut wie gar nicht. Die stärksten Anhäufungen von Makrophagen bzw. Histiocyten um die Nekrosen liegen stets nach dem Epikard zu, obgleich auch die Gesamtmenge sogar in entfernteren Herzmuskelteilen vergrößert ist. Zahlreicher sind sie auch im Endokard, besonders am Papillarmuskel. Die Farbstoffkörner der Histiocyten, die im normalen Myokard liegen, sind stets blasser als die Körner der Zellen, die sich in Nähe der Nekrosen anhäufen.

Schon am 3. Tage beginnt die Wucherung der Fibroblasten in der Umgebung der nekrotischen Herde; bald darauf erscheinen hier auch

feine Bindegewebsfasern. Am stärksten ist die Wucherung stets von der Seite des Epikards her, sowie im Epikard selbst. Viele von den jungen wuchernden Fibroblasten enthalten im Protoplasma sehr feine blasse längliche Trypanblaukörnchen, die vorwiegend an den Kernpolen liegen. In den späteren Entzündungsstadien büßen diese Zellen die Speichermöglichkeit wieder ein, was wohl mit der allmählichen Stärkeabnahme des Gewebestoffwechsels verbunden ist.

In den nächsten Tagen wird die Menge der wuchernden Fibroblasten immer größer, besonders in den Herden, die schon eine Zerklüftung der



Abb. 6. Kaninchen 12. Getötet 38 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels. Breiter Defekt der Muskelwand (nicht weit von der Herzspitze), der von fibrösem Gewebe und Fettgewebe ersetzt ist.

nekrotischen Muskelfasern zeigen. Gegen den 9. Tage dringen die gewucherten Fibroblasten in die nekrotischen Teile ein (Abb. 4), wobei auch die benachbarten Zwischenschichten des Myokardstromas längs der Gefäße eine starke Wucherung dieser Zellen zeigen (Abb. 5). Zwischen den Fibroblastenzügen liegen Anhäufungen von vitalgespeicherten Histiocyten bzw. Makrophagen, deren Menge in den nächstfolgenden Stadien allmählich abnimmt. Viele von diesen Zellen enthalten Körner und Schollen bräunlichen, bzw. gelblichen Pigments, die augenscheinlich Reste des Hämoglobins der zerstörten Erythrocyten darstellen.

Nach 2 Wochen erreicht die Bindegewebswucherung einen hohen Grad; auch die perivaskulären Myokardschichten in der Umgebung der Nekroseherde sind von solchen Wucherungen eingenommen. In noch späteren Stadien (2—3 Wochen) vermindert sich die Menge der

Fibroblasten; es bilden sich gröbere Bindegewebsfasern, die nekrotischen Muskelreste verschwinden. Nach 1—1½ Monaten sind die nekrotischen Herde vom Narbengewebe vollständig ersetzt. Narbenzüge verbreiten sich auch zwischen den einzelnen Muskelgruppen in den anliegenden Teilen des Herzmuskels.

Zwischen den Bindegewebszügen entwickelt sich Fettgewebe, das am Ende des 1. Monats und später in großer Menge vorhanden ist und

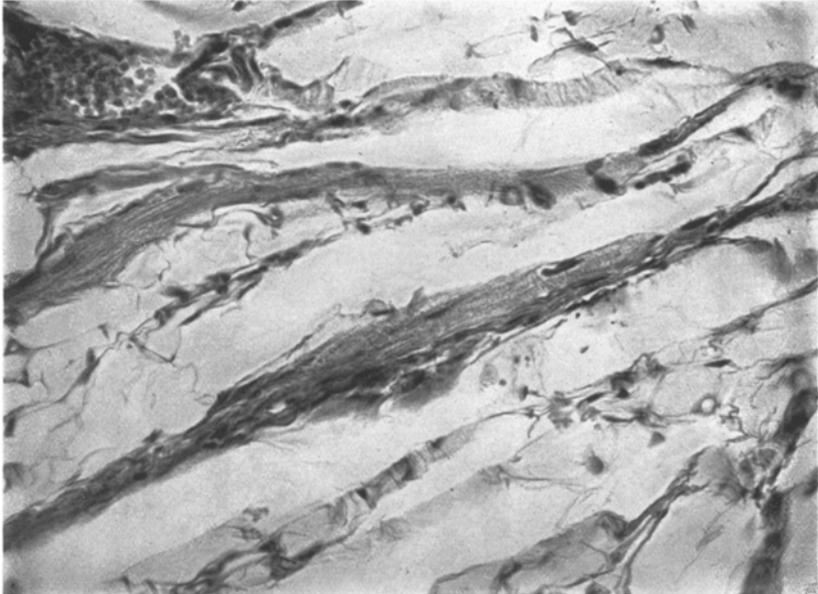


Abb. 7. Kaninchen 13. Getötet 45 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels. Atrophische Muskelfasern an den Stellen der Wucherung des Fettgewebes.

ganze Bezirke von Narbengewebe durchsetzt (Abb. 6.) Die Wucherung des Fettgewebes ist an der Epikardseite besonders stark ausgeprägt. Von hier aus verbreitet es sich in die Tiefe des Myokards; die von solchen Wucherungen umgebenen Gruppen von Muskelfasern werden dabei atrophisch (Abb. 7).

Die vitalgespeicherten Histiocyten bleiben im Narbengewebe sowie im gewucherten Fettgewebe nur in kleiner Menge liegen, sie nehmen eine längliche ausgestreckte Form an und enthalten öfters Körner von bräunlichem, bzw. gelblichem Pigment.

In den Fällen, in denen die Wand des linken Ventrikels an den der Ventrikelspitze anliegenden Teilen nekrotisch war, wird diese in den späteren Stadien durch narbiges Bindegewebe und Fettgewebe fast vollständig ersetzt (Abb. 6); die Herzwand ist dann stark verschmälert. In späteren Entzündungsstadien, etwa von der 2. Woche an, treten in der

Nähe der Nekroseherde Plasmazellen auf, die sowohl vereinzelt als auch in Form kleiner Anhäufungen besonders im Epikard verstreut sind und Degenerationserscheinungen zeigen. Dann nehmen sie allmählich an Menge ab und sind im Narbengewebe nur vereinzelt zu finden.

Von einigen Besonderheiten der entzündlichen Erscheinungen sei noch das Auftreten von sog. „myocytären“ Zellen („Myocyten“) (Anitschkow) erwähnt, die dank der eigenartigen Struktur ihrer Kerne deutlich hervortreten. Sie erscheinen schon am ersten Tage nach der Gefäßunterbindung im Myokardstroma und liegen vereinzelt in den Anhäufungen von Histiocyten in einiger Entfernung vom Nekroseherde. Auch in den darauf

folgenden Entzündungsstadien treten sie in wechselnder Menge unter den Histiocyten bzw. Makrophagen auf, liegen jedoch niemals den nekrotischen Muskelfasern an. Am 2. Tage nehmen sie an Menge zu und bilden stellenweise größere aus 6—10 typischen Zellen bestehende Gruppen. In späteren Stadien werden sie weniger. In manchen Versuchen jedoch erscheinen sie wieder in beträchtlicher Menge im Granulationsgewebe und bilden an manchen Stellen ganze Anhäufungen (Abb. 8). Viele enthalten kleine



Abb. 8. Kaninchen 9. Getötet 14 Tage nach der Operation. Wand des linken Ventrikels. Anhäufungen von „Myocyten“ in einiger Entfernung von den Nekrosestellen.

Trypanblaukörner im Protoplasma; allgemein ist jedoch die Speicherung des Vitalfarbstoffs schwächer ausgeprägt als bei den Histiocyten. In den normalen Herzmuskelteilen treten die „Myocyten“ regelmäßig vereinzelt auf. In den späteren Narbenstadien sind sie ebenfalls im Bindegewebe, freilich nur in spärlicher Menge, anzutreffen.

An dem von mir untersuchten Material konnte ich nicht den Eindruck bekommen, daß die „myocytären“ Zellen von den zerfallenden Muskelfasern herkommen. Sie sind nämlich in den Nekroseherden selbst nicht vorhanden und treten nur an der Peripherie derselben auf, und zwar in den Anhäufungen von Histiocyten bzw. Makrophagen. Auch konnte ich keine sicheren morphologischen Merkmale feststellen, die auf eine Absonderung und ein Freiwerden von Muskelkernen beim Zerfall von Muskelfasern hindeuten. Andererseits spricht das stetige Vorkommen der „Myocyten“ in den Anhäufungen von histiocytären Zellen, sowie die Speicherung des Vitalfarbstoffs in vielen Zellen mit typischen Myocytenkernen eher zugunsten der Annahme, daß die „Myocyten“ zu den histiocytären Zellformen gehören. Die eigenartige Kernstruktur dieser Zellen

ist möglicherweise mit einigen Entwicklungsstufen der Histiocyten, vielleicht mit der Vermehrung derselben durch Amitose verbunden. Man sieht nämlich öfters in den „Myocyten“ typische Doppelkerne und Kernabschnürungen, wie sie auch schon *Anitschkow* beschrieben und abgebildet hat.

Regenerationsvorgänge der Muskelfasern in der Umgebung der Nekrosen konnten nicht festgestellt werden, was auch mit den Angaben der früheren Untersucher übereinstimmt. Freilich kommt es schon ziemlich frühzeitig (z. B. am 9. Tage) zu einer Hypertrophie der Muskelfasern in den angrenzenden Herzmuskelteilen. Oft sieht man in solchen Fasern doppelte Muskelkerne. Echte Muskelknoten sind niemals nachzuweisen. Die hypertrophischen Muskelfasern treten auch in den späteren Narbenstadien in den anliegenden Myokardbezirken auf und zeichnen sich oft durch ihren diffusen rötlich-bläulichen Farbenton aus (bei Nachfärbung der Trypanblaupräparate mit Alauncarmin).

Zum Schlusse möchte ich noch einige von mir erhaltene Ergebnisse eingehender besprechen, die meines Erachtens ein größeres Interesse beanspruchen.

Es sei hier vor allem auf die Verteilung der Nekroseherde in den Herzwandungen hingewiesen, die nach Unterbindung des Ramus descendens der linken Coronararterie entstehen. Die systematische Untersuchung des Materials an Stufenserien ergibt, daß die nekrotischen Herde dabei nicht nur in der Wand des linken Ventrikels, dem Ventrikelseptum und dem großen Papillarmuskel der linken Kammer, sondern regelmäßig auch in der Vorderwand des rechten Ventrikels beobachtet werden. Dieser Umstand spricht dafür, daß die Ernährung auch dieser Myokardpartien durch die linke Coronararterie geschieht, was bis jetzt nicht genügend berücksichtigt wurde.

In den wenigen oben angeführten experimentell-morphologischen Arbeiten, die an Hunden ausgeführt wurden, wird diese Tatsache gar nicht erwähnt, was dadurch zu erklären ist, daß entweder die Wand der rechten Ventrikel von den betreffenden Untersuchern mikroskopisch nicht untersucht wurde, oder die Ernährungsverhältnisse des Myokards beim Kaninchen etwas andere als beim Hunde sind. Außerdem sind die kleineren Nekroseherde besonders in ihrem Anfangsstadium bei der gewöhnlichen Schnittfärbung manchmal schwer zu erkennen. In dieser Beziehung kann die Vitalfärbung mit Trypanblau sehr gute Dienste leisten.

Die Verschiedenheit in der Größe und Menge der von mir in den einzelnen Versuchen erzeugten Nekroseherde läßt sich wohl am einfachsten dadurch erklären, daß die Unterbindung des Ramus descendens bald in der Nähe seiner Abgangsstelle, bald mehr distal ausgeführt wurde. Es fällt schwer, am schlagenden Herzen in jedem Falle die Unterbindung an der gleichen Stelle anzulegen. Bemerkenswert ist weiter, daß nicht alle durch Gefäßunterbindung hervorgerufenen Nekrosen bei gleichen Fällen sich im gleichen Entwicklungsstadium befanden. Es ist anzunehmen, daß einige von ihnen sich rasch entwickelten, andere langsam.

Diese Verschiedenheiten hängen wohl von den ungleichen Ernährungsverhältnissen der einzelnen durch Gefäßunterbindung geschädigten Muskelgruppen ab. In dieser Beziehung sollte man sowohl die Anastomosenverteilung als auch die Möglichkeit einer teilweisen Ernährung durch die *v. Thebesii* in Betracht ziehen. Schließlich wäre auch der reichliche Lymphzufluß in die geschädigten Teile von der Peripherie aus (Erweiterung der Lymphbahnen, Ödem) zu berücksichtigen. Die Bedeutung dieses Umstandes für den Zufluß verschiedener Substanzen in die von der Blutzirkulation abgesperrten Herzmuskelteile wird dadurch veranschaulicht, daß diese mit den vital injizierten Farbstoffen sehr stark imbibiert werden.

Durch die ungleichen Ernährungsverhältnisse erklärt sich auch, daß gewöhnlich im Myokard nach Gefäßunterbindung neben einem größeren Nekroseherd noch mehrere kleinere gebildet werden. Die Ernährung der innersten subendokardialen Myokardschicht geschieht wahrscheinlich auf einem etwas anderen Wege als die des übrigen Myokards; denn die subendokardiale Schicht bleibt auch bei tiefen die ganze Dicke der Herz wand einnehmenden Infarkten oft verschont. Möglicherweise nehmen an der Ernährung dieser Myokardschichten diejenigen Lymphströmungen Anteil, die sich direkt von der Herzhöhle im Endokard bilden.

Die weiteren Veränderungen der nekrotischen Herzmuskelbezirke bestehen in Resorptions- und Organisationsvorgängen, die durch eine akute entzündliche Reaktion eingeleitet werden. Hierbei spielen die polymorphkernigen Leukocyten eine verhältnismäßig geringe Rolle. Die Behauptung von *Karsner* und *Dwyer*, daß gerade diese Zellen eine wichtige Bedeutung im Resorptionsvorgange haben, ist nicht zutreffend. Die polymorphkernigen Leukocyten erscheinen in der Umgebung der nekrotischen Partien in relativ geringer Menge und verschwinden recht bald wieder. Die eigentliche Resorption der nekrotischen Muskelreste vollzieht sich aber durch Makrophagen, die sich in großer Menge am Nekrosenherde anhäufen; deren Bedeutung haben die amerikanischen Forscher sicher unterschätzt.

In der Frage nach der Herkunft dieser Zellen muß ich die beiden Entstehungsarten zulassen, die auch im Schrifttum angenommen werden. Erstens sieht man ganz deutlich eine Umwandlung der Histiocyten des Myokardstromas in Makrophagen durch Quellung und Abrundung; zweitens ist es nicht schwer, alle möglichen Übergangsformen zwischen den kleinen hämatogenen einkernigen Wanderzellen und den Makrophagen zu finden. Ob diese runden monocytären Zellen zum Teil auch von den Lymphocyten abstammen, konnte ich mit Sicherheit nicht entscheiden.

Die wichtige Bedeutung der histiocytären Zellformen bei der Resorption der nekrotischen Muskelfasern geht auch aus der Tatsache

hervor, daß die Menge dieser Zellen um so größer ist, je ausgedehnter die Zerfallserscheinungen im Herzmuskel sind.

Bei den Resorptions- und Organisationsvorgängen im Myokard ist die Beteiligung des Epikards und der perivascularären Zwischenschichten der Herzwand von besonderer Wichtigkeit. Gerade hier geschieht die stärkste Anhäufung von histiocytären bzw. polyblastischen Zellformen, die in die Nekroseherde eindringen. Auch von hier geht die Wucherung des jungen Bindegewebes aus, das die Nekroseherde organisiert. Im Gegensatz hierzu verhält sich das Endokard mehr passiv. So werden die in Nähe des Epikards gelegenen Nekroseherde stets früher resorbiert und durch Narbengewebe ersetzt als die tiefer unweit vom Endokard liegenden. Stellenweise umgibt das Narbengewebe einzelne Gruppen von hypertrophischen Muskelfasern, die gewöhnlich um die Lichtungen der Blutgefäße liegen. Scheinbar sind diese Muskelfasern dank ihrer Lage an den Gefäßen von der Nekrose verschont geblieben.

Schließlich sei noch auf die reichliche Entwicklung des Fettgewebes in den älteren Myokardnarben hingewiesen, das vom Epikard aus in das Myokard einwächst. Der infolge der Nekrose entstandene Myokarddefekt wird schließlich zum größten Teil durch Fettgewebe ausgefüllt, wodurch die Festigkeit der Herzwand scheinbar in genügender Weise gesichert wird; denn es entsteht keine Ausbuchtung der Herzwand an dieser Stelle.

Zusammenfassung.

1. Nach der Unterbindung des vorderen absteigenden Astes der linken Kranzarterie beim Kaninchen entstehen außer den schon im Schrifttum (bei Hunden) beschriebenen Nekroseherden in der Wand des linken Ventrikels, im Ventrikelseptum und im linken Papillarmuskel, auch Nekroseherde in der Wand des rechten Ventrikels; dies weist darauf hin, daß die Wand des letzteren teilweise durch jenen Ast der linken Coronararterie versorgt wird und daß die Anastomosen zwischen den Ästen der rechten und linken Coronararterien beim Kaninchen ungenügend sind.

2. Nach der Unterbindung des vorderen absteigenden Astes der linken Coronararterie, entstehen gewöhnlich im Myokard der erwähnten Herzteile mehrere Nekroseherde (oft ein großer und mehrere kleine); sie entwickeln sich nicht alle gleichzeitig: einige Myokardpartien werden sehr schnell nekrotisch, andere machen verschiedene Stadien der Nekrobiose durch. Die Hauptstelle der Entwicklung von Nekrosen entspricht den oberflächlicheren subepikardialen Myokardpartien.

3. Bei ausgedehnter Nekrose, die die ganze Wand des linken Ventrikels einnimmt, bleibt gewöhnlich eine dünne, dem Endokard dicht anliegende Myokardschicht vollkommen erhalten, was wahrscheinlich von der Ernährung dieser Schicht durch die Lymphgefäße des Endokards bzw.

durch die unmittelbar aus der Herzhöhle stammende Transsudatlymphe abhängt.

4. Es befinden sich die einzelnen Myokardstellen nach Verschlusß des sie versorgenden Blutgefäßes unter verschiedenen Ernährungsbedingungen, was wahrscheinlich von der Verteilung kollateraler Blutbahnen, bzw. des Lymphzuflusses aus den benachbarten Teilen abhängig ist. Die Vitalfärbung mit Trypanblau stellt eine sehr empfindliche Methode zum Nachweis von frühen Stadien der Schädigung von Muskelfasern dar.

5. Bei den reaktiven Veränderungen und bei der Resorption spielen die polymorphkernigen Leukoocyten eine verhältnismäßig unbedeutende Rolle.

6. Die aktivsten Zellformen bei der Resorption der nekrotischen Muskelfasern sind die vitalgespeicherten Histiocyten (Polyblasten-Makrophagen). Die Mengenzunahme der letzteren geschieht zum Teil durch Umwandlung der monocytären Zellen in Polyblasten, zum Teil durch Wucherung der im Myokardstroma, im Epikard, sowie im perivascularären Bindegewebe schon früher vorhandenen Histiocyten.

7. Die Histiocyten des Herzmuskels reagieren bei der Nekrose der Muskelfasern im allgemeinen wie gleiche Zellen bei der Entzündung anderer Organe. Je ausgedehnter die Nekroseherde im Myokard sind, desto zahlreicher sind auch die in ihrer Umgebung angehäuften Histiocyten bzw. Makrophagen.

8. In frühen Entzündungsstufen geschieht eine Abrundung und Schwellung der Histiocyten mit Umwandlung der letzteren in Makrophagen. Diese Zellformen umfassen die einzelnen nekrotischen Muskelfasern, dringen in die Nekroseherde und entfalten eine lebhaft phagocytäre Tätigkeit. In späteren Stadien degeneriert ein Teil der Histiocyten bzw. Makrophagen, andere aber nehmen eine längliche (ruhende) Form an, zeigen eine geringere Speichercapazität dem Vitalfarbstoff gegenüber und bleiben im Narbengewebe in spärlicher Menge liegen.

9. Die im Granulationsgewebe in verschiedener Menge auftretenden sog. „Myocyten“ konnten in meinen Versuchen nicht als Zellen myogener Herkunft aufgefaßt werden; sie gehören wahrscheinlich zu den histiocytären Zellformen und stellen ein bestimmtes Entwicklungsstadium der Histiocyten dar, das vielleicht mit der Vermehrung dieser Zellen durch Amitose verbunden ist.

10. Die Organisation der Nekroseherde geschieht durch Wucherung von Bindegewebsstreifen und Zügen, die aus dem Epikard und perivascularären Gewebe in die nekrotischen Teile eindringen.

11. Im Stadium der Narbenbildung kommt es zu einer Wucherung von Fettgewebe aus dem Epikard, das auch in die Tiefe des Myokards eindringt und einen Teil der Muskelfasern zur Atrophie bringt.

12. In der Umgebung des Nekrose- bzw. Narbenherdes kann keine Regeneration des Muskelgewebes beobachtet werden; nur treten hier ziemlich stark hypertrophische Muskelfasern auf.

13. Dem Epikard sowie den perivascularären Bindegewebssepten des Myokards kommt bei der Resorption und Organisation der Nekroseherde eine große Bedeutung zu. Hier finden sich nämlich schon in der Norm die größten Anhäufungen von Mesenchymzellen, die an erwähnten Prozessen teilnehmen. Je näher die Nekroseherde zum Epikard liegen, desto stärker ist die entzündliche Reaktion in ihrer Umgebung und desto schneller geschieht deren Resorption bzw. Organisation. Im Gegensatz hierzu reagiert die Endokardschicht bedeutend schwächer.

Schrifttum.

Anitschkow, N.: Beitr. path. Anat. **55**, 373 (1913). — *Barton and Greenwood*: Arch. of Path. **16**, 15 (1933). — *Baumgarten*: Amer. J. Physiol. **11**, 243 (1899). — *Büchner*: Beitr. path. Anat. **89**, 644 (1932). — *Condorelli*: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Dresden: Theodor Steinkopff 1932. — *Conheim u. v. Schultheß-Rechberg*: Virchows Arch. **85**, 503 (1881). — *Hochrein*: Der Coronarkreislauf. Berlin: Julius Springer 1932. — *Ichteimann*: Z. Zellforsch. **18**, 191 (1933). — *Karsner and Dwyer*: J. med. Res. **34**, 1 (1916). — *Koch u. Kong Lin Chen*: Beitr. path. Anat. **90**, 21 (1932). — *Kolster*: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **4**, 1 (1893). — *Maximow*: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. v. *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, S. 232. 1927. — *Parade*: Arch. f. exper. Path. **163**, 243 (1932). — *Porter*: J. of exper. Med. **1**, 46 (1896). — *Sutherland and Harris*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1430 (1933).

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg-Hamburg [Leiter: Prof. Dr. F. Wohlwill].)

Über Panmyelose.

Von

Dr. Guilherme de Oliveira.

Assistent der medizinischen Fakultät in Coimbra, Portugal.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Oktober 1933.)

In der Pathologie des Blutes herrscht eine große Unsicherheit auf allen Gebieten: pathogenetisch, ätiologisch, therapeutisch und nosologisch. Die klinischen und pathologisch-anatomischen Formen sind nicht genau abgegrenzt. Man ist heute nicht imstande, eine genaue Grenze zwischen den verschiedenen bekannten Krankheitsbildern festzustellen. Die Bilder, die am Anfang der hämatologischen Kenntnisse eine feste klinische und pathologisch-anatomische Individualität zu haben schienen, haben im Laufe der Zeit dank zahlreicher Beobachtungen ungewisse Formen angenommen. Diese Tatsache darf uns nicht in Erstaunen setzen, da die augenblickliche Kenntnis von der Natur und den Funktionen des komplizierten hämatopoetischen Systems ihren Höhepunkt noch nicht erreicht hat. Die Autoren richten sich in ihren Überlegungen nach den nachweisbaren Formen der pathologischen Bilder und versuchen, aus ihnen Schlüsse über ihre Entstehung zu ziehen. Da jedoch diese Formen manchmal ineinander übergehen, ist es nicht möglich, ihre Entstehung zu definieren. Deshalb bleibt unsere Kenntnis über die Natur der hämatologischen Veränderungen fast immer nur Vermutung. Im Augenblick, wo man glaubt die Lösung verschiedener Probleme gefunden zu haben, erscheinen so ungewöhnliche klinische und anatomische Formen, daß alle Feststellungen, die angesichts der Regelmäßigkeit der Erscheinungen als sicher angenommen wurden, nicht mehr als richtig zu achten sind. Als *Virchow* die Leukämie entdeckte, waren die Kenntnisse über die Pathogenese dieser Krankheit sehr unklar, und es war noch schwer, eine banale Leukocytose von einer Leukämie zu unterscheiden. Schließlich einigten sich die Meinungen dahin, daß man die Leukämie als Ausdruck einer ständigen und andauernden Zunahme der weißen Elemente ansah, während bei der Leukocytose diese Zunahme als zeitweise und mit der Ursache vorübergehend zu betrachten sei. Später, als durch die Färbungsmethode *Ehrlichs* die Morphologie des Blutes bekannter wurde, erkannte man, daß die Hauptcharakteristik der Blutveränderungen bei der Leukämie anstatt in der Zunahme der weißen Zellen, in den ausgesprochen qualitativen Veränderungen derselben liegt. Man stellte fest, daß die bei der

Leukämie auftretenden Zellen normalerweise nicht im Blute zu finden sind, sondern daß sie unreife Formen sind, die aus den übermäßig tätig gewordenen hämatopoetischen Organen entstehen. Ferner war der Prozentsatz der weißen Elemente verändert. So konnte man nach vielen Beobachtungen chronische und akute Leukocytose von der Leukämie unterscheiden und sogar als leukämische Veränderungen allein das Auftreten von jungen Zellen im Blute betrachten, obwohl hierbei die üblichen leukämischen Organbefunde und Zunahme der weißen Elemente im Blute nicht vorhanden waren. Später brachte *Vaquez* die Darstellung seiner Polyglobulie mit einer eigenen Symptomatologie, die in vollkommenem Gegensatz zur Leukämie stand. Auf diese Art wurden zwei klinische Bilder festgestellt, die nach ihrer Pathogenese, Morphologie und Symptomatologie ganz unabhängig zu sein schienen. Einerseits eine regellose Wucherung der weißen Elemente, andererseits eine solche der roten Elemente und die Überschwemmung des Blutes durch die entsprechenden Formen. Damals dachte man vielleicht nicht, daß in einigen Jahren vollkommen andere Auffassungen entstehen würden. Sicher hätte niemand an die pathologische Theorie der Trias von *Zyplin* gedacht, mit deren Hilfe der Autor die Hämatologie auf ein einziges Erkrankungsbild — die Pseudoleukämie *Cohnheims* — zurückführen will. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß neben den klassischen Fällen, die die Aufstellung scharfbegrenzter Krankheitsbilder zu rechtfertigen schienen, eine nicht ganz kleine Zahl proteusartig verschiedener Formen vorkommt, die eine Einordnung in das System nicht zulassen. Nicht selten beobachtet man heute Fälle von Leukämie, die in einer bestimmten Phase ihres Verlaufes ausgesprochene Veränderungen des erythropoetischen Systems aufweisen. Andererseits beobachtet man umgekehrt einen Übergang von Polyglobulie in Leukämie, manchmal auch eine Kombination dieser beiden Formen. Ferner entsteht in einigen seltenen Fällen eine *Anaemia perniciosa*. Angesichts dieser so atypischen Fälle, die man als Ausnahmen im Verlauf der bekannten Krankheiten betrachten könnte, wenn sie nicht so häufig zu beobachten wären, ist zu erwarten, daß die Hämatologie bezüglich der Nosologie und der Pathogenese ihr Gesicht verändern wird. Die beiden Bluterkrankungen Erythrämie und Leukämie bieten in dieser Beziehung große Schwierigkeiten. Die Forscher sind sich nicht darüber einig geworden, ob sie beide als unabhängige Krankheiten betrachten sollen, oder als solche, die untereinander verwandt sind oder sogar als Formen einer und derselben Grundkrankheit, die sich im Knochenmark abspielt. Zum Schluß kommt noch in Frage, ob diese Krankheiten nicht vielmehr verschiedene Grade der Sensibilität des gesamten hämatopoetischen Systems gegenüber gewissen pathogenischen Faktoren darstellen, so daß einerseits je nach der Resistenz oder der Sensibilität der Organe dieses Systems und andererseits dem mehr oder weniger brutalen Angriff sich die eine oder andere

oder beide zusammen entwickeln oder ein Übergang von einer in die andere stattfindet. Fälle von Erythrämie, in denen man eine Vermehrung der Leukocyten beobachtete, sind heute alltäglich und vielfach in der Literatur beschrieben. Unter diesen Fällen jedoch bestehen verschiedene Formen. Es gibt Fälle, in denen die Zahl der Leukocyten tatsächlich zugenommen hat, in denen sich jedoch keine Linksverschiebung feststellen ließ. Diese Fälle sind am häufigsten und wurden von *Vaquez* und später von *Schneider*, *Rencký*, *Cautley* und anderen beschrieben.

Schneider konnte in einem Fall nur 1% Myelocyten unter 154 000 Leukocyten finden. Außer diesen Fällen, die kein großes Interesse verdienen, wurden andere beschrieben, in denen in einem mehr oder weniger großen Zeitraum ein Übergang von Erythrämie in Leukämie stattfand, so daß die letztere das klinische Bild beherrschte. Von diesen Fällen wurde bei einigen die klinische Diagnose durch die Sektion bestätigt (*Jung*, *Hirschfeld*, *Hörstrup*), während die Diagnose der übrigen sich nur auf klinische Beobachtungen stützt (*Blumenthal*, *Winter*, *E. Meyer*). Diesen Fällen, in denen die Erythrämie durch die Leukämie vollkommen zurückgedrängt wird oder im klinischen Bild mindestens an zweite Stelle rückt, müssen andere hinzugefügt werden, in denen nach einem leukämischen Stadium eine Erythrämie auftritt und beide nebeneinander laufen oder sogar vom Anfang der Krankheit an die beiden Formen gleichzeitig zu beobachten sind. Auch hier finden wir Fälle, die zur Sektion gebracht sind (*E. Meyer* und *Edens*, *Polak Daniels* und *v. Buchem*, *Rosenblum* und *Kriemer*) und andere, die nur klinisch beobachtet wurden (*Köhler*, *Winterfeld*). *Ghiron* spricht im Gegensatz dazu von einem Fall, in dem eine Leukämie in eine Erythrämie überging. In diesen Fällen wurde eine Schädigung und Reizung beider Systeme, sowohl des myeloischen als auch des erythropoetischen, bald getrennt, bald gemeinsam beobachtet. Vom größten Interesse sind nun die Fälle, in denen sich eine Wucherung aller Elemente des Knochenmarks beobachten läßt, d. h. außer den roten und weißen Blutkörperchen auch der Knochenmarksriesenzellen bzw. ihrer Abkömmlinge, der Blutplättchen, und zwar nicht nur im Knochenmark, sondern auch in extramedullären Blutbildungsherden. Diese Fälle sind besonders wichtig und lehrreich für die Auffassung der Bluterkrankungen und ihrer gegenseitigen Beziehungen. Sie sind allerdings selten, und die in der Literatur niedergelegten Fälle beziehen sich fast ausnahmslos auf rein klinische Beobachtungen. Gute pathologisch-anatomische Befunde sind fast nicht zu finden. *Koehler* erwähnt einen Fall von atypischer Leukämie mit erythropoetischer Reaktion, in dem er neben unreifen myeloischen Elementen und vereinzelt Normoblasten im Blute fast regelmäßig einzelne Megakaryocyten gefunden hat, die mitunter einen gedoppelten Kern und im Protoplasma auch stäbchenartige Granulationen aufweisen. Der Kranke starb. Leider konnte der Autor den Fall nicht zur Sektion bringen. *Guglielmo* beschreibt einen sehr interessanten Fall, in dem er eine Vermehrung der Leukocyten mit allen unreifen Formen fand, außerdem 7 500 000 Erythrocyten, darunter ebenfalls mannigfache unreife Formen und endlich zahlreiche plättchenbildende Zellen. Die Blutplättchen stammen nach dem Verfasser von Megakaryocyten ab (entsprechend der in der heutigen Zeit fast allgemeinen Auffassung) und evtl. gewissen Monocytenformen. Als Beweis für diese Entstehung fügt er hinzu, daß er im Blute viele Megakaryocyten fand, die Plättchenbildung zeigten. Angesichts des Auftretens dieser in allen Stadien der Differenzierung und Reifung blutplättchenbildenden Zellen vergleicht der Autor das Verhalten der Blutplättchen mit dem der Leukocyten bzw. Erythrocyten bei der Leukämie und bei der Erythrämie und bezeichnet seinen Symptomkomplex als Erythro-Leukopiastrinämie. *Freifeld* beschreibt einen Fall von Polycythämie, bei welchem der Autor unreife weiße Elemente, selten Normoblasten und Mega-

karyocyten im Blute finden konnte. Bei der Sektion wurde eine myeloische Umwandlung der Leber, der Milz und der Niere festgestellt. Außerdem waren Megakaryocyten in geringer Anzahl vorhanden. In den Lungencapillaren dagegen große Mengen dieser Zellen. Gesteigerte Bildung roter Blutzellen weder im Knochenmark, noch in der Milz. Der Autor nimmt keine Beziehungen zwischen Leukämie und Erythrämie an. *Kraus* und *Schiller* beschreiben einen Fall, in dem klinisch eine Kombination von Erythrämie mit Leukämie festgestellt wurde. Bei der Sektion fanden die Autoren eine starke myeloische Umwandlung der Leber, der Milz, der Lymphknoten, des Knochenmarks und der Niere. Bemerkenswert ist, daß sie einen Reichtum an Riesenzellen nicht nur im Knochenmark, sondern auch in den anderen Organen beobachtet haben. Dieser Fall ist unserem ähnlich, nur konnten die Autoren klinisch Megakaryocyten nicht im Blute feststellen. *Minot* und *Buckman* sprechen von 15 Fällen von Erythrämie, in denen sie eine lebhafte Tätigkeit des gesamten Knochenmarks durch eine Zunahme aller drei geformten Knochenmarkelemente (rote, weiße und Plättchen) im Blut feststellen konnten. Außer den reifen fanden sie abnorme und unreife Formen der drei Elemente. Das Blutbild konnte als dem der Leukämie ähnlich betrachtet werden. In 3 Fällen war während mehrerer Jahre eine Erythrämie vorhanden, danach entwickelte sich eine Anämie mit Milzvergrößerung und einem leukämischen Blutbild. Einer dieser Fälle wurde seziiert. In der Leber, in der Milz und im Knochenmark wurde ein histopathologisches Bild festgestellt, das der Leukämie ähnelte. Die anderen beiden Fälle, die nicht zur Sektion gekommen sind, waren klinisch identisch. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die beiden Bluterkrankungen, Leukämie und Erythrämie, verwandt sind und daß beide als neoplastische Prozesse betrachtet werden müssen. Sie halten diese 3 Fälle für einen Übergang von Erythrämie in Anämie einerseits und in Leukämie andererseits. Ferner betonen sie, daß die Megakaryocyten an den leukämischen und erythrämischen Prozessen teilnehmen, so daß sie in seltenen Leukämiefällen in größerer Zahl als die Leukocyten vertreten sein können. In solchen Fällen kann es sogar vorkommen, daß das Blut von Megakaryocyten und deren Abkömmlingen, den Plättchen, so überschwemmt ist, daß die Erkrankung zeitweise auf diese Elemente beschränkt zu sein scheint. Ein solcher Fall wird mitgeteilt: Nach langem Bestehen einer Erythrämie erschien ein leukämisches Blutbild. Manchmal erreichte die Zahl der Plättchen eine enorme Höhe, um bald darauf wieder abzunehmen. Danach erschienen Megakaryocyten. Die Sektion ergab eine myeloische Umwandlung der Milz und der Leber. Hier fanden die Beschreiber auch Zeichen von Erythrocytenbildung. In der Lunge, in den Lymphknoten und in der Nebenniere dasselbe in geringerem Maße. Nach dem Gesagten ist festzustellen, daß diese Fälle mit reiner Erythrämie begannen; selbst die Milzvergrößerung ist später aufgetreten. Diese sehr gut verfolgten Fälle, die bei der Sektion bestätigt werden konnten, sind nur klinisch vollständig. Die 3 Zellarten des Knochenmarks wurden wohl reichlich hier und im Blute festgestellt, die Megakaryocyten fehlten jedoch in den Organen, in denen eine myeloische Umwandlung beobachtet wurde.

In der nachstehenden Tabelle findet man eine Zusammenfassung der verschiedenen wichtigsten Fälle, die bis heute beschrieben sind.

Mit Sektion:

Ohne Sektion:

Erythrämie mit Übergang in Leukämie.

Jung, 1915.

Blumenthal. 1901.

Hirschfeld, 1925 (Sektion und Miliar-tuberkulose).

Winter, 1908 (zeitweise Leukämie).

Hörstrup, 1930 (Sektion und unvollständige Leukämie).

E. Meyer, 1910 (nach Röntgen wieder reine Erythrämie).

*Erythrämie und Leukämie gleichzeitig.**E. Meyer und Eedens, 1908.**Köhler, Fall 1, 1928.**Polak Daniels und v. Buchem, 1928.**Winterfeld, 1924.**Rosenblum und Kriemer, 1930 (Panmyelose).**Erythrämie, Leukämie und Megakaryocytenapparat.**Freifeld, 1931?**Köhler, Fall 2, 1928 (Megakaryocyten im Blut).**Minot und Buckman (1. Fall) nur klinisch.**Kraus und Schiller (nur anatomisch).**Guglielmo (Erythrämie, Leukämie, unreife Megakaryocyten und Plättchenbildung im Blut: „Eritroleucemia e Piastrinemia“).**Eigener Fall (anatomisch und klinisch).**Minot und Buckman, 2 Fälle.*

Weil im Schrifttum kein Fall zu finden ist, in dem klinisch *und* anatomisch alle 3 Zellarten des Knochenmarkssystems an dem Prozeß beteiligt sind, glauben wir, daß der folgende Fall beachtenswert ist, weil er uns ein typisches klinisches und anatomisches Bild von „Panmyelose“ bietet.

Eine 39jährige Frau, deren Vater an Leukämie gestorben war, erkrankte mit Druck und Schwere in der linken Hälfte des Bauches, der immer größer wurde. Sie hatte eine starke Neigung zu Blutungen, die sie zum Arzt führten. Bei der ärztlichen Untersuchung starke Vergrößerung der Milz und im Blutbild stets vermehrte Zahl der weißen Blutkörperchen — durchschnittlich 10 000, 30 000, einmal bis 110 000 —. Die Zahl der roten Elemente war 5 580 000. Normoblasten immer vorhanden. Unter den weißen Zellen stets unreife Formen. Auf dem Höhepunkt der Krankheit: Myelocyten 15%, Promyelocyten 12%, Myeloblasten 6%. Die Thrombocyten sind einmal gezählt: 350 000. Die Patientin unterzog sich der Bestrahlung, die keinen Einfluß hatte. Während 14 Jahren ist der Zustand mit sehr kleinen Schwankungen derselbe geblieben. Später hat sich die Erkrankung verschlimmert. Sehr starke Abmagerung, hochgradige Vergrößerung der Milz, geringere der Leber, riesiges Abdomen, Sternumdruckempfindlichkeit und Durchfälle. Daraufhin unterzog sich die Kranke wieder der Bestrahlung. Angedeutete Besserung des Allgemeinzustandes. Die Zahl der weißen Elemente fiel von 110 000 auf 21 000. Die Milzgröße wurde nicht beeinflußt. Daraufhin Drosselung der Milzarterien durch *Payr*. 15 Tage später starker Rückgang der Milzgröße — von 43 : 15 cm auf 29 : 17 cm — und gleichzeitig erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes. In diese Phase der Krankheit fiel die Zahl der weißen Elemente auf 10 400 und die der roten Blutkörperchen auf 5,4 Millionen. Hämoglobin 100%. Einige Monate später starke Blutungen des Zahnfleisches. Die Milz nahm wieder zu bis zur ursprünglichen Größe. Die Zahl

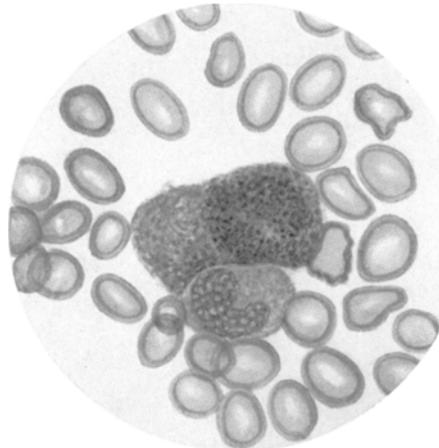


Abb. 1. Blut. Megakaryocyt.

der weißen Elemente wurde wieder vermehrt. In dieser Zeit traten Megakaryocyten im Blut auf.

Die Blutungsneigung wurde ausgesprochener. Auftreten nervöser Erscheinungen (Rückenmarkshinterstrangsymptome). Infolge starker Nierenblutungen trat eine erhebliche Anämie ein. Die leukämische Blutbeschaffenheit verstärkte sich. Tod.

Die Sektion wurde durch Herrn Prof. *Wohlwill* ausgeführt. Liebenswürdigerweise wurde mir das histologische Material zur Bearbeitung übergeben.

Sektionsprotokoll. Milz und Leber wiegen je über 5 kg. Die gedrosselte Stelle der Milzarterie noch etwas verengt. Im ganzen reichliche Blutversorgung der Milz

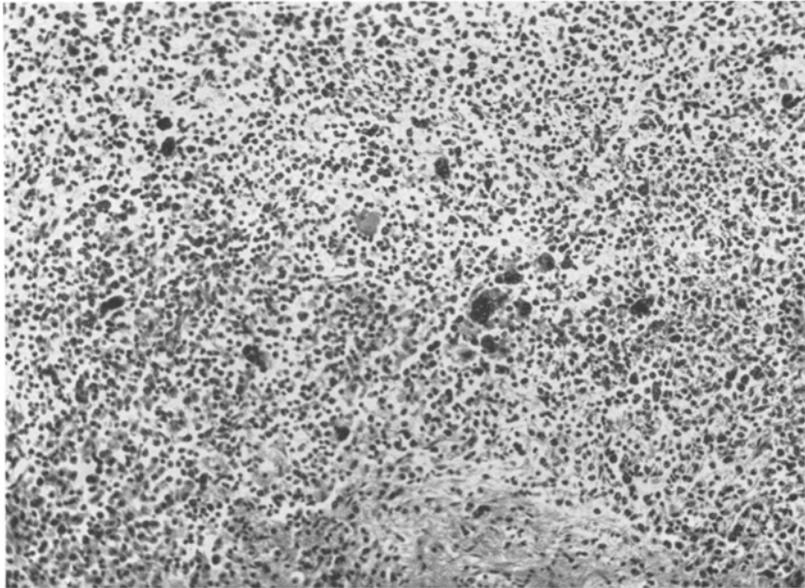


Abb. 2. Milz. Myeloische Umwandlung mit zahlreichen Riesenzellen. Wucherung des retikulären Gewebes.

auch durch Kollateralen. Die Nierenblutungen durch Nierensteine bedingt. Ein kleines entnommenes Rückenmarksstück zeigt aufsteigende Degeneration im Hinterstrang, vielleicht infolge leukämischer Infiltrate in den nichtuntersuchten Wurzeln oder peripherischen Nerven.

Die histologische Untersuchung der einzelnen Organe ergab: *Knochenmark:* Dasselbe enthält neben reichlichen Erythrocyten mäßig viel Normoblasten, weiter zahlreiche Eosinophile, Neutrophile und Myeloblasten, eosinophile und neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Mastzellen sind in sehr geringer Zahl vorhanden. Auffällig sind hier sehr zahlreiche Riesenzellen, die eine größere Polymorphie zeigen. Alle möglichen Kernformen sind vertreten. Man findet Zellen, deren Kerne rundlich, bohnenförmig, gelappt oder verklumpt sind. Außerdem zeigen die Kerne verschiedene Färbbarkeit. Teils sind sie hyperchromatisch, meist sind sie jedoch von blasser Farbe und zeigen dann eine feinwabige Struktur. Darunter sieht man einige Riesenzellen, in deren Plasma sich sowohl am Rande als auch mehr im Zentrum Vakuolen finden. In diesen Vakuolen ist jeweils nur ein Erythrocyt vorhanden, der in der Vakuole frei zu liegen scheint. Stellenweise sieht man auch

Neutrophile in diesen Vakuolen. Das Protoplasma der Riesenzellen selbst ist feinstaubig getrübt. Die sehr zahlreichen Kerne sind blaß und scheinen von wabiger Struktur zu sein. Andere Riesenzellen fallen auf, einerseits durch die Größe der Zellen und durch ihre unscharfen Zellgrenzen, andererseits durch ihre sehr großen, zum Teil gegen das Protoplasma unscharf abgegrenzten, chromatinreichen, gerüstlosen, pyknotischen, zum Teil gut abgegrenzten, sehr hellen, chromatinarmen Kerne. Letztere mit feinem, aber sehr deutlichem Chromatingerüst. Als Besonderheit fällt an einzelnen Riesenzellen eine Abschnürung größerer oder kleinerer Protoplasmaanteile auf, wodurch es zur Bildung verschieden großer und verschieden gestalteter Riesenplättchen gekommen ist. Diese Zellen können als Megakaryoblasten bezeichnet werden. Endlich sieht man 2, manchmal 3 oder 4 Zellen, die Myeloblasten auffallend ähneln. Die Zellen sind gegeneinander schlecht

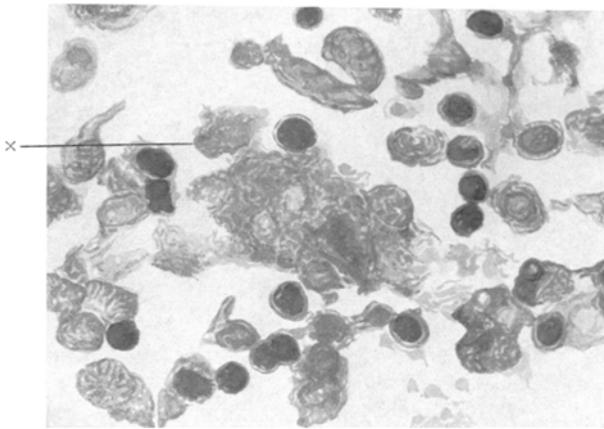


Abb. 3. Milz. Megakaryoblast mit Bildung von Riesenplättchen (x) durch Abschnürung protoplasmatischer Teile.

abgegrenzt, so daß man sowohl an einen Teilungsvorgang wie an eine Verbindung vorher getrennter Zellen denken könnte. Fettmark ist nicht zu sehen; dagegen ist überall eine sehr starke Wucherung der Reticulumzellen und Fasern vorhanden. Andererseits begegnet man auch Bezirken, die lediglich aus Erythrocyten bestehen.

Milz. Die normale Struktur der Milz ist vollkommen verwaschen. Follikel sind nicht mehr nachweisbar, wiewohl hier und da kleine Ansammlungen von Lymphocyten zu finden sind. Diese Elemente sehen wir auch vereinzelt zwischen den übrigen Zellen, die dem myeloischen System angehören. Die myeloische Reaktion des Pulpagewebes ist hier noch stärker als in der Leber. In jedem Gesichtsfeld sieht man neben roten Zellen zahlreiche weiße Elemente, und zwar sowohl in den weiten Sinus als auch in der Pulpa. Unter diesen Formen sind die reifen Eosinophilen am stärksten vertreten. Die übrigen Zellen sind eosinophile und neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Darunter Myeloblasten und manchmal zu Nestern angeordnete Normoblasten. Außerdem hier ausgesprochener als in der Leber finden sich zahlreiche Riesenzellen, die von verschiedener Größe sind und einen verschiedenen Bau der Kerne zeigen. Unter anderen finden sich viele, wie im Knochenmark beschriebene Zellen, die sich nur in der Größe von den Myeloblasten unterscheiden. Darunter ziemlich viele Zellen, die 2, 3 oder 4 Kerne besitzen. Man hat den Eindruck, daß es Formen der Myeloblasten sind, da sie sehr große Ähnlichkeit mit ihnen bieten. Weiter finden sich Riesenzellen, deren Kerne

sehr mannigfaltig sind, zum Teil kreisrunde, mitunter auch kranzförmige oder gelappte. Manchmal sehen die Kerne länglich aus und zeigen ein faseriges, teils dunkleres, teils helleres Chromatingerüst. An anderen Stellen scheint es, als ob mehrere rundliche Kerne in einer Zelle sich teilweise überlagert haben oder sonst irgendwie miteinander verbunden sind. Darunter finden sich Zellen, deren Kerne eigenartig niereenförmig sind, so daß die Zellen aussehen, als ob es sich um Riesenleukocyten handle. Schließlich finden sich hier auch Zellen, die im Knochenmark als Megakaryoblasten gedeutet wurden. Auch hier sieht man Riesenplättchenbildung, Erythro- und Neutrophagie. Außerdem findet sich in der Milz eine starke Wucherung der Reticulumzellen, die langgestreckt sind und lichte, chromatinarme Kerne zeigen. Diese Wucherung ist überall deutlich nachweisbar.

Leber. Die Zellbalken sind vielfach auseinandergedrängt. Zwischen ihnen sieht man die stark erweiterten und gefüllten Capillaren, in denen sich nebeneinander

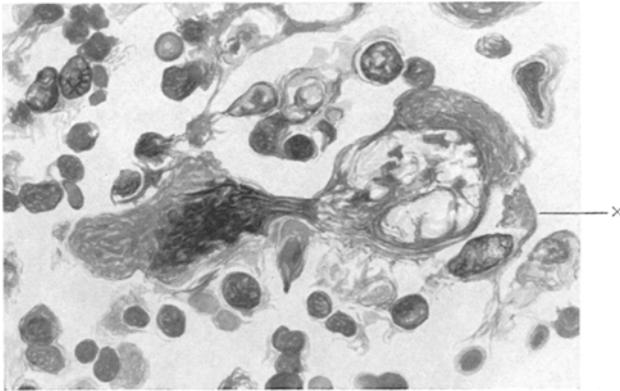


Abb. 4. Lymphknoten. Megakaryoblast mit Riesenplättchenbildung (\times).

Erythrocyten, die verschiedenen reifen und unreifen weißen Blutzellen und in geringer Zahl Normoblasten finden. Unter den weißen Zellen überwiegen die reifen Eosinophilen, die massenhaft vorhanden sind. Ferner finden sich zahlreiche eosinophile und neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Außerdem sind hier noch nachweisbar Zellen, die nach ihren großen, hellen, sehr feinstrukturierten Kernen, ebenso nach ihrem basophilen, ungranulierten Protoplasma als Myeloblasten bezeichnet werden können. Weiter sieht man Zellen, die den Myeloblasten ähneln, aber größer als sie sind. Auch in der Leber finden sich, wie in den vorher beschriebenen Organen, solche Zellen, die 2, 3 oder 4 Kerne besitzen, die teils getrennt, teils miteinander verbunden zu sein scheinen. Ferner, und zwar am auffallendsten finden sich zahlreiche Riesenzellen, die eine große Polymorphie aufweisen. Sie sind mit den im Knochenmark beschriebenen zu vergleichen. Außerdem sind auch hier Megakaryoblasten nachweisbar, ebenfalls sieht man Plättchenbildung, Erythrophagie und mitunter Neutrophagie. Endlich beobachtet man eine zum Teil starke Wucherung des Capillarendothels. Die gewucherten Zellen sind oft sehr umfangreich. Eine deutliche Abstoßung dieser Zellen ist nicht häufig zu sehen.

Lymphknoten. Die gleichen Änderungen der Struktur, die wir in der Milz beobachtet haben, können wir auch hier feststellen. Die Lymphknotenzeichnung ist bis auf kaum noch differenzierte Follikelreste stark verändert. Ein dichtes myeloisches Gewebe hat sich an Stelle der normalen Struktur ausgebreitet. Die

starke Vergrößerung gibt Einblick in die besondere Zusammensetzung der zelligen Wucherung. Zwischen Zellen mit großem, ungranuliertem, basophilem Protoplasma und lichtem, wabigem, feinstrukturiertem Kern, die als Myeloblasten angesprochen werden können, finden sich zahlreiche Eosinophile, in kleinerer Zahl Neutrophile und am meisten eosinophile und neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Darunter in geringer Zahl Normoblasten, die teils isoliert, teils zu Gruppen angeordnet sind. Außerdem finden sich hier massenhaft mehrkernige Zellen, deren Kerne und Protoplasma denen der Myeloblasten ähnlich sind. Vor allem trifft man auf eigenartige, besonders große Riesenzellen mit sehr vielgestaltigen, verklumpten, gelappten und wechselnd chromatinreichen Kernen. Sie sind mit den im Knochenmark beschriebenen zu vergleichen. Auch hier finden sich Megakaryoblasten, Plättchenbildung, Erythrophagie und Neutrophagie. Endlich sieht man hier eine starke Wucherung der Reticulumzellen.

Niere. In den Gefäßen finden sich ziemlich viele myeloische Elemente, und zwar Myeloblasten, eosinophile und neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten. Darunter finden sich wenige Normoblasten. Bemerkenswerterweise finden sich auch hier Riesenzellen, die, obwohl nicht so mannigfaltig wie in den anderen Organen, ziemlich zahlreich sind. Im Zwischengewebe sind diese Elemente selten.

Es handelt sich somit im vorliegenden Fall um eine Bluterkrankung, bei der alle 3 Zellsorten des Knochenmarkes beteiligt sind. Diese Veränderungen wurden sowohl klinisch als auch anatomisch festgestellt. Solche durch Autopsie geprüfte Fälle gibt es bisher so gut wie nicht in der Literatur. Klinisch treten die Erscheinungen von Erythrämie in den Vordergrund, anatomisch mehr die Befunde einer Leukämie, jedoch wurde sowohl klinisch als auch anatomisch eine Wucherung aller 3 Elemente des Knochenmarkes beobachtet. Klinisch war dieser Fall im Anfang als eine Kombination von Leukämie mit Erythrämie aufzufassen. Bei der ersten klinischen Untersuchung fand man eine leichte Vermehrung der weißen Elemente, während die Zahl der roten Elemente noch niedrig war (5,4 Millionen). Jedoch konnte man schon Normoblasten feststellen. Zuletzt traten Megakaryocyten im Blute auf. Fälle, die, wie der soeben beschriebene, eine gleichzeitige und gleichwertige Wucherung aller geformten Bestandteile des Knochenmarkes sowohl in diesem selbst, als auch in extramedullären Blutbildungsherden sowie auch eine Ausschwemmung dieser Elemente ins strömende Blut erkennen lassen, kann man — in Analogie zu dem seit längerer Zeit geläufigen Ausdruck „Panmyelophthise“ — als „Panmyelose“ bezeichnen. Unter diesem Namen wurde unser Fall auch von *Wohlwill* in der Versammlung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin im Januar 1932 demonstriert. Erst nachträglich wurde uns bekannt, daß *Rosenblum* und *Kriemer* für ihren zweiten Fall, der eine Kombination von Polyglobulie mit Leukämie darstellt, ebenfalls den Namen „Panmyelose“, „im Gegensatz zu *Franks* Panmyelophthise“, gewählt haben. Aber gerade diese Gegenüberstellung macht deutlich, daß die von ihnen vorgenommene Anwendung dieser Bezeichnung auf ihren Fall ungeeignet ist; denn in ihrem Bericht ist von dem Auftreten von Knochenmarksriesenzellen oder von Plättchenvermehrung weder im Blut noch in den

mikroskopisch untersuchten Organen die Rede. *Kraus* und *Schiller* haben in ihrem Fall den Namen „pancytämische Myelose“ angewandt. Die Arbeit erschien nach *Wohlwills* Vortrag. Von großem Interesse sind weiterhin die erblichen Verhältnisse in unserem Fall insofern, als der Vater der Kranken an Leukämie gelitten hat. Da uns Näheres über die Erkrankung des letzteren nicht bekannt ist, so läßt sich über die etwaige Ähnlichkeit oder Verschiedenheit der beiden Leiden bei Vater und Tochter nichts aussagen. Es wäre aber doch vielleicht gezwungen, hier ein zufälliges Zusammentreffen anzunehmen. Zum mindesten wäre an eine erblich übertragene Überempfindlichkeit der blutbildenden Organe gegenüber den in Betracht kommenden pathogenetischen Faktoren zu denken. Familiäres Auftreten von schweren Blutkrankheiten ist ja nichts Unbekanntes. Abgesehen von der Blutkrankheit ist die Erbllichkeit für den hämolytischen Ikterus sowie für gewisse Formen hämorrhagischer Diathesen sichergestellt. Was die Leukämie betrifft, so erwähnt *Morawitz* in seiner kürzlich erschienenen Arbeit eine Statistik von *Riccitelli* und *Ragnotti*, in der die Weltliteratur bis 1927 verwertet ist. Die Autoren konnten nur 15 Fälle finden, in denen Erbllichkeit in Frage kam. Einige von ihnen sind überdies nicht genügend verwertbar. Angesichts einer so geringen Anzahl von Fällen kann natürlich der Zufall nicht ganz ausgeschlossen werden. Immerhin finden sich einige wohl überzeugende Beobachtungen, unter ihnen die von *Morawitz* selbst angeführten (2 Brüder, die nacheinander in ungefähr demselben Alter an lymphatischer Leukämie starben), die den Gedanken an Heredität bei der Leukämie ankommen lassen. Bemerkenswert gerade im Hinblick auf unseren Fall ist die von *Morawitz* hervorgehobene Tatsache, daß die Leukämie bei den betroffenen Familienmitgliedern nicht immer in der gleichen Form auftritt. Im übrigen sind auf dem uns speziell interessierenden Gebiet die einschlägigen Beobachtungen wohl überhaupt noch viel zu gering an Zahl, als daß sich irgendetwas Sicheres über ihr Verhalten in erbbiologischer Hinsicht aussagen ließe.

Was die Beziehungen zwischen Erythrämie und Leukämie betrifft, ist es wahrscheinlich, daß es sich um Symptome einer und derselben Erkrankung handelt, die sich in den hämatopoetischen Organen abspielt. Es ist anzunehmen, daß diese Organe je nach ihrer Empfindlichkeit oder Resistenz und der Intensität des Angriffs auf die pathogenetischen Faktoren mit verschiedenen Krankheitssymptomen und verschiedenen Kombinationen von solchen reagieren. Es sind Organe, die durch ihre Natur eine Neigung zu Hyperplasie haben. Nach der Auffassung *Zypkins* ist es auch anzunehmen, daß die Blutzellen verschiedene Empfindlichkeit gegenüber den Giften besitzen, so daß je nach der Modalität beider Faktoren — Differenzierungsgrad der Zellen und Intensität des Angriffs — verschiedenartige Reaktionen zu beob-

achten sind, bald Degeneration, bald Proliferation allein oder zusammen der verschiedenen Blutzellen. So kann ein und derselbe Prozeß in verschiedenen Abschnitten seines Verlaufes, jetzt Leukämie, später Erythämie und sogar Anaemia perniciosa aufweisen. Auf dieselbe Art zeigen sich gleichzeitig zwei verschiedene Formen, eine geht in die andere über, oder wie in unserem Fall tritt eine komplizierte Erkrankungsform auf. In unserem Fall erschien zum Schluß eine Anämie, die wohl hier durch starke Nierenblutungen bedingt wurde. *Naegeli* erklärte, daß beide Erkrankungen nichts miteinander zu tun haben. Kein Zweifel, daß bei der Leukämie eine Erhöhung der gesamten Zahl der roten, bei der Polyglobulie eine solche der weißen Zellen festgestellt werden kann. Aber dieser Vorgang kommt bei der Leukämie nur in der Anfangsperiode der Krankheit vor, man kann ihn als vorübergehend betrachten. Gegen die Auffassung *Naegelis* spricht, wie von vielen Sachverständigen betont worden ist, die Häufigkeit von Fällen familiärer Polyglobulie, die nach einer gewissen Zeit ihres Verlaufes eine Leukämie zeigen (*Winterfeld, Hörstrup* u. a.), und außerdem die Beobachtung von Fällen, in denen beide Formen der Krankheit von allem Anfang an zusammen beobachtet werden. Ebenfalls dagegen spricht unser Fall, der uns einwandfrei ein ständiges Erkrankungssystem bietet.

Als letztes wäre die Entstehung der Riesenzellen zu erörtern, die in den Organen bei Leukämien und vor allem bei Panmyelosen (unser Fall) vorhanden sind. Solchen Fällen begegnet man im Schrifttum (*Barth, Boros* und *Korenyi, Schwartz, Aschoff, Lubarsch, Naegeli* u. a.). Die Frage, ob die Riesenzellen Knochenmarksprodukte sind, die in die Organe verschleppt wurden, oder ob es sich um an Ort und Stelle entstandene Gebilde handelt, muß wohl im letzteren Sinne beantwortet werden. *Barth* beschreibt einen Fall von Leukämie, bei welchem die Sektion massenhaft Riesenzellen in der Leber, in der Milz, in den Lymphknoten und in der Niere zutage förderte. Das Knochenmark war relativ arm an diesen Elementen, sie waren auch im Verlauf der Krankheit im Blute nicht vorhanden. *Barth* behauptet, daß diese Formen aus den Endothelzellen der Capillaren stammen. Er stützt seine Behauptung auf die Tatsache, daß die Zellen nur in den Capillaren vorhanden sind und daß sie diese manchmal vollkommen ausfüllen. Außerdem betont der Autor, daß er zahlreiche Übergangsformen zwischen den Endothelzellen und den Riesenzellen gesehen hat. Daß die Riesenzellen in seinem Fall aus dem Knochenmark nicht in die Organe embolisch verschleppt wurden, scheint durch die Tatsache bewiesen zu sein, daß das Knochenmark im Vergleich zu den anderen beobachteten Organen sehr arm an Riesenzellen war. Immerhin konnten sie aus dem Knochenmark zur Zeit der Sektion verschwunden gewesen sein. Dasselbe meinen *Koerner, Schwartz* u. a. Andere nehmen an, daß diese Riesenzellen vom Reticularsystem abstammen. *Naegeli* nimmt an, daß die Myeloblasten Mutter-

zellen der Megakaryocyten sind. *Askannazy* sagt, daß diese Zellen nicht mit den Riesenzellen identisch, aber daß sie mit ihnen verwandt sind. *Boros* schreibt in einer seiner Arbeiten über die Riesenzellen, die in den Organen bei Leukämie auftreten: „Es ist bestimmt, daß sie große, mononukleäre, lymphoidförmige Zellen sind, welche sämtliche charakteristische morphologische (strukturelle) Eigenschaften der unreifen Zellen aufweisen und von den Myeloblasten meistens kaum zu unterscheiden sind.“

Ohne die Möglichkeit einer embolischen Verschleppung dieser Zellen aus dem Knochenmark leugnen zu wollen, müssen wir es doch als auffallend bezeichnen, daß in vielen der bis jetzt beobachteten Fälle ein Auftreten solcher Zellen im Blutkreislauf überhaupt nicht festgestellt wurde, während mit Bestimmtheit eine starke Überschwemmung der Organe stattgefunden hatte. Einige Autoren antworten auf diesen Einwurf, daß die Riesenzellen in den Kreislauf schubweise eintreten. Selbst wenn man den Mechanismus solcher Unterbrechungen begreifen könnte, bleibt noch die Frage offen, warum man den anderen Knochenmarkszellen im ganzen Verlauf der Krankheit begegnet. Tatsächlich treten die Megakaryocyten im Blut auf, jedoch in einer viel geringeren Zahl im Vergleich zu ihrer Fülle im Knochenmark und in den anderen Organen. Unser Fall zeigt, ebenso wie die Fälle anderer Autoren, eine Wucherung der reticuloendothelialen Zellen. Es ist uns jedoch nicht gelungen, eine Übergangsform zwischen diesen Zellen und den Megakaryocyten zu finden. Wohl nehmen wir an, daß *Barth* sie gefunden hat. Wiederum haben wir, übrigens im Gegensatz zu *Barth*, die Riesenzellen sowohl in den Capillaren als auch im Zwischengewebe gefunden.

Die Ähnlichkeit der Megakaryocyten mit den Myeloblasten ist, wie schon im Bericht hervorgehoben, oft in die Augen fallend. Aber man muß wohl nicht aus solcher morphologischen Ähnlichkeit mit Bestimmtheit auf genetische Beziehungen schließen. Wir können ja die Auffassung *Askannazys* annehmen. Nach ihm sind die Megakaryocyten zwar mit den Myeloblasten nicht identisch, doch stellen sie deren Schwesternzellen dar. Wenn wir annehmen, daß die 3 Knochenmarkszellsorten sich tatsächlich aus einer indifferenten, aber sich in 3 Richtungen differenzierenden Stammzelle entwickeln, so ist es leicht zu verstehen, daß zwischen den Megakaryocyten und den Myeloblasten Verwandtschaftsbeziehungen bestehen, und daß die beiden Elemente in einer gewissen Phase ihres Differenzierungsverlaufes oft nicht leicht voneinander zu unterscheiden sind, obwohl zwischen ihnen nur verwandtschaftliche Beziehungen wie zwischen Geschwistern bestehen. Nach dem Gesagten nehmen wir eine örtliche Entstehung der Riesenzellen an. Nur bleibt unaufgeklärt, auf welche Art und Weise diese Zellen in den Organen entstehen.

Zusammenfassung.

Wenn wir jetzt das vorstehend Gesagte zusammenfassen wollen, so sehen wir zum ersten Male einen Fall, in dem sowohl klinisch, als auch anatomisch alle 3 Zellsorten des Knochenmarkssystems an dem Prozeß beteiligt sind. Klinisch traten die erythrämischen Erscheinungen in den Vordergrund, anatomisch die myeloischen Befunde in den Organen, ebenso der Reichtum an Riesenzellen. Weil dieses Bild im Gegensatz zu *Franks* Panmyelophthase steht, hat *Wohlwill* für diese Erkrankungsart die Bezeichnung „Panmyelose“ gewählt.

Zweitens scheint uns, daß bei der starken Reizung der primären indifferenten Mesenchymstammzelle, diese eine Wucherung nach der Richtung der Megakaryocyten zeigen kann, wobei also die Herkunft der letzteren mit derjenigen der übrigen myeloiden Zellen identisch ist. Auf diese Art können die Megakaryocyten eine gewisse Ähnlichkeit mit den Myeloblasten bieten, was nicht unbedingt für verwandtschaftliche Beziehungen wie zwischen Vater und Sohn sprechen muß, sondern auch eine solche wie zwischen Brüdern zuläßt.

Drittens erbringt unser Fall einen Beweis mehr dafür, daß die Plättchen von den Megakaryocyten abstammen, da wir oft Abschnürungen eines Protoplasmaanteiles der Riesenzellen beobachtet haben, die zur Bildung von Plättchen führten.

Zuletzt ist nach dem Gesagten anzunehmen, daß die Megakaryocyten, die bei verschiedenen Prozessen wie bei Leukämie und vor allem bei Panmyelose (unser Fall) in Erscheinung treten, eine örtliche Entstehung haben, d. h. von der primären indifferenten Mesenchymzelle abstammen.

Schrifttum.

Barth: Virchows Arch. **256**, 693. — *Blumenthal*: Fol. haemat. (Lpz.) **2**, 684. — *Boros* u. *Korenyi*: Z. klin. Med. **118**, 697. — *Brieger* u. *Forschbach*: Klin. Wschr. **1922**, 845. — *Coroney*: Virchows Arch. **249**, 357. — *Freifeld*: Virchows Arch. **282**, 721. — *Guglielmo*: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **13**, 128 (1920). — *Hirschfeld*: Handbuch der Krankheiten des Blutes von *Schittenhelm*, Bd. 2, S. 259, speziell S. 267 f. — *Hörstrup*: Fol. haemat. (Lpz.) **39**, 178 (1930). — *Jung*: Zbl. Herzkrkh. **7**, 118, 125, 137 u. 157 (1915). — *Köhler*: Klin. Wschr. **1928**, 1186. — *Koerner*: Virchows Arch. **259**, 617. — *Kraus, E. J.* u. *F. Schiller*: Fol. haemat. (Lpz.) **46**, H. 4 (1932). — *Kunczinski*: Virchows Arch. **234**, 235, 301. — *Meyer, E.*: Ther. Mh. **1908**, 624. — *Jkurse* ärztl. Fortbildg **1910**, H. 3, 94. — *Minot* and *Buckman*: Amer. J. med. Sci. **166**, 474. — *Morawitz*: Münch. med. Wschr. **1933**, Nr 31. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1931. — *Polak Daniels* u. *v. Buchem*: Klin. Wschr. **1928**, 121. — *Renzki*: Ref. Fol. haemat. (Lpz.) **6**, 292 (1908). — *Rosenblum* u. *Kriemer*: Fol. haemat. (Lpz.) **41**, 484 (1930). — *Winter*: Med. Klin. **1908**, 1017. — *Winterfeld*: Z. klin. Med. **100**, 498. — *Wohlwill*: Vers. nordwestdtsh. Ges. inn. Med. Januar **1932**. — *Zypkin*: Virchows Arch. **239**, 153.

(Aus dem Experimentellen Klinischen Leprosorium des Volkskommissariats für Gesundheitspflege [Direktor: Prof. Dr. med. *W. N. Kusnetzow*; Konsultant: Dozent *I. M. Malinin*] und dem Pathologisch-anatomischen Institut des Kubanschen Staatlichen Medizinischen Instituts [Leiter: Dozent *I. M. Malinin*]
Krasnodar-Nordkaukasus.)

Über die Veränderung des elastischen Gewebes bei Lepra.

Von

Dr. G. P. Milasch.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 31. Oktober 1933.)

Fragen bezüglich der Veränderung des elastischen Gewebes der Haut bei Lepra sind bisher im Schrifttum noch nicht genügend beachtet. Selbst neuere Werke, wie das unlängst erschienene: „Die Lepra“¹ enthalten nur spärliche Angaben. Und doch erlangen die Veränderungen der elastischen Fasern der Haut bei Lepra eine gewisse Bedeutung durch die eigenartigen Wechselbeziehungen, die zwischen dem leprösen Infiltrat und den Geweben bestehen. Diese Wechselbeziehungen verändern sich je nach der Form und Dauer der Krankheit und der Größe des leprösen Infiltrats.

Das elastische Gewebe wurde in 36 Leprafällen von verschiedener Form und in verschiedenen Zeitabschnitten der Krankheit untersucht. Von diesen 36 Fällen wurden an 28 Kranken Hautstücke herausgeschnitten. 8 Hautstückchen waren mir von Dr. *Bassakow* aus dem Cholmschen Leprosorium überlassen worden. Die Hautstückchen wurden sofort nach dem Herausschneiden in Formalin fixiert, mit Spiritus und Chloroform behandelt und in üblicher Weise paraffiniert. Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und nach *Weigert*; Bacillenfärbung nach *Ziehl-Neelsen*.

Anästhetische Lepraformen wiesen keine besonderen Veränderungen der elastischen Fasern auf. Daher werden nur Fälle tuberöser Lepra angeführt.

Fall I. 27 Jahre alte Frau; 1 Jahr krank. Auf der Gesichtshaut schiefergraue Infiltrate. Ohr läppchen verdickt. Auf der Haut der Extremitäten geringe 1–3 cm dicke Knoten von violetter Farbe. Die Haut über den Knoten ist beweglich. An der linken Schulter wurde ein Stück Haut zugleich mit einem Knoten entfernt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt ein kompaktes, im unteren Teile des Stratum reticulare gelegenes Leprom, von dem nach der Epidermis zu einzelne Infiltratstreifen ziehen, die das Gewebe nach verschiedenen Richtungen hin durchdringen; kleine Infiltratherde befinden sich im Stratum papillare. Papillen nicht abgeflacht. Epidermis ohne Veränderungen.

Das elastische Gewebe ist im Gebiet des kompakten Leproms vollkommen verschwunden. Nur am Rande des Knotens sind Reste von elastischen Fasern sichtbar. Im Stratum subpapillare erscheinen die zwischen den Infiltratstreifen gelegenen elastischen Fasern abgerissen und teilweise verdickt. Einige zerrissene Fasern haben sich voneinander gelöst. Die Stränge des leprösen Infiltrats scheinen bei

¹ *Klingmüller*: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 10, Teil 2.

ihrer Vorrücken aus den tiefen Hautschichten zur Epidermis hin die elastischen Fasern in einzelne Abschnitte zu zerschneiden, die an den Stellen, wo sie mit dem Infiltrat in Berührung kommen, Degenerationserscheinungen zeigen: Verdickung der Faser, korkzieherartige Windung und Zerfall in einzelne Klümpchen. Im Stratum papillare sind die elastischen Fasern unverändert.

Fall 2. 17 Jahre alte Patientin, sei 1 Jahr krank. Stirnhaut von dunkelroter Farbe, mit einzelnen Erhöhungen. Brust, Rücken und Extremitäten dicht mit dunkelbraunen Flecken bedeckt. Unter den Flecken stellenweise kirschgroße Knoten fühlbar. Epidermis ist an diesen Stellen mit den Knoten verwachsen. Ohrmuscheln mit Knötchen bedeckt.

Es wurde aus dem Gebiet des Oberarmes ein Stück Haut mit einem Leprom entfernt. Mikroskopisch zeigt sich ein in den tiefen Hautschichten beginnendes und sich fast bis an die Epidermis ausbreitendes Leprom. Die Papillen sind abgeflacht. Das Leprom besteht aus einzelnen eng miteinander verflochtenen Strängen. Dazwischen Reste von Bindegewebsfasern, die stark gewunden und verdickt sind und stellenweise wie einzelne Klümpchen aussehen. Daneben durchdringen kollagene Fasern das Infiltrat in parallelen glänzenden, gut färbbaren Büscheln.

Die elastischen Fasern fehlen völlig in den Herden des Infiltrats. Zwischen den einzelnen Strängen des Infiltrats sind die elastischen Fasern sehr verändert: Sie sind stellenweise angeschwollen, färben sich ungleichmäßig, sind in einzelne Abschnitte zerfallen, die verschiedenartig gewunden sind. Oft sieht man einzelne stark färbbare Klümpchen. Nur an Stellen, die unveränderte kollagene Fasern zeigen, lassen sich feine, gut färbbare elastische Fasern erkennen. Näher zur Epidermis hin sind die elastischen Fasern vermehrt; dabei verlaufen sie parallel zur Epidermis, viele Fasern sind verdickt und stark gewunden; andere Fasern in großer Anzahl sind feiner, gewundener und färben sich gut.

Fall 3. 54 Jahre alte Patientin, seit 4 Jahren krank. Gesichtshaut infiltriert. Auf Nase, Wangen und Kinn große, stark hervortretende Leprome. An den Armen einzelne, zum Teil geschwürige und mit Borken bedeckte Leprome. Einige liegen tief in der Haut, die mit ihnen fest verwachsen ist. Rücken, Brust, Bauch und die Innenseiten der Oberschenkel zeigen ausgedehnte hellbraune Infiltrate mit violetten Farbstufen.

Vom Oberarm wurde ein Stückchen Haut zusammen mit dem fest zusammenhängenden Leprom entfernt. Histologisch zeigt sich ein mächtiges kompaktes Leprom, das tief in der Haut beginnt und dicht an die Epidermis heranreicht. Das Stratum papillare ist abgeflacht. Unmittelbar unter der Epidermis liegt eine feine Bindegewebschicht. Zwischen dieser und dem tiefer liegenden leprösen Infiltrat findet sich ein nach *van Gieson* gelb gefärbter kernarmer Streifen.

Die elastischen Fasern fehlen im Zentrum des Leproms; nur an der Peripherie liegen wenige stark veränderte Fasern. Zwischen dem Granulom und der Epidermis, wo sich das Gewebe nach *van Gieson* gelb färbte, finden sich eigenartig veränderte elastische Fasern: Im Vergleich zur Norm sind sie 3–4mal dicker und stark miteinander verflochten; sie bilden Knäuel von nach verschiedener Richtung hin durchflochtenen Fasern; dabei haben sie das übrige Gewebe völlig verdrängt; dadurch entstand auch jener oben beschriebene gelb gefärbte Raum. Die Fasern sind stark färbbar; an einzelnen Stellen zerfallen sie in Ranken und Klümpchen.

Fall 4. 23 Jahre alter Mann, seit 6 Jahren krank. Gesicht vollständig infiltriert. Auf der Haut der Extremitäten deutlich hervortretende Leprome. Brust und Rücken sind mit kleinen dunkelbraunen Flecken bedeckt.

Zur Untersuchung wurde vom Oberarm ein Stückchen Haut samt dem mit ihr verwachsenen Leprom herausgeschnitten. Mikroskopisch wird ein kompaktes Leprom festgestellt, das an die Epidermis anstößt. Gut ausgeprägter Schutzwall. Zwischen diesem und dem Granulom sieht man den nach *van Gieson* gelb gefärbten Raum mit einer spärlichen Anzahl von Kernen.

Das elastische Gewebe ist im Granulom nur um die Gefäße und an Stellen ehemaliger Drüsen als feine, stellenweise zerfallene Fäserchen sichtbar. Zwischen dem Infiltrat und dem Bindegewebe, das unmittelbar an die Epidermis anstößt, liegt bei schwacher Vergrößerung ein dunkelviolett gefärbter Streifen, der bei starker Vergrößerung aus so eng miteinander verflochtenen, stark verdickten elastischen Fasern besteht, daß zwischen ihnen stellenweise kein Raum zu entdecken ist. Die Fasern sind in einzelne Ranken zerfallen, die an einigen Stellen so dicht miteinander verwachsen sind, daß sogar bei starker Vergrößerung nur homogen gefärbte dunkelviolette Stellen zu sehen sind. Bei Betrachtung des Schnittes von der unteren Hautschicht bis zur Epidermis hinauf können wir also drei Gewebsschichten unterscheiden: 1. Das Granulom, 2. das veränderte elastische Gewebe und 3. den Schutzwall.

Die beschriebenen Veränderungen sind als typische anzusehen, wenn auch diese oder jene Abweichungen noch möglich sind.

Die angeführten Fälle sind nach der Dauer des Krankheitsverlaufes geordnet. Demnach bieten die Veränderungen der elastischen Fasern folgendes Bild:

Die jungen Infiltrate bei *Lepra tuberosa* vernichten die elastischen Fasern in diesem Gebiet. Die Fasern zerfallen in einzelne Stücke, die dann anschwellen und weiterhin in einzelne Klümpchen zerfallen. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung zerstören die Infiltrate, die aus einzelnen Infiltrationsherden zu einem kompakten Leprom zusammenfließen und sich nach allen Seiten hin ausbreiten, neue elastische Fasern. Gleichzeitig beginnt das örtliche Bindegewebe das Leprom gleichsam wie mit einer Kapsel abzugrenzen. Trotzdem breitet sich das Leprom weiter aus und drückt die benachbarten Gewebsteile und damit auch das elastische Gewebe zusammen. Deutlich ist dies aus dem Falle 2 ersichtlich, wo die elastischen Fasern an der Peripherie des Leproms vermehrt sind. Hier zeigen die Fasern noch keine Degenerationserscheinungen, abgesehen von den in unmittelbarer Nähe des leprösen Infiltrats gelegenen. Aber durch das Zusammenrücken der elastischen Fasern allein läßt sich die Mengenzunahme an der Peripherie des Leproms nicht erklären. Es sind nämlich in diesem Fall außer den dicken, langen, schwach gewundenen Fasern, noch viele feinere und stark gewundene Fäserchen vorhanden, die zu den kollagenen Faserbüscheln nicht parallel verlaufen. Daher nehmen wir an, daß auch eine wirkliche Vermehrung des elastischen Gewebes zugleich mit dem Wachsen des Bindegewebes stattfindet. Am deutlichsten wird dies bei den langsam wachsenden Lepromen, die in tiefen Hautschichten beginnen. Bei weiterer Ausbreitung der kompakten Infiltrate in Richtung der Epidermis werden die höherliegenden Gewebe mehr und mehr zusammengedrückt, dadurch treten Ernährungsstörungen ein, die wieder Entartungsvorgänge in den Geweben nach sich ziehen. Die kollagenen Fasern zerfallen in einzelne Klümpchen und verschwinden; das elastische Gewebe aber, als das widerstandsfähigere, bewahrt zwar seine Struktur länger, fängt aber endlich auch an zu entarten. Die Fasern werden dicker, stärker gewunden und zerfallen in

einzelne Ranken; diese verflechten sich so eng miteinander und mit den neugebildeten elastischen Fäserchen, die dann auch in den Entartungsvorgang hineingezogen werden, daß jene eigenartigen, für die Lepra so charakteristischen Knäuel elastischer Fasern entstehen. Die Knäuel befinden sich an der der Epidermis zugekehrten Peripherie des Leproms; hier verschwinden alle anderen Gewebe (Abb. 1). Bei noch

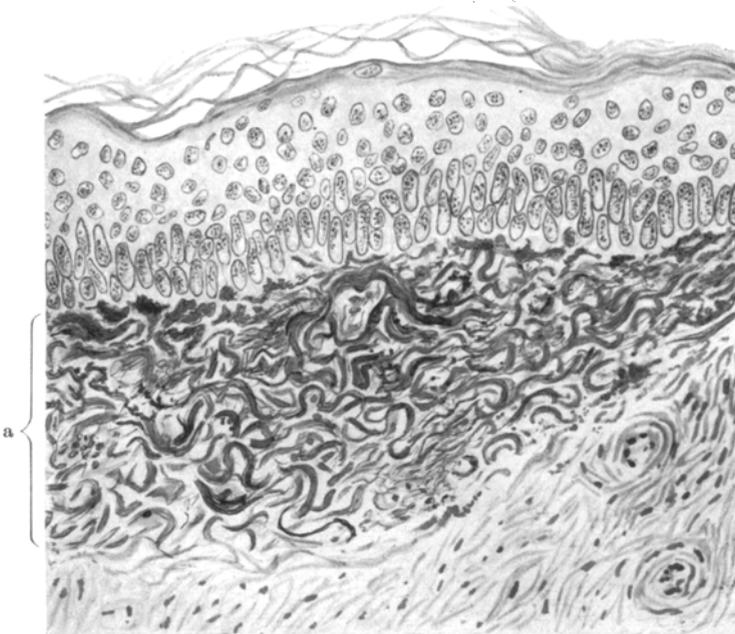


Abb. 1. Zerfallende elastische Fasern der Haut (a), die von dem wuchernden Leprom an die Epidermis gedrängt sind. Reichert Ob. 7; Ok. 3.

weiterer Ausdehnung des Leproms werden die elastischen Faserknäuel noch mehr zusammengedrückt; stellenweise lassen sich sogar die einzelnen Fasern nicht mehr unterscheiden, so daß diese Teile mit Fuchselin diffus gefärbt sind. Auf dieser Entwicklungsstufe bleibt gewöhnlich der Wuchs des Leproms Jahre hindurch stehen; schließlich beginnt das Bindegewebe das Leprom zu durchwachsen. Dann verschwinden diese stark veränderten Überbleibsel der elastischen Fasern völlig, und es erscheinen neue Fäserchen in dem umgebenden und das Leprom durchziehenden Narbengewebe.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. R. Maresch].)

Über einen eigenartigen Fall von „Intersex“ beim Menschen.

Von

Eric W. Thurston

aus St. Louis (USA.).

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. November 1933.)

Im folgenden soll über einen Fall von *Zwitterbildung* berichtet werden, der nicht bloß vom morphologischen und klinischen Standpunkt aus Interesse erheischt, sondern bei welchem wir versucht haben, die neueren, für das Zustandekommen von „Intersexen“ von *Goldschmidt* vertretenen Anschauungen auf die menschliche Pathologie anzuwenden.

Aus der Krankengeschichte, für deren Überlassung wir Herrn Assistenten Dr. *Gold* von der I. chirurgischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. *E. Ranzi*) und Herrn Assistenten Dr. *Popper* der I. medizinischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. *J. Pal*) zu besonderem Danke verpflichtet sind, ist folgendes zu entnehmen:

Familienanamnese belanglos. Bei der im Jahre 1910 erfolgten Geburt des in Rede stehenden Individuums konstatierte der Arzt, daß es sich um ein Mädchen handle. Der hinzugezogene Kreisarzt jedoch bezeichnete das Kind als einen Knaben. Das Kind wurde in der Folge als Mädchen aufgezogen und war bis Juni 1923, also bis zum 13. Lebensjahr, gesund. Dann traten Schmerzen in der linken Flankengegend auf. Der zu Rate gezogene Arzt stellte einen Tumor im Bauche fest, weswegen das Kind die I. chirurgische Universitätsklinik aufsuchte. Dort gab es an, bereits vor Auftreten der Schmerzen selbst eine Geschwulst im Unterbauch gefühlt zu haben, die aber weiter keine Beschwerden verursachte. Aus dem auf der Klinik erhobenen Befund sei nur folgendes Wesentliche hervorgehoben¹:

Leib nicht aufgetrieben. Über der Symphyse ein höckeriger, über mannsfaustgroßer Tumor zu tasten, ebenso eine Geschwulst im linken Hypochondrium, die bis unter den Rippenbogen reicht und aus mehreren, etwa hühnerei- bis apfelgroßen Knoten besteht. Beide Geschwülste sind von derber Konsistenz und respiratorisch nicht verschieblich. Bei der rectalen Untersuchung erweist sich das kleine Becken von einem derben, kindskopfgroßen Tumor ausgefüllt. Das äußere Genitale stellte sich als etwa 4 cm langer Penis mit kurzem Präputium und freiliegender Glans penis dar. An Stelle des Serotums große Schamlippen. Von einem ziemlich tiefen Grübchen an der Spitze der Glans eine rapheähnliche Falte zwischen den Labien nach abwärts ziehend bis zu zwei hintereinander gelegenen, etwa stecknadelkopfgroßen Öffnungen in der Perinealgegend. Miktion erfolgte aus der vorderen dieser beiden Öffnungen. Die hintere Öffnung führt in einen etwa 1 cm weit sondierbaren Gang. Eine am 9. 11. 23 vorgenommene Probelaparotomie zeigt einen vollkommen unbeweglichen, das kleine Becken ausfüllenden, grobhöckerigen Tumor,

¹ Bezüglich der genauen klinischen Befunde sei auf die Mitteilungen von *Gold* in Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 38, 102 (1924) und Arch. klin. Chir. 158, H. 3, 500 (1930) verwiesen.

der das ganze innere Genitale in sich einbezog, wobei nicht entschieden werden konnte, ob dasselbe männlichem oder weiblichem Geschlecht entsprach. In der Milzgegend tastete man einen ähnlichen, über mannsfaustgroßen, höckerigen, retroperitonealen Tumor. Da eine radikale Operation unmöglich erschien, wurde eine Röntgenbehandlung eingeleitet, in deren Verlauf sich das Allgemeinbefinden des Kindes zunehmend besserte. Ende Mai 1924 waren die seinerzeit tastbar gewesenen Tumoren anscheinend spurlos verschwunden. In der Folgezeit trat ein völliger Umschwung im Wesen des Kindes ein; die Stimme begann tiefer zu werden, Genitalbehaarung trat auf, nächtliche Erektionen stellten sich ein, das psychische Verhalten änderte sich insoferne, als der Kranke sich als Mann fühlte. Wegen einer plastischen Operation am Gliede suchte er im Oktober 1927 neuerlich die Klinik auf. Bei der nunmehr durchgeführten Untersuchung fand sich im Abdomen nirgends eine Geschwulst, in dem rechten großen Labium war nunmehr ein haselnußgroßer Knoten (Testikel?) tastbar, während links ein solcher fehlte. Der Zustand des äußeren Genitales war sonst unverändert. 9. 12. 32 wurde der Patient, der mittlerweile seinem Beruf als Friseurlehrling nachgekommen war, neuerlich ins Spital eingeliefert und gab hier an, vor 3 Tagen mit Erbrechen, Schüttelfrost erkrankt zu sein. Es wurde eine Nephritis festgestellt, der der Patient unter den Erscheinungen der urämischen Intoxikation am 20. 11. 32 erlag.

Die 18 Stunden post mortem vorgenommene *Obduktion* ergab als Todesursache eine subakute Nephritis mit urämischer Enteritis. Bezüglich des äußeren Habitus der Leiche sei erwähnt, daß das 163 cm lange, mittelkräftig und ebenmäßig gebaute Individuum ein nur spärliches Fettpolster zeigte, an der Oberlippe fand sich leichter Bartanflug, das Kinn ziemlich stark mit schwarzbraunen Haaren bewachsen. Mammae parenchymarm. Die Areolae und die kleinen Mamillen kaum pigmentiert. Thorax unbehaart, auch die Axillarhaare spärlich. Weiblicher Behaarungstypus des Genitales, ziemlich reichlich Haare an der Innenseite beider Oberschenkel.

Äußeres Genitale: Penis (Abb. 1) von der Wurzel zur Spitze 6 cm messend, ein Präputium nicht nachweisbar. An der Spitze der Glans eine grubchenförmige Eindellung, von hier aus eine Raphe bis zum Perineum verlaufend, die durch eine quere Narbe (nach plastischer Operation) unterteilt wird. 5 cm unterhalb der Glans penis beginnend, zwei flügel förmig auseinanderweichende Hautfalten. Zwischen diesen am Ende der erwähnten Raphe zwei Gänge sondierbar, die durch eine quere, etwa 2 mm breite Hautbrücke voneinander getrennt sind. Rechterseits tastet man entsprechend dem Ende des äußeren Leistenkanals eine etwa haselnußgroße, weiche Resistenz.

Die *Sektion der inneren Organe* ergab als auffälligen Befund zunächst eine beträchtliche Vergrößerung beider Nebennieren, von denen die rechte 44 : 43 : 8, die linke 58 : 33 : 11 mm maß, dabei die Form der Organe normal, die Rinde sehr lipoidreich, die Marksubstanz o. B. Das retroperitoneale Zellgewebe am unteren Pol der linken Nebenniere und auch das perirenale Zellgewebe links von der beschriebener Beschaffenheit; hier einzelne kleine, gelbe, teilweise verkalkte Einlagerungen zu sehen. Im kleinen Becken linkerseits das retroperitoneale Zellgewebe ausgedehnt schwierig umgewandelt und hier umfangreiche Verwachsungen zwischen der seitlichen Beckenwand und Dünndarmschlingen. Ein Tumor, entsprechend dem seinerzeit erhobenen Befund, fand sich nicht. Die Harnblase an

normaler Stelle gelegen, o. B. In Verfolgung der Urethra zeigt sich, daß dieselbe an der ventral gelegenen Öffnung unterhalb der Raphe penis nach außen mündet.



Abb. 1.

Ein Colliculus seminalis nicht zu sehen. Beiderseits der Stelle, wo er sich normalerweise findet, zwei seichte, symmetrisch zur Mittellinie angeordnete Gänge mündend,

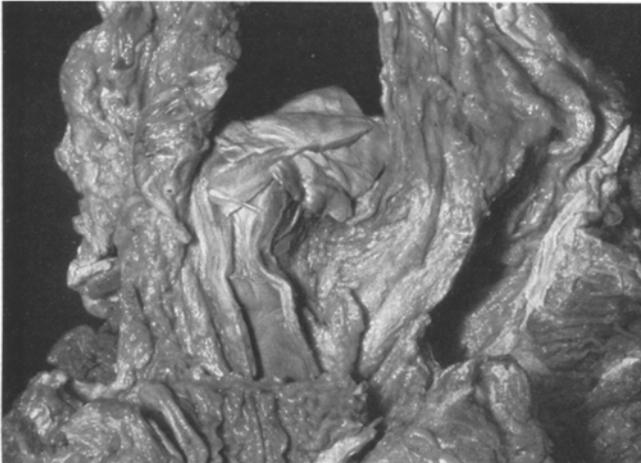


Abb. 2. Inneres Genitale. Ansicht von rückwärts. Mastdarm teilweise entfernt.

die mit der feinsten Sonde auf etwa 2 mm weit zu sondieren sind und kranialwärts und etwas seitlich verlaufen. Eine Prostata makroskopisch nicht nachweisbar. Das periurethrale Zellgewebe an der der Vorsteherdrüse entsprechenden Stelle jedoch stark verdickt, auf der Schnittfläche grauweiß. Hinter der Urethra gelegen

und entsprechend der zweiten, eingangs erwähnten Öffnung in der Perinealgegend eine $2\frac{1}{2}$ cm lange Vagina darstellbar, die deutliche Falten zeigt und etwa federkiel-dick ist. Am kranialen Ende dieser Scheide eine Portio zu sehen, von der aus beginnend ein 5 cm langer Uterus unicornis dexter ausgeht (Abb. 2). Rechterseits setzt sich eine 7 cm lange und ein deutliches Fimbrienende zeigende Tube bis in den offenen rechten Leistenkanal fort (Abb. 3). Entsprechend einer Mesosalpinx findet sich ein 14 : 4 : 3 mm großes, von Serosa überzogenes, oberflächlich flachhöckeriges Gebilde, das, wie ein Durchschnitt zeigt, aus einem grauweißlichen, weichen Gewebe besteht. Diesem hängt an dünnem Stiel ein etwa kleinerbsen-großes Cystchen an, das mit klarer, wässriger Flüssigkeit gefüllt ist. Mit der Tube durch eine breite, binde-gewebige Platte in Verbindung, gleichfalls im Leistenkanal ge-legen, ein 20 : 17 : 8 mm großer, oberflächlich ebenfalls von glat-ter Serosa überzogener Knoten, der makroskopisch einem Hoden gleicht. Auf der Schnittfläche erscheint derselbe aus einem blaßgraubräunlichen, homoge-nen Gewebe aufgebaut. Am linken Ende des Fundus uteri, der keine Ligamenta rotunda zeigt, eine Tube nicht darzu-stellen. Vielmehr zieht hier zur seitlichen Beckenwand ein der-ber, fibröser Strang, welcher ohne scharfe Grenze in dem früher beschriebenen, schwieli-gen Zellgewebe links im kleinen Becken sich verliert.

Auf Grund dieses makro-skopischen Befundes war *zunächst* anzunehmen, daß es sich bei dem im rechten Leistenkanal befindlichen Gebilden um einen wohlaus-gebildeten Eileiter mit Fimbrienende, ein „Ovarium“, gelegen in der zugehörigen Mesosalpinx, und um einen „Hoden“ handeln dürfte, der frei im offenen Leistenkanal lag. Linkerseits war makroskopisch eine Differenzierung infolge der ausgedehnten Schwielenbildung an ent-sprechender Stelle nicht möglich. Die umfänglichen Kalkablagerungen und Narben links im kleinen Becken, wie auch die derben Schwielen-züge, gleichfalls vergesellschaftet mit Kalkablagerungen im Bereiche des retroperitonealen Zellgewebes in der Nachbarschaft der linken Niere und Nebenniere, waren angesichts der Angaben aus der Kranken-geschichte wohl mit größter Wahrscheinlichkeit als Überbleibsel des im Jahre 1923/24 diagnostizierten Tumors anzusprechen, der offensichtlich unter dem Einfluß der intensiven Röntgenbestrahlungen bis auf die erwähnten spärlichen Reste völlig geschwunden war.



Abb. 3.

Die *histologische Untersuchung* der innersekretorischen Drüsen ergab an *Thyreoidea*, *Pankreas* und *Pinealis* keine pathologischen Veränderungen. Auch die *Epithelkörperchen* waren bis auf wenig eosinophile Zellen unverändert, der *Thymus* stark fettdurchwachsen, mit großen, teilweise verkalkten *Hassalschen Körperchen* in dem spärlichen Parenchym. Die *Hypophyse* bot in der Pars nervosa keine Abwegigkeiten von der Norm, im Mittelteil fanden sich ziemlich umfangliche, von Kolloid erfüllte Hohlräume, im Vorderlappen die Zahl der Eosinophilen, Basophilen und Hauptzellen, wie auch ihre Verteilung über die einzelnen Abschnitte der Norm entsprechend. „Helle Zellen“ fehlten. An den *Nebennieren* histologisch, abgesehen von einer Hypertrophie der Rinde, keine pathologischen Veränderungen. *Mammaren* parenchym ungemein spärlich, nur ganz vereinzelt unverästelte, von einschichtigem, niedrigem Zylinderepithel ausgekleidete Gänge in sehr faserreichem, kernarmem Bindegewebe zu sehen. In Schnitten, die aus verschiedenen Abschnitten der Harnröhre und des ihr angelagerten derben Gewebes stammten, fanden sich nirgends Anhaltspunkte für das Bestehen eines Colliculus seminalis oder von Samenblasen, wohl aber wurde der Anfangsteil der Urethra von *vorne* sowohl wie von *rückwärts* von reichlich Bindegewebe umhüllt, das sehr reichlich ziemlich mächtige Bündel glatter Muskulatur eingeschlossen hielt. Zwischen diesen fanden sich zahlreiche, von einem mehrschichtigen, oftmals papilläre Exreszenzen bildenden Epithel ausgekleidete, verzweigte Gänge, die nach Lage und Aussehen als Anteile der *Prostata* angesehen werden mußten. Sie mündeten an jener Stelle der Harnröhre, wo mit freiem Auge die bereits erwähnten zwei kleinen Lücken feststellbar gewesen waren.

In Schnitten von der *rechten Tube* keine von der Norm abweichenden Verhältnisse. Das zunächst als Ovarium angesprochene Gebilde erwies sich jedoch bei der histologischen Untersuchung als ein *Nebenhoden*, der, wohl entwickelt, sich in einen Ductus deferens fortsetzte, der parallel zum rechten Eileiter verlief und an der Vorderfläche des Uterus, nahe seiner lateralen Kante in dem subperitonealen Gewebe der Gebärmutter sich etwas oberhalb des Orificium internum uteri verlor. Die histologische Untersuchung des *linkerseits im kleinen Becken gelegenen Schwielen*gewebes zeigte in zahlreichen, von verschiedenen Stellen entnommenen und in Reihenschnitten untersuchten Scheibchen nur einen (*linken*) Eileiter, dessen Schleimhautstroma verbreitert war und dessen epitheliale Decke nur mehr andeutungsweise einen Flimmerbesatz trug. Auch auf dieser Seite fanden sich, gleichfalls in schwieliges Bindegewebe eingebettet, atrophische *Nebenhodenkanälchen* mit stark verbreitertem Interstitium. Anteile des Ductus deferens waren auf dieser Seite trotz sorgfältiger Durchmusterung von Reihenschnitten nicht nachzuweisen. Das Schwielenewebe umschloß sehr umfangliche Kalkherde, in denen an zahlreichen Stellen ausgedehnte Knochenbildung anzutreffen war.

Die histologische Untersuchung des *Uterus* zeigte ein schmales Myometrium mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Auch das Stroma der Uterinschleimhaut war stark verbreitert und enthielt nur spärliche, von einem niedrigen Zylinderepithel ausgekleidete, vielfach verästelte Drüsen, die an mehreren Stellen ziemlich weit in die inneren Muskellagen der Gebärmutter vorgeschoben waren. Die Schleimhaut der *Vagina* bot mikroskopisch nichts Auffälliges.

Am meisten Interesse beanspruchte das Verhalten des im rechten Leistenkanal gelegenen *Hodens*. Bei schwacher Vergrößerung untersucht, fand sich zunächst eine ziemlich mächtige *Tunica albuginea* und von dieser umschlossen ein Parenchym, das zunächst den Eindruck eines fibrös-atrophischen Testikels machte. Die Membrana propria der „Kanälchen“ erschien stark verdickt, hyalin, das Epithel derselben zwar mehrschichtig, aber aus indifferenten Zellen mit großen, zumeist auch hellen Kernen bestehend und vielfach diese Zellen das ganze Lumen der „Kanälchen“ ausfüllend, so daß stellenweise solide epitheliale Stränge zu sehen waren. Spermien waren nirgends nachweisbar. Das interstitielle Gewebe allenthalben

reichlich vorhanden, aus Zellen mit ovalen, meist chromatinarmen Kernen aufgebaut und an mehreren Stellen braunes Pigment führende Zellen nach Art der *Leydigschen*, in Form größerer und kleinerer Gruppen enthaltend. Eisenreaktion negativ. Ein *Rete testis* fand sich an derjenigen Seite dieses Gebildes, welche dem Ductus deferens bzw. dem Eileiter zugewendet war, doch ließ sich ein Zusammenhang desselben mit dem Ductus deferens *nicht* nachweisen.

Entsprachen die geschilderten Veränderungen denen, wie sie als für einen atrophischen Hoden kennzeichnend angegeben werden, so erschien auffallend, daß unterhalb der Tunica albuginea, also in den oberflächlichen Schichten des

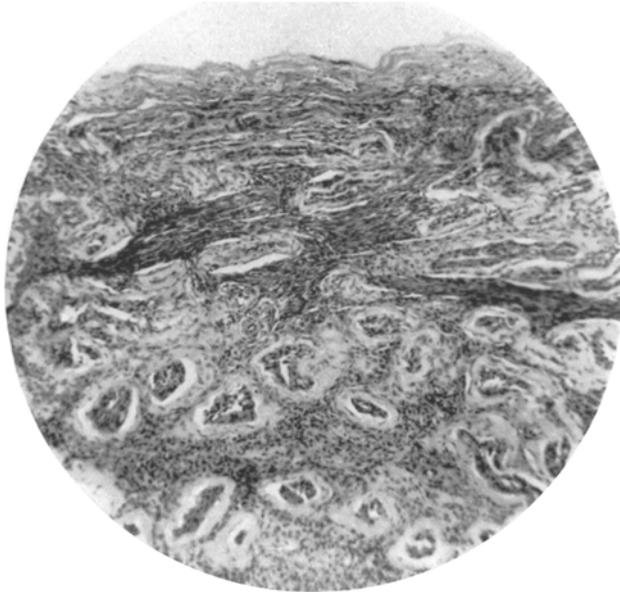


Abb. 4.

Hodens, das Stroma teilweise einen anderen Charakter zeigte (Abb. 4). Die Kerne der hier dicht aneinander gefügten Zellen ausgesprochen spindelig, chromatinreich und die Zellen selbst in welligen, sich wie durchflechtenden Bündeln angeordnet. Durch dieses Verhalten erinnern diese Anteile schon bei schwacher Vergrößerung an Ovarialstroma, doch konnten in Serienschnitten Follikel oder Gebilde, die als Reste solcher oder als unreife Follikel hätten gedeutet werden können, nirgends aufgefunden werden.

Die geschilderten Verhältnisse sind schematisch in Abb. 5 wiedergegeben. Das Vorhandensein wenn auch nur einer Geschlechtsdrüse auf der rechten Seite, die ihrem histologischen Verhalten nach am ehesten einem Hoden gleichkommt, würde die Einreihung des Falles in die Gruppe des *Pseudohermaphroditismus masculinus* gestatten.

Die Zahl der im Schrifttum niedergelegten Veröffentlichungen über Hermaphroditismus beim Menschen, sei es rein kasuistischer Mitteilungen, sei es größerer, umfassender Darstellungen, ist eine sehr große

(Neugebauer, Sauerbeck, Meixner, Pick u. v. a.). Mit zunehmender Erkenntnis über die Funktion der Hormone, mit den Ergebnissen der

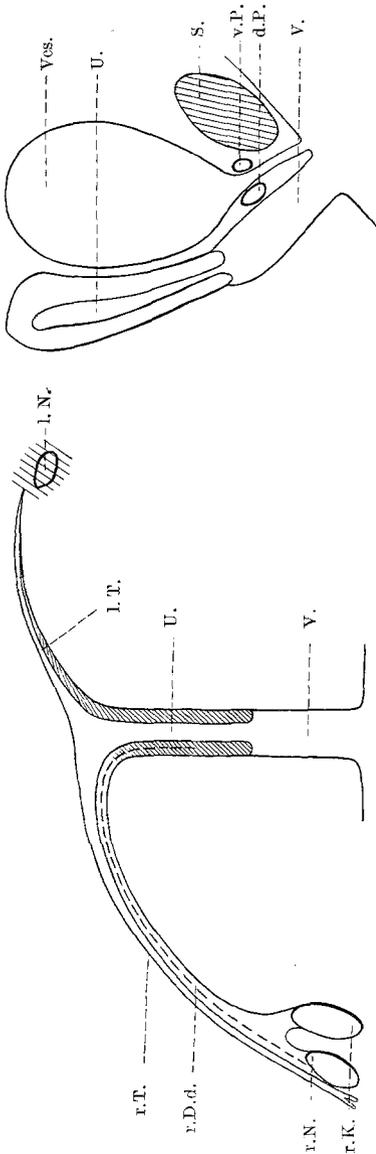


Abb. 5. r. T. rechte Tube, l. T. linke Tube, r. N. rechter Nebenhoden, l. N. linker Nebenhoden, r. D. d. rechter Ductus deferens, l. D. d. linker Ductus deferens, V. Vagina, Ves. Harnblase, S. Symphyse, v. P. ventral der Urethra gelegener Teil der exantalen Prostata, d. P. dorsal der Urethra gelegener Teil der exantalen Prostata.

Transplantation von Gonaden, der Erforschung der Parabiose in ihren Beziehungen zur „Geschlechtsumwandlung“ bei Wirbeltieren wurden zahlreiche neue Gesichtspunkte in dieser Frage gewonnen. Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen von Goldschmidt jedoch wurden unseres Wissens erst von Moszkowicz zur Klärung von Zwitterbildungen beim Menschen herangezogen.

Wie bekannt, konnte Goldschmidt durch Kreuzung weit entfernter Rassen des Schmetterlings *Lymantria dispar* nach Belieben Sprößlinge produzieren, deren Differenzierung in der Richtung eines Geschlechtes begann, deren Differenzierung jedoch mit der endgültigen Ausbildung der entgegengesetzten Geschlechtscharaktere endete. Diese Beobachtung veranlaßte ihn, den Mechanismus dieser „Umwandlung“ genauer zu untersuchen und brachte ihn zu der Überzeugung, daß eine Störung im „Geschlechtschromosomenmechanismus“ die Ursache dieses eigentümlichen Umwandlungsvorganges sei. Dabei stellte es sich als notwendig heraus, der mehr

minder statischen Vererbungstheorie Gregor Mendels gewisse Faktoren hinzuzufügen, die sie in eine dynamische verwandeln sollten. Das grundsätzlich Neue der Goldschmidtschen Lehre ist somit die Anschauung,

daß ein *genetisch* z. B. *männlich* angelegtes (genotypisch männliches) Individuum sich nicht unter allen Umständen zu einem auch *phänotypisch* durchaus männlichen Individuum ausbilden muß, sondern eben unter dem Einfluß derartiger „Faktoren“ (Geschlechtsbestimmer), mehr minder ausgeprägt, sich zu einem *weiblichen* Individuum entwickeln kann. Solche Individuen nennt *Goldschmidt Intersexe* und unterscheidet männliche und weibliche Intersexe. Die genetische Anlage ersterer ist männlich, sie beginnen sich zunächst in der Richtung eines männlichen Individuums zu differenzieren, doch endet ihre Entwicklung mit der Ausbildung der weiblichen Organe bzw. Geschlechtsmerkmale. Bei weiblichen Intersexen ist der Vorgang ein umgekehrter. Der Zeitpunkt, zu welchem dieser „*Geschlechtsumschlag*“ eintritt, wird als *Drehpunkt* bezeichnet und ist abhängig von dem Maße des Überwiegens der weiblichen bzw. männlichen Faktoren, der sog. *Epistase*, also bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der ursprünglichen Zahl der Geschlechtschromosomen.

Es ist einleuchtend, daß die *zeitliche* Lage dieses Drehpunktes von allergrößtem Einfluß auf das schließlich sich ergebende Endresultat der Differenzierung der fetalen Gewebe sein wird. Da die Differenzierungsgeschwindigkeit der Zellgruppen bzw. der Gewebe für die Geschlechtsorgane, für beide Geschlechter verschieden ist, wird ein zur gleichen Zeit einsetzender „*Drehpunkt*“ (Geschlechtsumschlag) ein genetisch männliches Individuum anders beeinflussen als ein genetisch weibliches. Bei der Vielheit der hier in Betracht kommenden Bedingungen ist es nur möglich, *annähernd* mehr minder genau abzuschätzen, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung in einem besonderen Falle der Drehpunkt gelegen war. Derartige Überlegungen hat *Moszkowicz* als erster für den Menschen versucht und die verschiedenen Abstufungen der Intersexe beim Menschen unter diesem Gesichtspunkte geordnet. *Krediet* benützte die *Goldschmidtsche* Lehre bei der Erklärung von Zwitterbildungen bei Schweinen und Ziegen.

Es erscheint uns unmöglich, in dem uns beschäftigenden Falle und auch ganz allgemein Schlüsse über die Lage des „*Drehpunktes*“ aus der Analyse nur *eines* Organs zu ziehen. Nur durch Vergleich möglichst vieler Organe und Organanlagen in bezug auf das Stadium ihrer Ausbildung bzw. Rückbildung, kann es gelingen, eine annähernd zutreffende Angabe über den Zeitpunkt eines Geschlechtsumschlages zu geben.

Bei dieser Gelegenheit dürfte es sich empfehlen, einen kurzen Überblick über die zeitliche Folge der Ausbildung der hier in erster Linie in Betracht kommenden Organe zu geben.

Zunächst sei daran erinnert, daß sowohl in genetisch männlichen wie genetisch weiblichen Embryonen die erste Anlage der *Müllerschen Gänge* zu einem Zeitpunkte erscheint, in dem die Steiß-Scheitellänge derselben etwa 8,5 mm beträgt (*Fischel*¹).

¹ Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Professor *Fischel* und Herrn Primarius *Moszkowicz* für die freundlichen Ratschläge, die sie uns bei der Bearbeitung des Falles zuteil werden ließen, unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Bei beiden Geschlechtern schreitet die weitere Differenzierung etwa mit der gleichen Geschwindigkeit fort und bei etwa 32 mm Steiß-Scheitellänge erreichen die soliden Endstücke der Müllerschen Gänge den Sinus urogenitalis. Beim weiblichen Individuum schreitet die Entwicklung zur Ausbildung von Uterus und Tuben fort, bei männlichen Embryonen von etwa 34 mm Steiß-Scheitellänge beginnt die Involution und ist die Rückbildung etwa bei einer Steiß-Scheitellänge von etwa 50 mm vollendet. Die gleichfalls bei beiden Geschlechtern angelegten *Wolffschen Gänge* beginnen bei weiblichen Embryonen von etwa 50 mm Steiß-Scheitellänge rückgebildet zu werden (*Keibel* und *Mall*, angeführt nach *Moszkowicz*) und Epooophonon und *Gartnersche Gänge* sind die gelegentlich davon noch anzutreffenden Reste. In unserem Falle ist ein (rechtes) Vas deferens als Rudiment vorhanden, Nebenhodenkanälchen finden sich auf beiden Seiten, doch sind sie *nicht* mit der Keimdrüse in Verbindung. Nach *Fischel* kommt diese Verbindung erst bei Feten im 4. Monat zustande, so daß aus diesem Umstande sich ein Schluß auf den Zeitpunkt der „Drehung“ vielleicht wird ziehen lassen. Die Differenzierung der *Gonaden* beginnt bei männlichen Embryonen schon bei etwa 14 mm Steiß-Scheitellänge, also recht frühzeitig, bei weiblichen Embryonen ein wenig später. Überdies wird die grobe Differenzierung des Eierstockes etwas später erreicht als die des Hodens. Eine Tunica albuginea wird ferner beim Ovar nicht gebildet, während sie bei männlichen Embryonen von 17 mm Steiß-Scheitellänge bereits erkennbar ist und bei solchen von 50 mm Steiß-Scheitellänge schon eine nicht unerhebliche Dicke aufweist. Schließlich hat *Moszkowicz* gezeigt, daß auch die *Vorsteherdrüse* bei *beiden* Geschlechtern angelegt wird, und zwar bei Embryonen von etwa 40 mm Steiß-Scheitellänge. Diese Anlage besteht aus zwei Teilen, einem kranial und einem caudal vom Samenhügel befindlichen. Bei männlichen Embryonen wird der caudale Teil zur Vorsteherdrüse ausgebildet, der kraniale verfällt der Rückbildung bzw. bleiben Reste als akzessorische Drüsen der Urethra bestehen. Bei weiblichen Individuen verfällt der caudale Teil der Involution, während aus der kranialen Anlage submuköse Drüsen in der Harnröhrenschleimhaut hervorgehen. *Moszkowicz* kam zu dem Schluß, daß „bei weiblichen Zwittern sich die Prostata proximal von der Einmündung der Scheide in den Sinus urogenitalis findet, bei männlichen sitzt sie distal von der Scheidenmündung“. Auf diese Verhältnisse sei deshalb besonders hingewiesen, weil auch in unserem Falle Teile eines als Prostata anzusprechenden Gangsystems sich *vor*, also kranial, der Vagina, mithin kranial von einem zu gewärtigenden — aber nicht zur Ausbildung gelangten — Samenhügel gefunden haben.

Wenn wir uns nun der Besprechung der in unserem Falle erhobenen Befunde mit Rücksicht auf die von *Goldschmidt* vertretene Lehre von den Intersexen zuwenden, so ist zunächst zu sagen, daß im vorliegenden Falle ohne Zweifel zunächst einmal eine Zwitterbildung vorliegt. Das Vorhandensein von dem männlichen sowohl wie dem weiblichen Geschlechte eigenen Teilen der Geschlechtsorgane stellt dies außer Frage. An der vorhandenen einen Keimdrüse jedoch finden sich Besonderheiten, die zunächst nicht ohne weiteres eine Einreihung derselben in die aus dem Schrifttum bereits bekannten Befunde gestattet. Es sei daher noch einmal daran erinnert, daß sich in der den Eindruck eines Hodens machenden Keimdrüse Anteile nachweisen ließen, die durch die Beschaffenheit des Stromas weitgehend an Eierstockgewebe gemahnten. Dieser Umstand ist es, der uns veranlaßt, bei der Identifizierung dieser Gonade als eines typischen Testikels Vorsicht walten zu lassen. Wir haben unsere diesbezüglichen Schnitte auch Herrn Professor *Patzelt* vorgelegt, der uns bestätigte, daß das Vorhandensein eines so zellreichen,

an spindeligen Elementen so reichen Zwischengewebes in einem Hoden zumindest einen ungewöhnlichen Befund darstellt. Auch der Vergleich der Präparate mit anderen, die von verschiedenen Fällen von Kryptorchismus und von Eunuchoiden stammten, ergab uns nur in einem Fall ein ähnliches Bild. Die von *Altmann* veröffentlichte Beobachtung betraf einen Eunuchoiden von 27 Jahren (Fall 4 in der Publikation von *Altmann*). In Schnitten vom Hoden dieses Falles konnten wir bei der Nachuntersuchung der Präparate ein ähnliches Verhalten des Stromas feststellen. In dem uns zugänglichen Schrifttum haben wir über ein derartiges Verhalten des Zwischengewebes keine Angaben auffinden können.

Wir glauben uns somit zu der Annahme berechtigt, daß dem geweblichen Aufbau der Keimdrüse in unserem Falle eine gewisse Besonderheit zukommt und daß es vielleicht möglich erscheint, im Hinblick auf die *Goldschmidtsche* Lehre vom Geschlechtsumschlag diese Eigentümlichkeit zu klären.

Bei der Annahme eines Geschlechtsumschlages sind zwei Fragen zu erörtern: Erstens die Frage, ob das Individuum *genetisch männlich* ist, die Differenzierung also zunächst in der Richtung der Männlichkeit erfolgte, zu einem bestimmten Zeitpunkt jedoch, dem „Drehpunkt“, ein Umschlag in die Richtung des weiblichen Geschlechtes einsetzte. Im Gegensatz hierzu könnte es sich um ein *genetisch weibliches* Individuum handeln, das erst im Laufe der Entwicklung eine Vermännlichung erfahren hat. Die zweite Frage wäre die nach dem *Zeitpunkte* der jeweiligen Umwandlung, d. h. *wann* im Laufe der Entwicklung der „Drehpunkt“ anzusetzen wäre.

Um bei der Beantwortung der ersten Frage sicherzugehen, wäre es erforderlich, die Zahl der Chromosomen womöglich in den tadellos erhaltenen Geschlechtszellen festzustellen. Dies ist in dem vorliegenden Fall aus begrifflichen Gründen unmöglich. Wir müssen daher unsere Schlüsse aus den gegebenen *Organverhältnissen* zu ziehen suchen.

Wenn wir zunächst annehmen, daß es sich bei dem in Rede stehenden Individuum um ein *genetisch männlich angelegtes* handelt, bei dem überdies der Geschlechtsumschlag *früh* einsetzte, müssen wir erwarten, daß die Abkömmlinge der *Müllerschen* Gänge relativ gut entwickelt sind. Dies ist der Fall: Tuben und Uterus sind vorhanden und auch makroskopisch deutlich darstellbar. Andererseits sollten die Abkömmlinge der *Wolffschen* Gänge weitgehend rückgebildet sein. Auch dies trifft zu; wir finden nur das rechte Vas deferens teilweise ausgebildet und daneben beide Epididymis. Dabei zeigt das Vas deferens in seinem *kranialen* Anteil annähernd normales Verhalten, es endet aber bereits in der Höhe des Orificium internum uteri, es hat sich also in diesem Abschnitt rückgebildet. Auch die Abwesenheit der *Wolffschen* Gänge deutet darauf hin, daß die Differenzierung der *Wolffschen* Gänge nicht in regelrechter Weise erfolgte, sondern früh unterbrochen wurde. Ein

später Geschlechtsumschlag eines genetisch männlich angelegten Individuums kommt also nicht in Frage, auch deswegen nicht, weil das wohl vorhandene Rete testis in keinerlei Beziehung zu den gut ausgebildeten Kanälchen der Epididymis getreten ist. Dabei sei daran erinnert, daß eine Vereinigung dieser beiden Gangsysteme nach *Fischel* erst Ende des dritten oder Anfang des vierten Monats einsetzt, also zu einem recht späten Zeitpunkt.

Im Gegensatz zu dem eben Angeführten könnte man auch annehmen, daß das Individuum *genetisch weiblich angelegt* war, erst im Laufe der Differenzierung erfolgte der Umschlag in das entgegengesetzte, also dann männliche Geschlecht. In diesem Falle müssen wir erwarten, daß, wenn der Drehpunkt *früh* einsetzte, Uterus und Tuben ganz rudimentär entwickelt oder kaum nachweisbar sind, die Abkömmlinge des *Wolffschen* Ganges hingegen gut ausgebildet erscheinen. Diese Forderungen sind bei dem in Rede stehenden Individuum nicht erfüllt, also ist die Annahme eines frühen Drehpunktes in einem genetisch weiblichen Individuum sicher unzutreffend. Sollte der Geschlechtsumschlag *spät* erfolgt sein, wäre mit dieser Annahme das Vorliegen hypoplastischer Abkömmlinge der *Müllerschen* Gänge wohl zu vereinen, was für den in Rede stehenden Fall auch zutrifft. Dabei dürften wir aber auch erwarten, Ligamenta rotunda zu finden. Warum das Rete testis und die Epididymis miteinander aber in keiner Verbindung stehen und warum Samenblasen nicht entwickelt wurden, ist bei dieser Annahme aber gleichfalls schwer zu beantworten.

Was die *Keimdrüse* anlangt, so finden wir testisähnliche Gänge ohne kennzeichnendes Epithel, aber eine wohlausgebildete Tunica albuginea. Eine solche entwickelt sich in Ovarien nicht, ist aber bei einer Steiß-Scheitellänge des Embryos von 17 mm angedeutet und bei einer solchen von 40—50 mm deutlich ausgeprägt und breit. Auch wenn es sich um eine primär weiblich angelegte Gonade handeln würde, die sekundär einen Geschlechtsumschlag, eine Umwandlung also in einen Testikel erfahren hat, würden wir eine wohlausgebildete Tunica vermissen. In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von *Healey* und *Guy* bemerkenswert, die bei der Obduktion einer 29jährigen, an Hirnblutung verstorbenen „Frau“ eine einzige Keimdrüse fanden, die tubuläre Gänge aufwies und die sie als Hoden ansprachen. Da die Frau menstruiert hatte, erinnern die Autoren an die Befunde *Lillies* bei den sog. Zwicken, wo eine *genetisch weibliche* Gonade „durch Unterdrückung der Rinde und Überentwicklung der Markstränge unter dem Einfluß der männlichen Geschlechtshormone“ die Struktur eines Testikels zeigen kann. Eine derartige „umgewandelte“ Keimdrüse zeigt also zentral hodenähnliches, in den Randteilen eierstockähnliches Gewebe ein Befund, der auch für das in Rede stehende Individuum zutrifft. Jedoch mit einem, wie es uns dünkt, wesentlichen Unterschied. *Healey*

und *Guy* erwähnen ausdrücklich, daß nur eine sehr *dünne* („delicate fibrous“) Tunica albuginea zu sehen war. Im vorliegenden Fall aber fand sich eine deutliche, stellenweise sogar sehr breite Tunica albuginea. Dieser Umstand spricht dagegen, daß eine primär weiblich angelegte Keimdrüse sekundär in eine männliche „umgewandelt“ wurde; viel besser steht diese Tatsache mit der Annahme im Einklang, daß eine primär männliche Gonade sekundär in eine weibliche, allerdings nur unvollkommen umgewandelt wurde. Fehlen doch typische Follikel oder ihre Reste. Auch die *Lage* dieser Keimdrüse im Leistenkanal könnte in dem Sinne verwertet werden, daß es sich um eine primär männlich angelegte handelt, da ja ein Descensus stattgefunden hat. Doch lassen sich bindende Schlüsse aus diesem Umstand mit Sicherheit nicht ziehen.

Wohl aber scheint uns die *Lage der Vorsteherdrüse* in dieser Hinsicht von Bedeutung zu sein. Die Prostata bzw. dieser Drüse gleichende Gänge finden sich, wie erwähnt, ventral oder vor der Vagina und kranial von der äußeren Scheidenöffnung. *Moszkowicz* hat gefunden, daß als weibliche Pseudohermaphroditiden klassifizierte Scheinzwitter eine Vorsteherdrüse an der angeführten Stelle (s. Abb. 5) aufwiesen. Auch fehlen gewöhnlich Vasa deferentia und Samenblasen bei solchen Scheinzwittern, was bezüglich der ersteren teilweise, bezüglich der letzteren völlig für das in Rede stehende Individuum zutrifft.

Die Ausbildung der Mammae, der Behaarung usw., die sicherlich zu einem bedeutsamen Teil eine Folge sekundärer Hormonwirkung ist, glauben wir zur Bestimmung der *genetischen* Anlage des vorliegenden Falles nicht heranziehen zu dürfen. Dies um so weniger, als sich ja offensichtlich an Stelle der zweiten (linken) Keimdrüse ein Gewächs befunden hat, über dessen Natur und etwaige hormonale Einflußnahme wir nichts auszusagen vermögen, da dasselbe ja durch die Röntgenbestrahlung zum Verschwinden gebracht wurde. Auch der ungewöhnlichen Größe der Nebennieren können wir keine absolute Beweiskraft zubilligen, obwohl *Kaufmann* vermerkt, daß sie als „etwas Besonderes für den weiblichen Pseudohermaphroditismus anzusehen ist“. Liegen doch gleichartige Beobachtungen auch vereinzelt für männliche Scheinzwitter vor.

Mit den oben angeführten Tatsachen scheint uns am besten die Annahme übereinzustimmen, daß es sich um ein *genetisch männliches Individuum* handelt. Das Vorhandensein einer Tunica albuginea, die Lage der Prostata sprechen in erster Linie in diesem Sinne. Die vorhandene Keimdrüse jedoch ist nicht als ein typischer Testikel anzusprechen, sie zeigt vielmehr ein gewebliches Verhalten, das den Schluß gestattet, daß in einer primär männlichen Gonade eine teilweise Umwandlung in eine weibliche Keimdrüse erfolgte. Die Analyse der verschiedenen Entwicklungsgrade der Abkömmlinge der *Müllerschen* und *Wolffschen* Gänge führt des weiteren aber auch zu der Annahme, daß diese

Umwandlung mithin der Geschlechtsumschlag in dem in Rede stehenden Individuum zu einem Zeitpunkte erfolgte, in dem die Keimdrüse bereits eine teilweise Differenzierung im Sinne eines Hodens durchgemacht hatte. Da diese Differenzierung der männlichen Gonade schon bei Embryonen von 14 mm Steiß-Scheitellänge beginnt, die Involution der Müllerschen Gänge aber erst bei einer Steiß-Scheitellänge von etwa 34 mm einsetzt, so dürfen wir annehmen, daß genügend Zeit gegeben war, bei eintretendem Geschlechtsumschlag im Sinne Goldschmidts die weitere Differenzierung der Abkömmlinge der Müllerschen Gänge bis zu einem sehr beträchtlichen Grade durchzuführen. Es wäre dann der „Drehpunkt“ bei dem vorliegenden Falle etwa in diesen Zeitabschnitt — also zwischen 14 und 34 mm Steiß-Scheitellänge — der embryonalen Entwicklung zu verlegen.

Somit müßte das Individuum im Sinne Goldschmidts als ein *männliches Intersex* bezeichnet werden, bei dem der Geschlechtsumschlag zu einem verhältnismäßig *frühen Zeitpunkte* eingetreten ist.

Wir sind uns bewußt, daß die im vorhergehenden niedergelegte Anschauung sicherlich manchem Zweifel begegnen wird. Sie durch Anführung ähnlicher Fälle aus dem Schrifttum zu stützen, ist deswegen nicht zugänglich, weil die aus der menschlichen Pathologie stammenden Beobachtungen unter dem Gesichtspunkte der Goldschmidtschen Lehre bisher nicht untersucht wurden und manche erst jetzt belangvolle Details nicht beachtet worden sind. So bleibt es weiterer Forschung vorbehalten, die Richtigkeit der geäußerten Anschauung an einer größeren Anzahl von Fällen zu erweisen.

Zusammenfassung.

Im vorstehenden wird ein Fall von Zwitterbildung beim Menschen beschrieben, dessen Keimdrüse morphologische Besonderheiten dadurch aufweist, daß das Zwischengewebe teils an das des Hodens, teils an das eines Ovariums erinnert. Unter Zugrundelegung der Lehre Goldschmidts von der Intersexualität wird der Versuch unternommen, diesen Fall auf Grund der morphologisch faßbaren Befunde einer bestimmten Gruppe von Intersexen einzugliedern.

Schrifttum.

Altmann: Virchows Arch. **276** (1930). — *Fischel*: Z. Anat. **92** (1930). — Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Berlin-Wien: Julius Springer 1929. — *Goldschmidt*: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1288—1292; Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Woods Hole **1932**. — *Healey and Guy*: Arch. of Path. **1931**, 543—561. — *Krediet*: Arch. Entw.mechan. **1927**, 390; Z. f. Anat. **1931**, 39. — *Lillie*: Zit. nach *Healey-Guy*. — *Moszkowicz*: Klin. Wschr. **1929**, 289, 377; Virchows Arch. **1932**, 438; Klin. Wschr. **1932**, 897. — *Meixner*: Z. Chir. **1909**, 158. — *Neugebauer*: Hermaphroditismus beim Menschen. 1905 (Monographie). — *Pick*: Arch. mikrosk. Anat. **1914**, 119. — *Sauerbeck*: Frankf. Z. Path. **1909**; Erg. Path. **1911**.

(Aus der Prosektur des Kaiserin Elisabeth-Spitals in Wien [Vorstand: Prosektor
Dozent Dr. Alfred Goedel].)

Hämorrhagische Thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz.

Von

Privatdozent Dr. Emil Epstein und Privatdozent Dr. Alfred Goedel.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. November 1933.)

Gemeinsam mit *Joh. Kretz* hat der eine von uns (*Epstein*) in Nr. 25 der Klinischen Wochenschrift 1930 „Über einen Fall von hochgradiger Thrombocytenvermehrung“ berichtet, den er weiterhin durch 4 Jahre bis zum Tode des Kranken zu beobachten Gelegenheit hatte.

Ein 56jähriger Mann, der bis auf eine Ischias im Jahre 1917 und eine beginnende Gangrän an der zweiten Zehe des rechten Fußes immer gesund gewesen war, erkrankte im Juni 1928 mit Neigung zu heftigen Zahnfleisch- und Zwischengewebshemorrhagien an beiden Oberschenkeln. Besonders nach einer Zahnextraktion blutete er durch 3 Wochen hindurch sehr stark. Am Äußeren des Patienten fiel in der letzten Zeit eine zunehmende Rotfärbung auf. Er litt an starken Kopfschmerzen und an Druckgefühl im Kopfe. Bei der Untersuchung des kräftigen, muskulösen Mannes fand sich eine eigenartige Rötung des Kopfes und der Schleimhäute, die bei leicht cyanotischem Farbton an das Bestehen einer Erythrämie denken ließ. Der Befund von Lunge und Herz war völlig normal. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Der Blutdruck betrug 150 mg Hg. Im Harn war Albumen in Spuren nachweisbar. Probe auf Zucker negativ. Urobilinogen nicht vermehrt. Mikroskopischer Befund o. B. Die Wa.R. war negativ.

Übersicht über Blutbefunde und Krankheitsverlauf.

I. Krankheitsperiode vom 12. 6. 28 bis 9. 3. 29.

Die im Jahre 1928 im Anschluß an die Zahnfleischblutungen vorgenommenen Blutuntersuchungen ergaben zunächst eine Erythrocytenzahl von 7 250 000 in 1 cmm, die aber innerhalb von 9 Tagen auf 6 100 000, in weiteren 7 Tagen auf 5 700 000 und dann weiterhin auf Werte zwischen 5 500 000 und 5 000 000 herabgesunken war, um sich dann — abgesehen von einem einmaligen vorübergehenden Anstieg auf 7 000 000 nach einer Röntgenbestrahlung beider Schulterblätter (Dosis 7 H., Bestrahlungsdauer 13 Min.) — lange Zeit in gleicher Höhe zu halten. Der Hämoglobingehalt bewegte sich zwischen 105 und 115, der Färbeindex zwischen 0,7 und 1,0. Die Leukocytenzahlen schwankten zwischen 12 500 und 14 600. Bemerkenswert war eine Monocytose von 12—20% und eine Eosinophilie von 6—14% (meist über 10%).

In Trockenpräparaten (Giemsa-Panchromfärbung) fanden sich geringe Größenunterschiede der etwas abgeblästen Erythrocyten, einzelne Formen mit *Howell-Jolly*schen Kernkörperchen und ein oder das andere kernhaltige rote Blutkörperchen. Der auffälligste Befund jedoch war eine außergewöhnliche *Vermehrung der Blutplättchen*. Eine Zählung der Plättchen nach *Fonio* ergab Werte zwischen 1 800 000 und 2 200 000 im Kubikmillimeter, also eine Vermehrung auf etwa das Zehnfache der normalen Plättchenzahl. Trotz der Plättchenvermehrung war die

Blutungszeit verlängert und betrug nach Nadelstich in die Fingerbeere 2 Min. 50 Sek., nach Stich in das Ohrfläppchen 5 Min., nach Einstich mit einer etwas breiteren sog. „Wassermannlanzette“ in die Fingerbeere 25—30 Min. gegen 3½ Min. bei einem gleichzeitig untersuchten gesunden 19jährigen Mann als Vergleichsfall. Die *Gerinnungszeit war normal*. Das subjektive Befinden war im allgemeinen ein ziemlich gutes, die erwähnte Blutungsneigung, die zu immer wiederkehrenden Blutungen aus Zahnfleisch und Nase Anlaß gegeben hatte und bisweilen auftretende Kopfschmerzen blieben als dauernde Krankheitszeichen bestehen.

II. Krankheitsperiode vom 9. 3. 29 bis 21. 5. 31.

Im März 1929 im Anschluß an eine neuerliche Blutung nach Zahnextraktion beträchtliche Verminderung der Erythrocytenzahl auf 3 600 000 in 1 cmm, verbunden mit Absinken des Hämoglobingehaltes (65%). Im Trockenpräparate sichtliche Abblässung und deutliche Größenunterschiede der roten Blutkörperchen. Neben blassen, vorwiegend orthochromatischen, auch polychromatische Normocyten und makrocytär geschwellte Formen mit abnorm großen Dellen. Etwas zahlreichere Formen mit *Howell-Jollyschen* Kernkugeln und vereinzelt Normoblasten. Bei Supravitalfärbung mit Brillant-Kresylblau Zunahme der Substantia reticulofilamentosa erkennbar.

Dann ziemlich rasche Erholung des Erythrocytenbestandes. Blutplättchenzahlen am 9. 3. 29 1 580 000, im November 1929 1 200 000, am 28. 5. 30 1 600 000.

Im Juni 1930 trat an der zweiten Zehe des rechten Fußes neuerdings trockener Brand auf, der eine Abtragung der Endphalange nötig machte. Ein nochmaliges Fortschreiten des Leidens führte schließlich im Dezember 1931 zur vollständigen Abnahme dieser kranken Zehe.

III. Krankheitsperiode vom 21. 5. 31 bis 9. 2. 32.

Am 21. 5. 31 sichtliche Wendung des Leidens zum Schlechteren. Kurz vorher noch Zahl der roten Blutkörperchen 4 800 000. Nach stärkerer Zahnfleischblutung und Anfällen heftigen Nasenblutens kam es unter Auftreten profuser Diarrhöen und häufigeren Anfällen von Schwächegefühl und Ohnmachtsanwandlungen zu einem Erythrocytensturze auf 2 730 000, der Hämoglobingehalt fiel auf 44%, der Färbeindex betrug 0,8, die Gesamtzahl der Leukocyten 12 000. Zum ersten Male Auftreten auffällig zahlreicher kernhaltiger Erythrocyten — in einzelnen Gesichtsfeldern 2—3 Exemplare —, und zwar orthochromatischer und daneben auch polychromatischer Normoblasten. Eine Auszählung der kernhaltigen Erythrocyten am 28. 8. 31 ergab 1700 im Kubikmillimeter. Es fanden sich auch amitotische Kernteilungen, Kernabschnürungen und gehäuftes Auftreten *Howell-Jollyscher* Körperchen.

Die nun folgende Abb. 1 bringt das pathologische Blutbild im allgemeinen und die Veränderungen der Blutplättchen im speziellen auf der Höhe der Krankheit zur Darstellung.

Abb. 1 zeigt: Hochgradige Anisocytose der beträchtlich abgeblaßten roten Blutkörperchen. Sehr zahlreiche kernhaltige und daneben Erythrocyten mit *Howell-Jollyschen* Körperchen. Die eosinophilen Leukocyten sichtlich vermehrt mit reichlicher Vakuolenbildung. Außergewöhnliche Massen von Blutplättchen, teils einzeln, teils zu Häufchen gruppiert. Sie unterscheiden sich von den abgerundeten und scharf umgrenzten normalen Formen durch eine unregelmäßige und vielfach unscharfe Umgrenzung. Die azurophile Granulasubstanz, die in normalen Thrombocyten in dichter Lagerung einen kernähnlichen Innenkörper bildet, der von einem homogenen, mittels der kombinierten Azurfärbung nach *Jenner-Panchrom* hellblau gefärbten Plasmasaume umgeben ist, erscheint in lockere Krümelchen zerfallen. Die Blutplättchen sind so vielfach ohne Plasmasaum und

ohne deutliche Begrenzung miteinander konfluierend und bilden Riesenplättchen und Plättchenschwänze. Die azurophile Substanz einzelner Riesenplättchen anscheinend in eine dichtgefügte Masse dunkel gefärbter, stark basophiler Krümelchen zerfallend.

Nach der vorerwähnten bedrohlichen Verschlimmerung des Erythrocytenstandes relativ rasch wieder Erholung des roten Blutbildes. Während aber in den zwei ersten Krankheitsperioden die Monocyten vorwiegend durch reife Formen repräsentiert worden waren, steigen die durch mangelnde Kerndifferenzierung

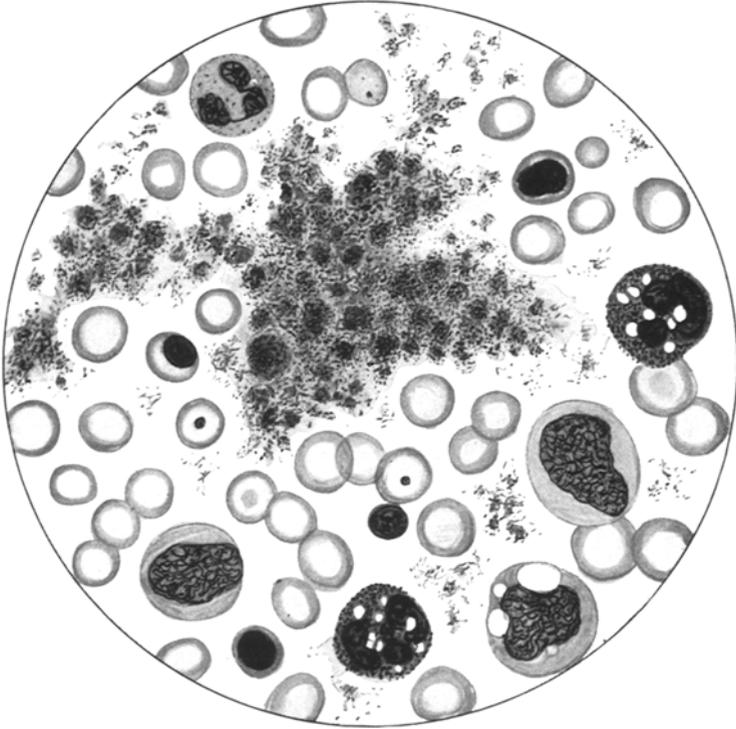


Abb. 1. Blut- und Plättchenbefund. Optik. Reichert $\frac{1}{12}$ homogen. Immersion Okular 3.

und Fehlen der azurophilen Bestäubung ihrer stark basophilen Leibessubstanz gekennzeichneten unreifen Formen, die früher nur 3—8%, Ende Mai 1930 10% der Gesamtzahl der Leukocyten entsprechen hatten, im Mai 1931 auf rund 20% an und hielten sich bis Ende August 1931 auf gleicher Höhe. Dabei Gesamtwert der Monocyten 32 bzw. 33% (absolute Zahlen rund 3800 bzw. 5600 gegen rund 500 normal!), Zahl der eosinophilen Leukocyten 11 bzw. 12% und die der Blutplättchen 1 240 000 bzw. 1 300 000.

Das allgemeine Befinden seit 21. 5. 32 dauernd ein weniger befriedigendes. Anhaltende Diarrhöen, Schwäche- und Ohnmachtsanwandlungen, immer häufiger und heftiger auftretende Anfälle quälender Kopfschmerzen.

IV. Krankheitsperiode vom 9. 2. 32 bis zu dem am 28. 7. 32 eingetretenen Tode.

Die beiden letzten Blutuntersuchungen fanden am 9. 2. bzw. 18. 5. 32 statt und zeigten ohne Auftreten neuerlicher Blutungen eine zunehmende hypochrome

und oligocytämische Anämie, die aber bis zuletzt einen ausgesprochen regenerativen, auf eine erhöhte Knochenmarkstätigkeit hindeutenden Charakter aufwies. Die Zahl der roten Blutkörperchen sank von 4 160 000 auf 3 016 000, der Hämoglobingehalt von 60% auf 45%, dabei gab es wieder massenhaft kernhaltige Erythrocyten und mäßig zahlreiche Formen mit *Howell-Jolly*schen Körperchen. Die Gesamtzahl der Leukocyten, die im Februar 1932 13 000 betrug, stieg gegen Ende auf 20 000, die höchste beobachtete Leukocytenzahl, während sich das Mengenverhältnis der neutrophilen Granulocyten in relativ niedrigen Verhältniszahlen ausdrückte und 49 bzw. 44% betragen hatte. Zuletzt zeigten sich auch vereinzelte (3 bzw. 2%) Myelocyten. Die Lymphocyten, die stets in den Hintergrund gedrängt waren, fielen bis auf 7% bzw. 3% (absolute Zahlen 920 bzw. 600 gegen 1500 normal!). Unter den großen Monocyten, die beide Male mit 24% im weißen Blutbilde hervorstechen hatten, fand sich wieder eine beträchtliche Anzahl unreifer Formen. Sehr auffällig ist auch in den beiden Schlußbefunden das starke Überwiegen eosinophiler Leukocyten mit 20 bzw. 23%. Die Anzahl der Blutplättchen stieg auf 1 500 000 bzw. 1 800 000 und erreichte so wieder nahezu den höchst beobachteten Anfangswert von 2 200 000 in 1 cmm. Eine am 18. Mai vorgenommene Ermittlung der Blutgerinnungszeit hatte keinerlei Veränderungen gegenüber der Norm ergeben, während die Blutungsdauer nach Einstich in die Fingerbeere mit der *Frankeschen* Lanzette — bei gleichzeitiger Kontrolle an einem gesunden, gleichalterigen Manne (4 Min.) — viele Stunden betragen hatte.

Ende Mai 1932 kam es wegen plötzlich sich einstellenden trockenen Brandes der dritten Zehe des rechten Fußes zu deren Amputation. Die Heilung ging glatt vonstatten. Die vom Prosektor des Franz Josef-Spitals, Dr. *F. Paul*, vorgenommene mikroskopische Untersuchung der am 30. 5. abgesetzten Zehe zeigte schwerste Sklerose der Arterien mit vollständigem Lumenschluß durch Intimawucherung und beginnende Gangrän mit unspezifischer Rundzelleninfiltration im Zwischengewebe.

Patient verfiel in der Folgezeit zusehends und wurde in sehr schlechtem Zustande in das Kaiserin Elisabeth-Spital in Wien gebracht, wo er, ohne daß neuerliche Blutungen aufgetreten waren, am 28. 7. 32 plötzlich verschieden ist.

Die Obduktion wurde 22 Stunden post mortem, also für einen „Blutfall“ unter bereits recht ungünstigen Bedingungen, vorgenommen.

Sektionsprotokoll (gekürzt): Großer, etwas abgemagelter männlicher Körper mit sehr blasser Haut ohne Blutungen, ohne Ödemen; auch die sichtbaren Schleimhäute blutleer. Alter operativer Defekt der zweiten und dritten Zehe rechts. Schädelhöhle, Gehirn, Rückenmark, abgesehen von deutlicher Anämie, ohne Besonderheit. Herz mäßig hypertrophisch, bei schlußfähigen Klappen und sehr blassem, aber nicht verfettetem Myokard besonders rechts dilatiert. Auffallend im rechten Ventrikel, Vorhof und beiden Venae cavae massige, derbe, dunkle Blutgerinnsel; auch der Stamm der Arteria pulmonalis ist voll von Cruormassen. In mittleren und kleineren Pulmonalarterienästen beider Lungen ältere Emboli. Aorta und ihre Äste zeigen rechts beträchtliche, diffuse Atherosklerose. In den ödematösen, im Bereiche beider Unterlappen pneumonisch verdichteten Lungen deutliche Anthrakose, anthrakotisch auch die tracheobronchialen Lymphknoten. Halsorgane o. B.; der lymphatische Rachenring ganz unauffällig.

Höchst auffallend die Milz: Das linke Hypochondrium wie leer. Ohne Beziehung zum Zwerchfell, Rippenrand oder Magen und ohne Verwachsungen oder narbigen Veränderungen der Umgebung findet sich an gewöhnlicher Stelle, gebettet auf ziemlich reichlichem Fett eine winzige Milz vor, 4:2,1:1,5 cm, also kaum so groß wie eine Neugeborenenmilz und knapp 7 g (!) schwer, von zungenartiger

Form mit schmälere, fast spitzem oberem und breiterem abgerundetem unterem Pol. Ihre Kapsel, unmerklich verdickt, wie in feinste, nicht verstreichbare Fältchen gelegt, mit stecknadelkopf- bis kleinlinsengroßen, rundlichen Vorrugungen, so daß die Oberfläche feinwarzig und feinstgekörnt erscheint und die Milz ihrem Aussehen nach ganz an das Äußere einer hochgradig granularatrophischen Niere erinnert. Die Farbe des Organs ist schmutzig graublau, die größeren Granula lichter graubräunlich. Im lockeren Hilusfettgewebe mehrere fast schwarze, kleinerbsengroße Knötchen, die als Lymphknoten oder kleine Nebenmilzen anzusprechen sind. Die gleiche dunkle Färbung zeigt die Milz am Längsdurchschnitt, der außerdem erkennen läßt, daß das Milzgewebe aufs äußerste reduziert ist, beschränkt auf schmale Züge zwischen und um ein dichtes Gestrüpp von Gefäßen und Gefäßchen mit zum Teil erkennbarem klaffendem Lumen und sehr dicken Wandungen. Die erwähnten flachen Vorrugungen der Oberfläche erwiesen sich an der Schnittfläche als kugelige Einlagerungen, die, unpigmentiert, sich scharf von der fast schwarzen Umgebung abheben.

Man sieht deutlich die papilläre Oberfläche und die massenhaft beieinander gelegenen, vielfach stark gewundenen, dickwandigen Gefäße, dazwischen die äußerst spärlichen Reste der überdies mit schwarzem Pigment überladenen Milzpulpa.

Der Stamm der Milzarterie und Vene ist, was sein Kaliber anlangt, etwas schwächer als gewöhnlich, zeigt aber keine faßbaren Wand- oder Lumenveränderungen; erst die arteriellen Verzweigungen am Milzhilus sind merklich sklerotisch.

Im Gegensatz zur Milz scheint die Leber mit abgerundetem, vorderem Rand eher größer. Größe und Gewicht zeigen übrigens gewöhnliche Durchschnittswerte; ihre Kapsel ganz zart, Oberfläche glatt, am Durchschnitt die Acini größer, braungelb. Gallenblase geschrumpft, mit Steinen; Magen-Darm o. B.

Beide Nieren kaum mittelgroß, mit unregelmäßig granulierter Oberfläche und muldenförmigen Vertiefungen, am Schnitt die Rinde schmäler, Gefäßdurchschnitte klaffend — das gewöhnliche Bild von arterio-arteriolosklerotischen Narbennieren; ableitende Harnwege, Genitale o. B. Endokrine Drüsen ohne makroskopische Besonderheiten.

Das Knochenmark in den Röhrenknochen zum großen Teil Fettmark, nur im oberen Drittel von Femur und Tibia findet sich rotes Mark vor; das gleiche mattgraurote Mark zeigen Rippen und Wirbelkörper.

Wie eingangs erwähnt, hat man klinisch mit Rücksicht auf die so auffällige Rotfärbung des Gesichtes und der Schleimhäute des Kranken zu Beginn der ärztlichen Beobachtung des Falles an das Vorliegen einer Erythrämie gedacht, welche Annahme durch die ersten Blutbefunde mit der beträchtlich erhöhten Zahl der Erythrocyten auch bestätigt schien, wengleich die ungeheure Vermehrung der Blutplättchen von Anfang an als einzigartige Besonderheit des Falles die Kliniker zu weiteren diagnostischen Erwägungen und schließlich zur Ablehnung der Diagnose Erythrämie geführt hat.

Es fragt sich nun — kann nach der Obduktion des Falles die anfängliche Vermutungsdiagnose Erythrämie aufrecht erhalten oder bestätigt werden?



Abb. 2. Milz, fast in natürlicher Größe.

Wir haben an der Prosektur des Kaiserin Elisabeth-Spitals in letzter Zeit Gelegenheit gehabt, 4 Fälle von essentieller Polycythämie zu obduzieren und eingehend zu untersuchen, sind also auf Grund eigener Erfahrung bezüglich der pathologischen Anatomie dieser Erkrankung genau im Bilde.

Wir können bestätigen, daß die anatomischen Grundlagen der Erythrämie so charakteristisch sind, daß sie allein, auch ohne Kenntnis der Klinik des Falles, dem Obduzenten die Diagnose unschwer ermöglichen. Vor allem ist es die dunkel-, fast schwarzrote Färbung des Knochenmarks, eine Rotfärbung, die weit über das hinausgeht, was man bei Hyperaktivität des Knochenmarks im Gefolge von Anämien oder bei anderen hyperplastischen Markveränderungen zu sehen gewohnt ist. Dabei kann diese Dunkelrotfärbung des Knochenmarks das Gesamtskelet betreffen, kann aber auch auf das normale Areal der Erythropoese beschränkt sein, braucht jedenfalls nicht wesentlich darüber hinauszugehen. Dazu kommt immer eine beträchtliche Milzvergrößerung, häufig mit perisplenitischen Verwachsungen und einer dunkelroten Färbung der Schnittfläche, ähnlich wie bei Stauungsmilzen, aber ohne die Konsistenzveränderung der letzteren. Die Blutfülle, massige, dunkle Blutgerinnsel und Neigung zu Thrombenbildung sind allenthalben in der Leiche auffallend. Der gelegentliche Befund von glatten oder granulierten arteriolsklerotischen Nieren erklärt zwanglos die in manchen Fällen von Erythrämie festgestellte Blutdruckerhöhung. Mit dem Wesen der Erkrankung hat jedenfalls die Hypertension nichts unmittelbar zu tun, weshalb auch pathologisch-anatomisch kein Bedürfnis nach einer Unterteilung der Formen der Erythrämie in eine Polycythaemia vera rubra megalosplenica (*Vaquez*) und eine Polycythaemia vera rubra hypertonica (*Gaisböck*) besteht, vielmehr im Sinne von *Eppinger, Türk* eine Kombination von Polycythaemia vera rubra und Arteriolsklerose anzunehmen ist.

Mit diesem anatomischen Bild der essentiellen Polycythämie hat der Obduktionsbefund in unserem Falle, abgesehen vielleicht von den massigen dunklen Blutgerinnseln, die bei der sonst allgemein ausgesprochenen Anämie einigermaßen auffallend waren, so gut wie nichts gemein. Statt der allgemeinen Blutfülle — allgemeine Anämie —, statt des dunkelroten Knochenmarks — mattgraurotes Mark — und statt der Milzschwellung eine höchstgradige, in dieser Art kaum je gesehene Milzatrophy, die förmlich einem völligen Milzschwund gleichkommt. Der Befund von arteriolsklerotischen Schrumpfnieren gewinnt besondere Bedeutung, nicht etwa als Stütze für die anfängliche klinische Vermutung der Erythrämie, sondern weil auch ohne mikroskopische Untersuchung die Annahme naheliegt, daß es sich auch bei der Milzatrophy unseres Falles um die ungewöhnliche Auswirkung einer ungewöhnlich schweren Gefäßerkrankung im Sinne von Arterio-Arteriolsklerose handelt. Damit rückt die den Nieren gleichgeschaltete Milzveränderung in den Mittelpunkt des anatomischen Bildes unseres Falles und gibt ihm sein charakteristisches Gepräge; sie könnte maßgebend sein für die klinisch zunächst festgestellte Hyperglobulie. Es ist ja bekannt, daß gelegentlich nach Milzexstirpation eine schwere Störung im Blutbilde beobachtet wird mit Hyperglobulie und Vermehrung der Blutplättchen, der Eosinophilen und der Monocyten und mit Auftreten von *Jolly-Körperchen*, also allen den Veränderungen, die auch in unserem Falle

schon bei Gelegenheit der ersten Blutuntersuchungen festgestellt worden sind.

Zur endgültigen anatomischen Deutung und Auffassung unseres Falles war natürlich die mikroskopische Untersuchung der Leichenorgane von größter Wichtigkeit und unerläßlich aus mehreren Gründen.

Wir haben eben festgestellt, daß die Obduktion nichts vom klassischen anatomischen Bild der Erythrämie ergeben hat. Wenn man nun auch als Anatom auf dem Standpunkt stehen kann, sich bei der Deutung seltener und ungeklärter klinischer Krankheitsbilder zunächst nach Möglichkeit nur an die vollausgeprägten klassischen Fälle zu halten, so darf man doch nicht außer acht lassen, daß es neben den typischen Fällen auch mehr-weniger atypische geben kann, die unter Umständen kaum mehr einen Zug des sonst charakteristischen Bildes einer solchen Erkrankung erkennen lassen. Das wird bei der Erythrämie nicht anders sein als bei anderen Erkrankungen. Es sei im Zusammenhange damit beispielsweise darauf hingewiesen, daß gerade in letzter Zeit mehrfach über anatomisch ganz atypische Leukämien berichtet wurde. Wir selbst konnten eine klinisch lange Zeit beobachtete, ganz sichere chronische lymphatische Leukämie obduzieren, die anatomisch absolut nicht zu erkennen war, weil alles, was sonst das klassische anatomische Bild einer chronischen lymphatischen Leukämie ausmacht, gefehlt hatte. Erst die mikroskopische Untersuchung, bei der sich übrigens die typischen Veränderungen auf eine Anschoppung der Milzsinus mit lymphoiden Zellen beschränkt zeigten, konnte den Fall aufklären. Nun kommt der Erythrämie ein sehr eigenartiges mikroskopisches Knochenmarksbild zu, das wir in den von uns untersuchten Fällen in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren regelmäßig angetroffen haben, und zwar als auffallendste Besonderheit die außerordentliche Vermehrung der Megakaryocyten und ihr Formenreichtum, während die Vermehrung der übrigen Knochenmarkszellen, insbesondere die Beteiligung der roten an der allgemeinen Markhyperplasie verschieden stark, wenn auch immer vorhanden ist. Die Größe der Megakaryocyten wechselt innerhalb weiter Grenzen, viele fallen durch besonderen Umfang auf, während andere kaum größer sind als Myeloblasten. In der Mehrzahl sind die Megakaryocyten jungkernig, der Kern nicht pyknotisch, sondern bläschenförmig (hypertrophische Jugendformen).

Demgegenüber hat in unserem Falle die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks folgendes ergeben: Bei ganz schwacher (Lupen-)Vergrößerung sieht man zunächst inmitten der dichten Massen der Knochenmarkszellen allenthalben Fettlücken erhalten, zum Zeichen, daß auch im Bereiche der Knochenmarksmobilisierung die Verdrängung des Fettgewebes keine vollständige ist. Ferner scheinen im Übersichtsbilde die dunkelkernigen Megakaryocyten gegenüber der Norm eher an Zahl vermindert. Wie es aber tatsächlich mit den Knochenmarksriesenzellen steht, sieht man erst bei stärkerer Vergrößerung.

Nun erst fällt der das Gesichtsfeld beherrschende Reichtum an Megakaryocyten auf, der das, was *Askanazy* im Handbuch von *Henke-Lubarsch* als exzessivste Vermehrung dieser Zellen bezeichnet, noch beträchtlich übertrifft. Freilich sind es fast ausschließlich Formen, die sich in ihrem Aussehen erheblich von den gewöhnlichen Megakaryocyten unterscheiden. Von sehr großen Formen (a) finden sich fließende Übergänge zu ganz kleinen Elementen vor, Zellen, die nicht viel größer sind als Myeloblasten und ganz besonders zahlreich (b). Ihre Form ist

einheitlich rundlich-oval, die größeren und besonders die ganz großen vielfach sehr unregelmäßig gestaltet, zum Teil zackig oder wie ausgefranst. Der Zelleib der großen ist häufig durch anliegende Leukocyten gebuchtet, und Leukocyten finden sich auch im Innern des Plasmaleibes. Eine deutliche Granulierung der Megakaryocyten ist nirgends

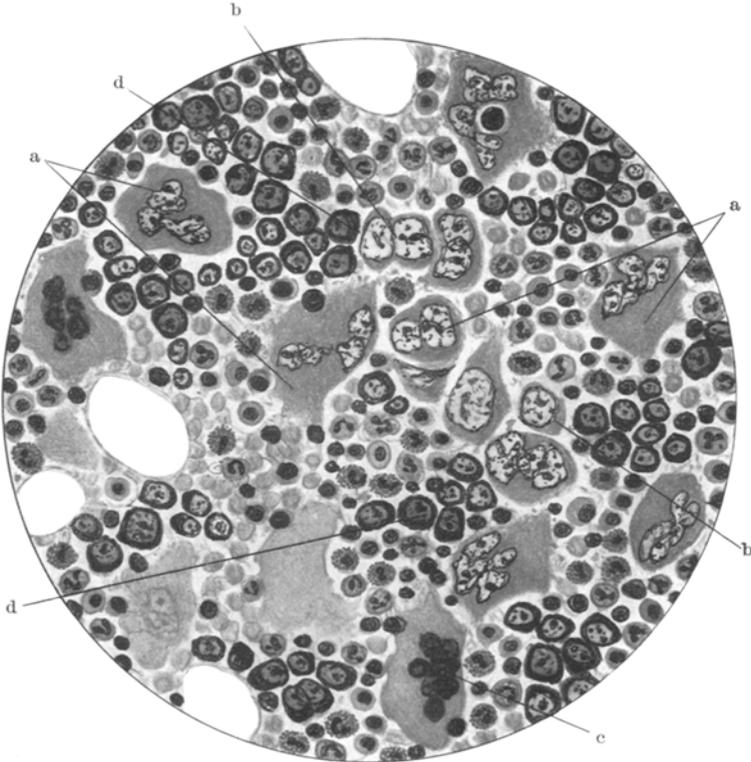


Abb. 3. Knochenmark. Paraffinschnitt. Färbung nach *Giemsa-Pappenheim*. Trockensystem. 380fache Vergrößerung.

zu sehen, wobei allerdings auf die eingangs gemachte Feststellung verwiesen werden muß, daß die Bedingungen für eine einwandfreie färberische Darstellung der Knochenmarkselemente im Schnitt von Hause aus ungünstige waren. Das Protoplasma der meisten großen und aller kleineren Formen ist sicherlich ungranuliert, gleichmäßig rötlichviolett (*Giemsa-Pappenheim*). Bei manchen größeren fällt eine verwaschen gekörnte, schmutzig violette Beschaffenheit auf. Die Kerne aller dieser Megakaryocyten haben ein helles, blaßbläuliches Aussehen, sind also bläschenförmig, mit zarter, punktierter, spangenförmiger Chromatinstruktur; sie zeigen nur zum geringen Teil die sonst charakteristische polymorphe Kernfigur (a), meist sind die Kerne einfach rundlich-oval,

immer aber relativ sehr groß, was besonders auch für die Kerne der vielen kleinen Formen gilt (b). Man sieht auch Bilder vollkommener Zellentartung (c), mehr oder minder vorgeschrittenen Kernschwund, kernlose, unscharf begrenzte Plasmaleiber und Zerfall solcher Elemente in kleine, unregelmäßige Bruchstücke. Die Hauptmasse der übrigen Knochenmarkszellen wird von Erythrocyten und reichlich kernhaltigen Roten, sowie den Elementen einer nicht nennenswert hyperaktiven Leukopoese gebildet, unter denen vermehrte Eosinophile auffallen. Dazu kommen ausschließlich in kleineren Gruppen, in Häufchen und Zügen angeordnete Zellen, deutlich etwas größer als die Vorstufen der Leukocyten und nicht viel kleiner als die kleinsten Megakaryocyten mit relativ großen, rundlich-ovalen, bläschenförmigen Kernen und schmalem, tiefblauem Plasmasaum (d).

Es ist unschwer festzustellen, daß sich in den Rahmen dieses Knochenmarksbefundes das oben kurz geschilderte mikroskopische Knochenmarksbild bei Erythramie einigermaßen einfügt: Da wie dort zeigen sich die Megakaryocyten vor allen übrigen Knochenmarkselementen an der Hyperaktivität beteiligt und ihre vorherrschenden Jugendformen geben da wie dort dem Bild sein bezeichnendes Gepräge. Darüber hinaus aber zeigen die Veränderungen im Knochenmark unseres Falles Besonderheiten, wie wir sie bei keinem unserer Erythramiefälle feststellen konnten und die wir für solche nicht so sehr quantitativer als qualitativer Natur halten möchten: Neben den eindrucksvollen Bildern vollkommener Zellentartung sind es die zahllosen größeren, kleinen und kleinsten Megakaryocyten, ihrem Kern nach offenbar ganz unfertige, wohl auch abnorme Jugendformen, die hinüberleiten zu den so auffallenden stark basophilen Elementen (d), die möglicherweise schon als Promegakaryocyten (*Frey*) den Stammzellen der Knochenmarksriesenzellen nahestehen.

Die oben aufgeworfene Frage, ob pathologisch-anatomisch die zu Beginn der ärztlichen Beobachtung gehegte Vermutung des Vorliegens einer Erythramie bestätigt werden kann, möchten wir auf Grund der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks dahin beantworten, daß sich zweifellos auch im anatomischen Bilde Züge von Erythramie vorfinden, die wir aber als Teilerscheinung weiter ausgreifender Veränderungen, wie schon früher angedeutet, nun erst recht in Abhängigkeit von der so auffallenden Milzveränderung bringen möchten.

Die schon auf Grund des autoptischen Befundes nahegelegene Annahme, daß es sich bei der *Milz* um eine Art *Granularatrophie* infolge schwerer Gefäßerkrankung handelt, woran auch die Nieren in Form arteriosklerotischer Schrumpfung teilhaben, bestätigt sich durch die

mikroskopische Untersuchung der Milz.

Die gleichmäßig nur unbedeutend verdickte Kapsel ist in dicht beieinander stehenden Fältchen gelegt und bildet mit mitgerafftem subkapsulärem Milzparenchym zarteste, oft ganz unregelmäßig geformte papilläre Erhebungen. Von einem

richtigen Milzgewebe ist so gut wie nichts mehr zu sehen. Überall nur Gruppen und Nester von Gefäßen und Gefäßchen, dazwischen meist nur ganz schmale Züge von Pulparesten, erfüllt und überlagert von schwarzen Pigmentmassen. Die Gefäßveränderungen sind einheitlich und entsprechen typischer Atherosklerose, i. B. der kleinsten Endverzweigungen der Arterien mit Hyalinose bzw. hyaliner Verödung. Im *v. Gieson*-Elasticaschnitt fällt allerwegs die äußerste *Reduktion der Media und ihr Ersatz durch Bindegewebe*, sowie die überaus mächtige adventitielle und periadventitielle Elasticawucherung auf. Arterien und Venen, letztere mit breiten, bindegewebigen Säumen, sind vielfach durch dichte, breite, elastische Faserkränze zu Bündeln und Nestern vereinigt, innerhalb welcher die Gefäße vom Hilus bis unter die Kapsel nach Art eines Aneurysma cirsoideum vielfach

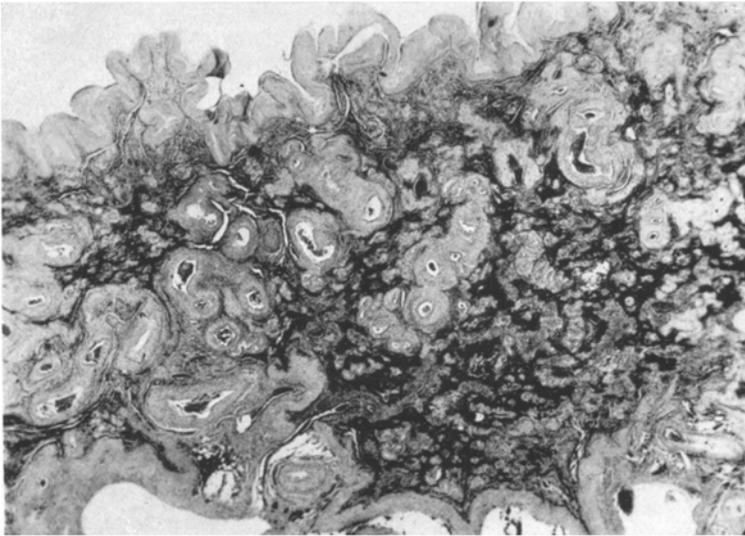


Abb. 4. Querschnitt durch die Milz. Hämalaun-Eosinfärbung. Optik Zeiß. Trockensystem. Vergr. 140fach.

gewunden verlaufen. Abgesehen von gelegentlicher isolierter Elasticaverkalkung keine sonstigen Verkalkungen, auch Lipoidablagerungen sind sehr unbedeutend. Bezüglich des schwarzen Pigments ergaben die angestellten mikrochemischen Untersuchungen, daß es säure-alkalifast und eisennegativ ist und auch unter dem Einfluß von 20%igem H_2O_2 im Laufe mehrerer Stunden unverändert bleibt, also Kohle, die auf dem Blutwege in die Milz gebracht worden ist. Ob dies vor, während oder nach erfolgter Milzschrumpfung geschehen ist, läßt sich schwer entscheiden; uns scheint die Ablagerung der Kohle nicht alt, denn nirgends liegt Pigment innerhalb sklerotischer narbiger Veränderungen, auch nicht in den eingangs erwähnten schwarzen Hiluslymphknötchen, die sich mikroskopisch voll von Kohle ohne örtliche Gewebsreaktion erweisen oder in der Leber, wo die Kohle viel spärlicher im periportalen Bindegewebe und innerhalb von *Kupffer*-Zellen liegt, oder endlich in den Lungen, die reichlich Kohle enthalten, aber ohne Spur von Induration.

Innerhalb der Gefäßgestrüppe und schwarzen Pigmentmassen der Milz fallen vereinzelte rundliche Gewebsherde auf, die, ohne eigentliche Kapsel, doch scharf gegen die Umgebung abgegrenzt sind, weil sie weder Pigment noch sklerotische

Gefäße zeigen; sie bestehen aus dichtgedrängten, spaltförmigen Räumen mit spärlichen myeloischen Zellen, darunter auch freien dunklen Megakaryocytenkernen und aus zarten bindegewebigen Trabekeln ohne Lymphknötchen. Sie können als kleinknotige Hyperplasien oder Splenome, die inmitten des Milztrümmersfeldes ganz den Eindruck von Ersatz und Ausgleichswucherungen machen, ebensogut aber auch als Harmatien angesprochen werden.

Ob der vorliegende förmliche Milzschwund ausschließlich Folge einer äußersten Atrophie im Anschluß an die schweren Gefäßveränderungen ist oder ob dabei auch eine Hypoplasie der Milz eine Rolle spielt, läßt sich anatomisch schwer entscheiden. Angesichts der ungewöhnlichen Kleinheit des Organs erscheint es immerhin möglich, daß eine ursprünglich mangelhafte Entwicklung, also Hypoplasie, mit im Spiele ist; vielleicht ist gerade die *defekte Arterienmuskulatur*, die wir ja mikroskopisch als besonders auffallend festgestellt haben, ein Ausdruck für diese Unterentwicklung des Gesamtorgans, auf deren Boden sich die Gefäßsklerose so ungewöhnlich schwer hat auswirken können. In der Literatur haben wir keine Angaben über eine ähnliche oder gleiche Milzveränderung finden können — die gar nicht so seltenen hochgradigen Altersatrophien mit Milzverkleinerung bis auf Haselnußgröße zeigen ein ganz anderes Aussehen. *Lubarsch*¹ erwähnt manche Fälle starker gleichmäßiger Milzatrophy gesehen zu haben, wo sich bei der histologischen Untersuchung eine ungewöhnlich starke Arterio- und Arteriolsklerose fand; er bezeichnet sie als arteriosklerotische Milzatrophyen und meint, daß die Verkleinerung und Verhärtung der Milz in solchen Fällen durch umschriebene Nekrosen und Infarkte bzw. die darauffolgenden Narbenschwundzustände kämen. Von solchen Nekrosen, Infarkten und ihren Narben ist aber in unserer Milz nichts zu sehen; es dürfte also auch diesem Forscher keine der unseren analoge Milzveränderung vorgelegen haben. Dagegen hatte Herr *R. Roessle* die Freundlichkeit, brieflich auf die Ähnlichkeit eines von ihm bisher nicht veröffentlichten Befundes von „Milzatrophy“ hinzuweisen. Es handelt sich um den von *V. Schilling*² erwähnten Fall einer schweren chronischen Anämie mit monatelanger Ausschwemmung von Normoblasten und myeloischen Elementen, der aber keine Leukocytose, sondern Leukopenie, keine *Howell-Jolly*-schen Körperchen und auch keine Thrombocytenvermehrung gezeigt hatte. Im Sektionsberichte *Roessles* „fand sich als wesentlicher pathologisch-anatomischer Befund eine vollkommene Sklerose der Milz mit Untergang aller Parenchymteile“.

Von den mikroskopischen Befunden der übrigen Organe wäre nur noch zu erwähnen, daß sich in den Nieren die typische Arterio-Arteriolsklerose mit vorgeschrittener Verödung des Parenchyms und Schrumpfung findet, die ja schon bei der Autopsie angenommen wurde, in der Leber unbedeutende Fettinfiltration, keine cirrhotischen Veränderungen, auch nirgends Anhaltspunkte dafür, daß die Leber funktionell für die schwer geschädigte Milz eingesprungen wäre; in den Lungen fallen besonders reichliche Megakaryocytenemboli in den Capillaren der Alveolenwandungen meist nur als nackte pyknotische Kerne, nur vereinzelt als wohlerhaltene Formen auf, die sich übrigens zum Teile auch mit Kohle beladen haben.

Epikrise.

Wenn wir uns nun nach diesen pathologisch-anatomischen Feststellungen der epikritischen Betrachtung des mitgeteilten Falles zuwenden und die ausgezeichnete Darstellung der korrelativen Beziehung

¹ *Lubarsch*: Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. I/2. — ² *Schilling*, V.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 648.

zwischen Milz und Knochenmark ins Auge fassen, die *H. Hirschfeld*¹ über die „Normale und pathologische Physiologie der Milz“ zusammenfassend veröffentlicht hat, so werden wir nicht fehlgehen, die *bei der Obduktion festgestellte Atrophie der Milz in den Mittelpunkt der Pathogenese unseres Krankheitsfalles zu stellen.*

Vor allem ist es *ein* klinisches Symptom, dem unter den übrigen Symptomen zunächst eine untergeordnete Bedeutung zuzukommen schien, das unsere Auffassung in diese Bahn gelenkt hat: das anfangs, wenn auch spärliche Vorhandensein von *Howell-Jollyschen Körperchen*, das während der ganzen Krankheitsdauer — gegen Ende im gesteigerten Maße — nachweisbar war.

Hirschfeld und *Weinert* schließen aus dem gesetzmäßigen Auftreten von *Jollyschen Körperchen*, das sie ausnahmslos bei allen entmilzten Menschen und Säugetieren feststellen konnten, auf die enge Beziehung zwischen Milz und Erythropoese des Knochenmarks, da das Fehlen der Milz „eine offensichtliche Störung des Entkernungsvorgangs hervorrufe“. Auf dieser Feststellung fußend hat *Schilling*² in einem Falle von polyglandulärer Insuffizienz des endokrinen Systems noch *intra vitam* eine Atrophie der Milz diagnostiziert, die sich post mortem durch die Obduktion bestätigt fand.

Vorher hat *Schur* bei einer perniziösen Anämie mit Milzatrophy *Jolly-Körperchen* beobachtet, ohne jedoch — dem damaligen Stande des Wissens entsprechend — einen Zusammenhang dieses Symptoms mit dem Zustande der Milz vermutet zu haben.

Die Störung der Erythropoese beruht, wie weitere Forschungen von *Hirschfeld* und *Klemperer* gezeigt haben, auf dem Wegfalle einer von der Milz ausgehenden (hormonalen), die Knochenmarksfunktion regulierenden bzw. hemmenden Wirkung³. Die auf diese Weise gewissermaßen entfesselte zellbildende Tätigkeit des Knochenmarks äußert sich aber nicht nur in einer Steigerung der Erythropoese, sondern auch der Leukopoese, und führt im Blutbilde entmilzter Tiere zu einer meist vorübergehenden neutrophilen Leukocytose. Ferner weist er darauf hin, daß eine starke Thrombocytenvermehrung eine regelmäßige Erscheinung der Splenektomie bei Mensch und Tier ist, daß ein von einigen Autoren auch eine Vermehrung der Monocyten vermerkt wurde, und daß die Entfernung der Milz im Tierexperimente, aber auch beim Menschen, oft eine namhafte Zunahme der Zahl der eosinophilen Leucocyten zur Folge hat.

¹ *Hirschfeld, H.* u. *Mühsam*: Neue Dtsch. Chir. **46**, 24 f. (1930). — Handbuch der allgemeinen Hämatologie, herausgeg. von *H. Hirschfeld* u. *A. Hittmair*, Bd. I/2, S. 1065 f. 1932. — ² *Schilling*: Klin. Wschr. **3 II**, 1960 (1924). — ³ Vgl. auch *Lauda, E.*: Die normale und pathologische Physiologie der Milz, S. 227 u. S. 255 f. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1933. — *Flaum, E.*: Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 33, 1044, 1045.

Unser Fall bildet demnach einen Beitrag für die Richtigkeit der Lehre von der korrelativen Beziehung zwischen Milz und Knochenmark.

Die so gut wie vollständige Ausschaltung der Milz unseres Falles durch den Wegfall funktionstüchtigen Milzgewebes läßt die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß die anfänglich bestandene Erythrocytose (7 200 000) mit der fortschreitenden Atrophie der Milz und der damit einsetzenden Außerfunktionssetzung dieses Organs zusammenfällt, derart, daß das Knochenmark von der Hemmungswirkung der Milz befreit, gewissermaßen entfesselt, mit einer Überproduktion von Erythrocyten reagiert hat (Symptomatische Erythrocytose).

Daß die Erythrocytose des Knochenmarks dauernd einen, wenn auch latent hyperplastischen Charakter beibehalten hat, drückt sich darin aus, daß, wie erwähnt, die schwache Röntgenbestrahlung beider Schulterblätter (Dosis 7 H., Bestrahlungsdauer 13 Min.) nach bereits eingetretener Rückregulierung der Erythropoese auf normale Erythrocytenwerte (5 500 000) ein neuerliches, allerdings vorübergehendes Hinaufschnellen der Anzahl der roten Blutkörperchen auf 7 000 000 in 1 cmm zur Folge gehabt hatte, und daß es dauernd zur Aufschwemmung einzelner roter Blutkörperchen gekommen war, die Kernreste in Form der *Jolly*-Körperchen enthalten hatten. Die lebhafte Aufschwemmung kernhaltiger Erythrocyten in den letzten zwei Lebensjahren scheint mit dem Fortschreiten des Ausfalls der hemmenden Wirkung der Milz auf die blutzellbildende Funktion des Knochenmarks in Zusammenhang zu stehen. Auch *Schilling* erklärt bei dem von ihm beobachteten Falle von Milzatrophy das dauernde Vorhandensein von *Jolly*'schen Körperchen mit Störung der Erythropoese und der Entkernung der roten Blutkörperchen im Knochenmark durch Ausfall der Milzfunktion und lehnt ausdrücklich die Erklärung des Zustandekommens dieses eigenartigen Blutbefundes als Folgezustand der Anämisierung ab.

In ähnlicher Weise ist, wie auch aus der früher angeführten Darstellung *Hirschfelds* hervorgeht, die während der ganzen Krankheitsdauer bestandene Leukocytose mäßigen Grades zu erklären, bei der aber die neutrophilen Granulocyten im weißen Blutbilde keineswegs in dem Ausmaße vorherrschten, wie etwa bei den postinfektiösen Polynukleosen. Besonders hervorzuheben ist dabei, daß sich kaum jemals Kennzeichen einer gestörten bzw. überstürzten Granulocytenbildung nachweisen ließen, indem Myelocyten bzw. myeloblastische Plasmazellen nur ganz ausnahmsweise und nur in ganz vereinzelt Exemplaren zu sehen waren.

Als Charakteristikum der Leukocytose unseres Falles kommt dagegen die anfangs mäßige, 6—8%, dann beträchtlichere, 10—12%, gelegentlich der beiden letzten Untersuchungen im Februar und Mai 1932 aber 20 bzw. 23% der Gesamtzahl der Leukocyten betragenden

Vermehrung der eosinophilen Leukocyten in Betracht. Die eosinophilen Leukocyten boten dabei dauernd und ausnahmslos in allen Exemplaren eine auffällige Vakuolisierung des Protoplasmas ihrer Leibes-substanz dar, die wohl als Zeichen einer qualitativ-toxischen (?) Schädigung der betroffenen Blutelemente anzusehen sein dürfte.

Die in unserem Falle beobachtete Leukocytose ist, wie gleichfalls erwähnt wurde, weiters vom Anfang an durch eine sehr auffällige Monocytose gekennzeichnet, die in der III. Krankheitsperiode und im Endstadium 24—33% der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen bzw. das 8—10fache der absoluten Normalwerte betragen hatte. Neben diesem quantitativen ist aber auch das qualitative Verhalten der großen Monocyten keineswegs bedeutungslos, indem sich insbesondere in den beiden letzten Krankheitsperioden sehr zahlreiche (14—22%) unreife Zellformen gezeigt hatten.

Dieses Vorkommnis ist es nun, das parallel mit dem eigenartigen pathologischen Befund des Knochenmarks unser Interesse in besonderem Maße in Anspruch nimmt. Im Knochenmark finden sich, wie schon früher beschrieben wurde, zahlreiche noch „wenig differenzierte“ monocytäre Formen, die ihrem ganzen Habitus gemäß nicht als myeloblastische Vorstufen angesehen werden können, wohl aber an Megakaryocytenvorstufen denken lassen. Zweifellos gibt es von diesen „Stammzellen“ zu den reifen Formen der Megakaryocyten fließende Übergänge.

Was die Entstehung so außergewöhnlicher Massen von eigenartig veränderten Blutplättchen anlangt, bleibe es dahingestellt, ob nicht neben dem Zerfall der reifen Megakaryocyten auch der Zerfall der eben beschriebenen Stammzellen des Knochenmarks in Betracht kommt.

Die eingangs geschilderten Veränderungen der Blutplättchen entsprechen auffälligerweise vollkommen den von *Frank* bei essentieller Thrombopenie (Morbus maculosus Werlhofii) beschriebenen qualitativen Schädigungen, die er in ursächlichem Zusammenhang mit der für diesen Zustand charakteristischen abnorm verlängerten Blutungsdauer bei normaler Blutgerinnungszeit bringt. Das Krankheitsbild unseres Falles ist nun gleichfalls durch eine ungewöhnlich verlängerte Blutungsdauer bei normaler Blutgerinnungszeit, dabei aber durch eine ganz außergewöhnliche Vermehrung der Thrombocyten gekennzeichnet. Es ist daher anzunehmen, daß die geschilderte qualitative Schädigung der Blutplättchen eine verminderte Funktionstüchtigkeit dieser Gebilde bedingt, die, wie es *Frank* für die essentielle Thrombopenie annimmt, nun nicht mehr imstande sind, bei Kontinuitätstrennung oder Schädigung der Gefäßwand die blutungsverhindernden Plättchenthromben zu bilden und auf diese Weise die Blutungen zum Stillstand zu bringen.

Vielleicht deutet diese qualitative Veränderung der Blutplättchen sowie die Vakuolisierung der eosinophilen Leukocyten, beides Erscheinungen, die nach bloßer Milzexstirpation nicht zu erheben sind, auf

eine unbekannte Noxe hin, die der im Organismus noch vorhandenen — wenn auch verödeten — Milz entstammt, ähnlich wie dies *Frank* für die analogen Veränderungen der Blutplättchen bei essentieller Thrombopenie in Erwägung gezogen hat.

Es würde also sowohl die hämorrhagische Diathese bei der essentiellen Thrombopenie als auch der in Rede stehende Zustand der zu Blutungen neigenden Thrombocythämie dadurch charakterisiert sein, daß in beiden Fällen eine durch qualitative Schädigung bedingte Dysfunktion der Thrombocyten die Ursache der außergewöhnlich verlängerten Blutungszeit und Blutungsbereitschaft bildet.

Zusammenfassung.

Der von uns beschriebene Krankheitszustand ist durch einen widerspruchsvollen und in dieser Kombination unseres Wissens nach einzig dastehenden Symptomenkomplex gekennzeichnet: Trotz ungestörter Gerinnungszeit ist die pathologische Steigerung der Blutungsbereitschaft und eine ganz außergewöhnlich verlängerte Blutungsdauer statt mit einer zu erwartenden Plättchenverminderung mit einer enormen, durch vier Jahre währenden und bis zum Tode anhaltenden Blutplättchenvermehrung verbunden, wobei durch die klinische Blutuntersuchung qualitativ abnorme Blutplättchen nachgewiesen wurden, auf Grund welcher wir mit *Frank* eine funktionelle Minderwertigkeit der Thrombocyten annehmen möchten. Im Beginn der Erkrankung trat eine an die Befunde bei Polycythaemia vera rubra gemahnende Vermehrung der roten Blutkörperchen auf.

Der Obduktionsbefund läßt aber die Anzeichen einer Polycythaemia rubra vera so gut wie vollkommen vermissen. Auch die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks zeigt trotz mancher Ähnlichkeiten Abweichungen von dem typischen Knochenmarksbefunde bei Erythrämie; so daß die Annahme dieses Krankheitszustandes auch auf Grund des mikroskopischen Befundes nicht befriedigt. Dafür wird das anatomische Bild unseres Falles durch eine höchstgradige und eigenartige Atrophie der Milz beherrscht, wie sie bei Erythrämie niemals zu finden ist.

Trotzdem sich der eine von uns seinerzeit mit *Kretz* in dem eingangs erwähnten Artikel schon auf Grund der klinischen Beobachtungen dahin geäußert hat, daß es sich bei unserem Falle um eine bisher unbekannte, mit Thrombocythämie verbundene Affektion des hämopoetischen Apparates handeln müsse, erscheint der Fall in der fünften Auflage von *O. Naegeli*¹ und von *Hirschfeld* und *Hittmair*² als ein besonderer Fall von Erythrämie mit der bisher höchsten Blutplättchenzahl von 2 200 000 in 1 cemm verzeichnet.

¹ *Naegeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, S. 186. 1931. — ² *Hirschfeld* u. *Hittmair*: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1, S. 518. 1932.

Der Obduktionsbefund sowie die nunmehr durch diesen Befund ermöglichte epikritische Analyse des Falles zeigen jedoch, daß der Fall von der Erythrämie abzutrennen ist. Dagegen bilden das dauernde Vorhandensein *Howell-Jollyscher* Körperchen, das krisenhafte Auftreten kernhaltiger Erythrocyten gegen Ende der Erkrankung, beides Symptome abnormer Entkernung und Anzeichen eines überstürzten Erythrocytenschubes aus dem Knochenmark, die ständige Leukocytose mit ausschließlich ausgereiften neutrophilen und beträchtlich vermehrten eosinophilen Granulocyten, die konstante Monocytose, die exzessive Vermehrung qualitativ schwer veränderter Blutplättchen mit dem Knochenmarkskorrelate einer sehr auffälligen Zunahme unreifer Megakaryocyten in lückenloser Vollständigkeit jene Kennzeichen, die *Hirschfeld* bei den verschiedenartigsten von ihm angeführten Zuständen von komplettem Ausfalle der Funktion der Milz infolge Splenektomie bzw. Atrophie dieses Organs angeführt hat.

Wir stehen daher nicht an, die im vorliegenden Falle das Blutbild dauernd beherrschende exzessive Vermehrung der Blutplättchen, die mit abnorm verlängerter Blutungsdauer verbundene Neigung zu immer wiederkehrenden Blutungen und die übrigen hämatologischen Symptome mit dem kompletten Schwunde des funktionstüchtigen Gewebes in der atrophischen Milz in Zusammenhang zu bringen. Die Frage nach der Ursache der beschriebenen ganz eigenartigen Milzatrophy kann mit absoluter Sicherheit nicht beantwortet werden. Es ist aber wahrscheinlich, daß es sich dabei, dem fortschreitenden Verlaufe der Krankheit eines bis zu seinem 56. Lebensjahre gesunden Mannes entsprechend, um einen fortschreitenden Schrumpfungsvorgang handelt, den wir auf die schwere Arterio-Arteriolosklerose der Gefäße im Bereiche der Milz zurückführen möchten. In Anlehnung an das grundsätzlich ähnliche Bild bei vasculärer Schrumpfniere wollen wir daher von vasculärer Schrumpfmilz sprechen und den im vorliegenden geschilderten, bisher nicht beobachteten Krankheitszustand als *hämorrhagische Thrombocytämie bei vasculärer Schrumpfmilz* bezeichnen, wozu bemerkt wird, daß die Namensgebung Thrombocytämie bereits 1928 von dem einen von uns ¹ damit begründet worden war, daß es sich bei der geradezu auffälligen Blutplättchenvermehrung keineswegs um eine nur vorübergehende Blutplättchenausschwemmung etwa im Sinne einer Thrombocytose, sondern vielmehr um ein konstantes, für das Blutbild charakteristisches und wesentliches Symptom gehandelt hat.

¹ *Epstein, E.*: Hauptverslg Verb. zahnärztl. Ver. Österreichs, Dez. 1928. Z. Stomat. 1929, H. 4, 374.

(Aus dem Pathologischen Institut der McGill Universität [Vorstand: Professor
Horst Oertel] am Kgl. Victoria-Krankenhaus Montreal, Canada.)

Zur Innervation der Geschwülste.

Von
Horst Oertel.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. November 1933.)

Über das Auftreten von Nerven in Geschwülsten ist neuerdings vielfach geschrieben und gestritten worden. Wenn man diese Meinungsverschiedenheiten zusammenfaßt, so lassen sich hauptsächlich 4 umstrittene Fragen niederlegen: 1. Sind Nerven überhaupt in echten Geschwülsten nachgewiesen? 2. Finden sich Nerven in allen Geschwulstarten? 3. Sind die von manchen Forschern demonstrierten Nerven wirklich neugebildete, oder von dem Geschwulstvordringen einfach umringte Nerven? 4. Sind etwa neugebildete Nerven echte Bestandteile des Geschwulstgewebes, oder sind sie als Regenerationserscheinungen aufzufassen, die durch das Vor- und Eindringen der Geschulst in das normale Organgewebe ausgelöst werden, also nicht als wirkliche Geschwulstnerven anzusehen sind?

Ich habe mich mit meinen Mitarbeitern (*Nye* und *Thomlinson*) schon seit Jahren (1926) mit diesen Fragen beschäftigt, und, nach einer vorläufigen Mitteilung¹, des weiteren geäußert².

Was nun die erste dieser Fragen betrifft, so hat sich, wenn man von vereinzelt älteren Angaben absieht, in neuer Zeit die Zahl derer gehäuft, die das Vorkommen von Nervenfasern in Geschwülsten bestätigen. Doch findet sich schon bei der zweiten Frage, ob alle Arten von Geschwülsten mit Nerven versorgt sind, eine große Meinungsverschiedenheit. Auf der einen Seite stehen Untersucher, die, wie *Nakamoto*³, die Anwesenheit von Nerven in ausgewachsenen, reifen (gutartigen) Geschwülsten bestätigen, sie aber für bösartige (krebsige) Tumoren gänzlich in Abrede stellen und deshalb die Meinung aussprechen, daß bösartige Geschwülste mit dem Nervensystem keine Verbindung besitzen und von ihm ganz unabhängig sind. Andere, wie neuerdings besonders *Mühlmann* und *Kurbanaliew*⁴, sind umgekehrter Ansicht, nämlich, daß in krebsigen Geschwülsten sich massenhaft neue Nervenfasern vorfinden, die sie zu dem Krebswachstum in direkte Beziehung bringen. In Sarkomen und reifen (gutartigen) Geschwülsten der Binde-Substanz

¹ *Oertel, Horst*: *Canad. med. Assoc. J.* 18, 135—139 (1928). — ² *Oertel, Horst*: *J. of Path.* 32 (1929); 34 (1931). — ³ *Nakamoto*: In „*Gann*“, *Jap. J. Canc. Res.* 21, 1, 10 (1926). — ⁴ *Mühlmann* u. *Kurbanaliew*: *Z. Krebsforsch.* 38, 577 (1933).

(Myome, Fibrome) wurden sie vermißt, woraus die theoretische Schlußfolgerung gezogen wird, daß das Sarkomgewebe und das der reifen mesodermalen Abkömmlinge, ebenso wie embryogenetisch deren Muttergewebe mit dem Nervensystem nicht in Verbindung steht. Auf die weiteren theoretischen Ansichten dieser Forscher und deren bemerkenswerte Vermutung über den zentralen Einfluß (Thalamus opticus) auf die Krebsbildung braucht an dieser Stelle nicht eingegangen zu werden.

Dieselben schroff einander gegenüberstehenden Anschauungen finden sich betreffs der dritten und vierten Frage. Eine Gruppe von Forschern hält hier an der Ansicht fest, daß die in Geschwülsten nachgewiesenen Nerven entweder alte Gewebsnerven sind, oder unregelmäßige Nervenregenerationen, die, wie *Herzog*¹ angibt, manchmal mit den Capillargefäßen an gutartige Geschwülste herantreten, sich aber nie zu wirklichen Geschwulstnerven entwickeln. Demgegenüber steht die Ansicht, welche ich schon längere Zeit vertrete, daß die in Geschwülsten aufgefundenen Nerven wirkliche Geschwulstnerven sind, also mit der Geschwulst wachsen und sich dem Plane des Geschwulstwachstums anpassen.

Ehe ich nun noch einmal zu dieser Frage das Wort ergreife, will ich einen sehr wichtigen Punkt berühren und das ist die Technik der Nervendarstellung. Zunächst der Nachweis der Nerven mit spezifischen Färbemethoden: Jeder, der sich auch nur annähernd gründlich mit diesem Problem beschäftigt hat, wird die Schwierigkeiten der Nervendarstellung, besonders in pathologisch veränderten Geweben, wohl gerne zugeben. Das ergibt sich schon aus der Anzahl der Methoden und den verschiedenen Erfolgen, die selbst geübte Histologen mit diesen Methoden verzeichnen. Wenn sich der Demonstration von Nerven selbst in normalen Geweben immer noch größere Schwierigkeiten entgegenstellen, so ist das pathologisch veränderte Gewebe, besonders wo es sich um Störungen des Wachstums handelt, wie ich aus vielen eigenen Erfahrungen weiß, noch viel launischer. Man mache sich nur einmal an einfaches Granulations- und Narbengewebe. Bei Geschwülsten liegen die Sachen noch verwickelter. Auf die Einzelheiten dieser Schwierigkeiten, über die man sehr wohl eine eigene Arbeit verfassen könnte, will ich hier nicht weiter eingehen. Es ist aber nötig, darauf aufmerksam zu machen, da nur ein längeres Studium und Verstehen dieser störenden Einflüsse vor falschen verallgemeinernden Schlüssen schützen. Und gerade darin liegt, nach meinen eigenen Erfahrungen, wenigstens ein Teil der schroffen Widersprüche der sich mit dem Problem der Tumornervation beschäftigenden Untersucher. Ich kann meine und meiner Mitarbeiter dahingehörige Schlüsse kurz dahin zusammenfassen, daß es nach unseren Erfahrungen wohl keine Methode gibt, die unter allen Umständen und in jedem Falle einheitliche und immer zuverlässige Ergebnisse liefert, und daß selbst ein in der Nervendarstellung geübter

¹ *Herzog*: Virchows Arch. 258, 536 (1928).

Techniker Enttäuschungen erfährt. Die Methode, die uns die besten Erfolge geboten hat, ist die von *Bielschowsky* angegebene Versilberung in seiner neueren Modifikation, wie sie in *Spielmeyers* „Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems“ angeführt ist. Mit dieser, nur in wenigem von uns modifizierten Methode, auf die in einer früheren Publikation¹ ausführlich eingegangen worden ist, haben wir die schönsten Präparate erhalten, in denen nicht nur der Kontrast der Nerven- und anderen Fasern sofort ins Auge fällt, sondern auch die Darstellung feinsten Endfäserchen und Endigungen gut gelingt. Keine andere Methode hat uns auch nur annähernd das gleiche geleistet und wir sind deshalb immer wieder zu ihr zurückgekehrt. Die dieser Schrift beigelegten Abbildungen sind sämtlich nach diesen Verfahren gefärbt und von *Frl. Larivière*, der erfahrenen Zeichnerin am hiesigen Institute, genau nach den mikroskopischen Präparaten dargestellt. Trotzdem sollte man sich nie auf die spezifische Färbung ganz allein verlassen, da bei nicht gründlicher oder glücklicher Differenzierung Fehler unterlaufen können. Das bezieht sich in diesen Fällen hauptsächlich auf das Färben von Reticularfasern und Fäserchen, die ja auch mit Silber imprägniert werden. Ich habe deshalb schon lange bei unseren Untersuchungen die Forderung gestellt, daß zum Nervennachweis nicht nur die spezifische Färbung, sondern auch die charakteristischen Struktureigentümlichkeiten der Nerven und deren Verlauf mit in Betracht gezogen werden. Diese diagnostisch so wichtigen morphologischen Unterschiede von anderen Fasersystemen finden wir in den Geschwülsten ähnlich wie bei der normalen Gewebsinnervation wieder. *Nur dadurch unterscheidet sich das Nervensystem der Geschwulst vom normalen, daß es dem Plane der Geschwulst folgt und angemessen ist.* So laufen auch bei den Geschwülsten die größeren und kleineren Nervenfasern in verschiedensten oft verwirrten Richtungen; sie teilen sich dichotom; zeigen manchmal vor oder bei der Teilung charakteristische Verdichtungen oder fibrilläre Auflockerungen; verzweigen sich schnell, manchmal ganz plötzlich, oder verwickeln sich in ein Knäuel (Plexus) von Fasern oder Fäserchen; sie lösen sich dann in terminale Zweige auf, deren Verlauf mit rosenkranzartigen Varicositäten besetzt sind, um schließlich in Köpfchen, Gabeln, Platten oder Dolden zu endigen. Dazu kommt noch das Auftreten bulböser und spindelförmiger Verdickungen im Verlauf der Nervenfasern, das Vorkommen von Anastomosen und schließlich der Befund, daß diese Fasern in eigentümlicher Weise nie gerade und direkt an Gewebszellen oder Fasern herantreten, sondern fast immer, wie bei der normalen Innervation, auf geschlängelten Umwegen. Je zellreicher, unreifer die Geschwulst, desto größer auch die Zahl der kleinsten, neugebildeten Nervenfäserchen, desto unentwickelter die ganze beigelegte Nervenversorgung.

¹ J. of Path. 34, 662 (1931).

Soviel zur Technik. Es bringt mich aber zugleich zu der weiteren Frage, wann man berechtigt ist, Nerven als echte Geschwulstnerven aufzufassen? Es ist klar, daß das Auffinden von neugebildeten Nervenfasern in der Umgebung oder am Rande von vordringenden Geschwülsten, selbst wenn sie sich teilweise in die Geschwulst erstrecken, nicht mit Sicherheit als Geschwulstnerven zu betrachten sind. Denn in diesem Falle könnte es sich tatsächlich nur um unregelmäßige Regenerationen oder um ein zufälliges Eindringen in einen Teil der Geschwulst handeln.

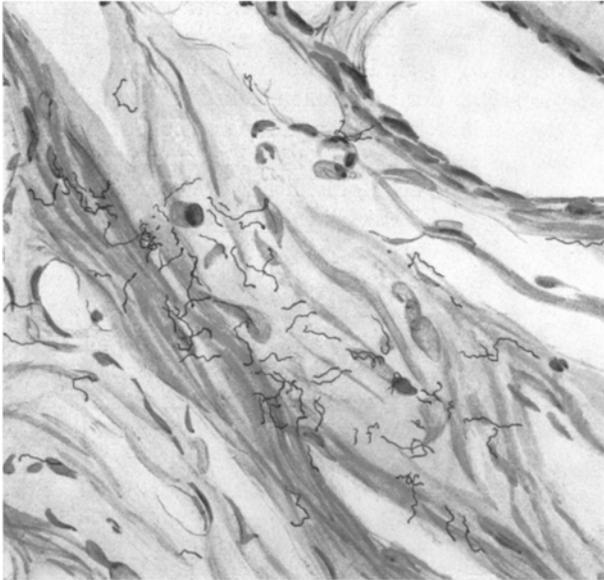


Abb. 1. Fibroadenom der Brustdrüse. In der Mitte ein durchschnittenes Geflecht kleiner Nervenfasern in bindegewebigem Gerüst, die, wie besonders oben rechts bemerkbar, Richtung nach den Drüsengängen nehmen und teilweise an die Epithelzellen treten.

Dabei kann das Bild noch durch die teilweise Färbung alter und untergehender Gewebsnerven verwickelt werden. Von Geschwulstnerven kann man nur da mit Sicherheit sprechen, wenn diese nicht nur in den inneren (reinen) Teilen der Geschwulst nachzuweisen sind, und, wie schon oben erwähnt, dem Plane der Geschwulst sich anpassen, sondern sich auch in kleinste Nervengeflechte und Fäserchen auflösen, die sich eng an die Geschwulstzellen und Fasern anschließen und dort in Endigungen nachzuweisen sind. Uns ist es — allerdings erst nach vielen Bemühungen — gelungen, derartige Endverflechtungen und -gebilde in Geschwülsten aller Art nachzuweisen, so daß hier tatsächlich der histologische Nachweis einer Geschwulstinnervation wohl geliefert worden ist. Auf diese Einzelheiten will ich nicht noch einmal eingehen, da

dieselben bereits veröffentlicht sind, und verweise deshalb hauptsächlich auf unsere Publikation¹, wo auch die belegenden Photogramme mit zu finden sind.

Ich möchte aber an dieser Stelle noch einmal auf die Nervenversorgung ausgewachsener (gutartiger) Geschwülste und von Sarkomen zurückkommen, die in der neuesten Arbeit von *Mühlmann* und *Karbanaliew* (denen unsere

Veröffentlichungen wohl überhaupt nicht zur Hand gewesen sind) gelehrt wird und wo sie ihre theoretischen Anschauungen entwickeln. Zunächst möchte ich hervorheben, daß es uns bei der Bearbeitung eines größeren Materials aufgefallen ist, daß Nervenfasern verhältnismäßig besser in den typisch gebauten alveolaren Krebsen nachzuweisen sind als in diffus wachsenden, zellreichen Geschwülsten mit geringem Stroma (Abb. 1). Dasselbe gilt aber auch für dickfaserige, reife Geschwülste der Bindestanz. Woran das liegt, ist nicht sicher nachzuweisen. Ich stelle mir aber vor, daß beim Abtragen der Gefrierschnitte in typisch alveolaren Geschwülsten eine gewisse Auflockerung stattfindet (ohne daß das Gewebe zerfällt oder zerrissen wird), so daß die Nervenfasern und Endfäserchen leichter und besser mit den Fixations- und Färbestoffen in Berührung kommen und imprägniert werden können als in dicht und fest gelagerten und eng verflochtenen

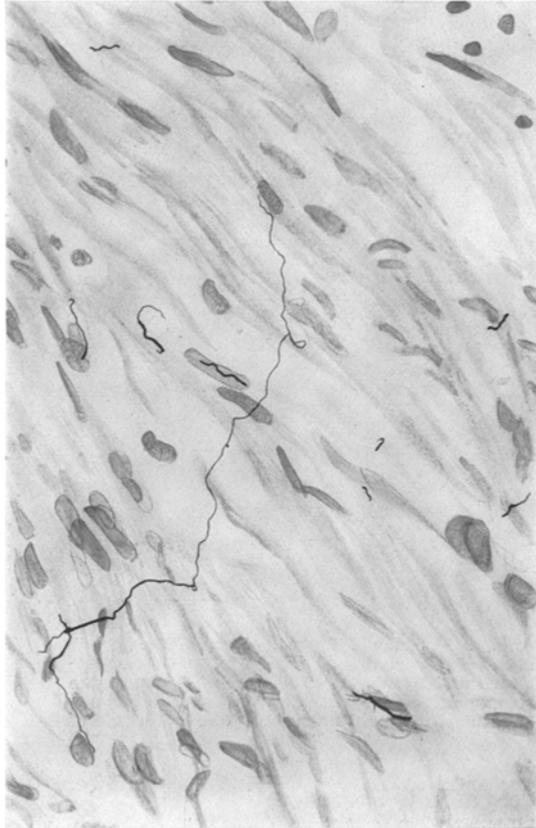


Abb. 2. Myom des Eierstocks. Terminale, plexusartige Verbindung und Verdichtung feiner Nervenfasern (unten links), von denen zwei (eine nach kürzerem Verlauf nach unten, und eine nach längerem geschlängelten und schleifendrehenden Verlauf nach oben) sich an Geschwulstkerne anlegen. Mehrere andere zerschnittene Fäserchen.

¹ J. of Path. 34 (1931).

Tumoren der Binde-Substanz, bei denen der Kontakt mit den Färbeflüssigkeiten wohl schwerer und jedenfalls unsicherer stattfindet. Bei dünnfaserigen und loseren Geschwülsten dieser Art scheint die Färbung erfolgreicher. Bei den rein oder annähernd reinen Zellgeschwülsten (Sarkome) findet nicht nur öfter eine störende Autolyse statt, sie zerfallen oder zerreißen teilweise beim feuchten Schneiden auch so leicht, daß in ihnen wie bei



Abb. 3. Dasselbe Präparat. Nervenfäserchen in nächster Beziehung bzw. Anlage an Geschwulstfasern und Kerne. Rechts oben zwei charakteristisch verlaufende und sich verjüngende Nervenfäserchen, deren Enden sich direkt an Kerne anschließen.

zellreichen Granulationswucherungen der Nachweis der Nervenverteilung auf große Schwierigkeiten stößt.

Ich habe mich nun nach Erscheinen der Arbeit von *Mühlmann* und *Karbanaliew* und wegen deren Wichtigkeit dieser Seite der Frage noch einmal zugewandt mit Ergebnissen, die in den beigefügten Abbildungen, denen nur wenig noch hinzuzufügen ist, niedergelegt sind. Es handelt sich hier um reife, ausgewachsene (gutartige) Geschwülste (Fibroadenom, Myom) und um ein periostales Fibrosarkom. Die Schnitte sind sämtlich vom Innern der Geschwulstknoten angefertigt und wie oben angegeben gefärbt. Bei der Beobachtung wurde auch, aus früher angeführten Gründen, beson-

ders auf die Demonstration terminaler Verzweigungen und Endigungen Wert gelegt (Abb. 2).

Daß es sich bei diesen Bildern tatsächlich um Geschwulstnerven handelt, die mit den Geschwulstfasern und Zellen in engster Verbindung und Berührung stehen, sich somit dem Wachstum der Geschwulst anpassen, scheint mir hier festzustehen. Besonders beachtenswert ist in dieser Beziehung die innige Berührung der Nervenendigungen mit den Geschwulstfasern und Zellkernen, denen sie sich manchmal ganz deutlich zuwenden und anlegen, um in ihnen zu enden (Abb. 3 u. 4).

Sehr schön zeigt auch das Fibroadenom wie die Nerven dem Geschwulstplane folgend, zunächst, ähnlich der normalen Drüseninnervation, sich im Zwischengewebe fein verflechten (der Schnitt ist durch

das Geflecht geführt), um dann in feinste Fäserchen aufgelöst an die epithelialen Zellen der Geschwulstdrüsen und Drüsengänge heranzutreten. (Abb. I.)

Nach diesen erneuten Untersuchungen, verbunden mit den bereits veröffentlichten, kann ich also der Ansicht *Mühlmanns* und *Karbanaliews* nicht beistimmen, vielmehr muß ich auf der schon früher von mir vertretenen Ansicht verharren, daß *allen* Geschwülsten eine Nervenversorgung zukommt, die sich über die ganze Geschwulst ausbreitend und den Geschwulstplan folgend, innig den Geschwulstelementen anschließt und am Geschwulstwachstum teilnimmt.

Ich will zur Zeit auf eine theoretische Bewertung dieser Nervenversorgung verzichten. Nur wiederholen möchte ich, was ich schon anderswo ausgesprochen habe: Es scheint mir festzustehen, daß bei dem Geschwulstwachstum, wie bei jedem anderen normalen oder pathologischen Wachstum, *das Gewebe als unteilbares Ganzes, also in allen seinen Bestandteilen, fortschreitet.*

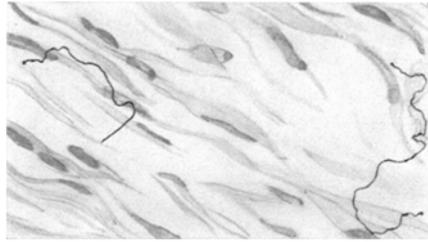


Abb. 4. Periostales Fibrosarkom. Feine Nervenfasern mit Varicositäten und Endkölbchen sich eng an Fasern und Kerne der Geschwulst anschließend.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über die gestaltende Wechselwirkung zwischen dem Epithel und dem Mesenchym, zugleich ein Beitrag zur Histogenese der sogenannten „Gallengangswucherungen“.

Von

L. Doljanski und Fr. Roulet.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Januar 1934.)

Die harmonische Entwicklung und die Harmonie der Koexistenz der einzelnen geweblichen Bestandteile ist die Hauptbedingung der Bildung und des Bestehens aller Organe des tierischen Körpers. Sie beruhen auf einer aktiven strukturbeeinflussenden Wechselwirkung der einzelnen Gewebelemente aufeinander.

Unsere Kenntnis über den Mechanismus der gegenseitigen Beeinflussung der nebeneinanderlaufenden Differenzierungsvorgänge, die zur Bildung struktureller Einheiten führen, ist sehr mangelhaft. Die Dynamik der Histogenese steht bis jetzt abseits vom Interesse der Entwicklungsphysiologen, deren ganze Aufmerksamkeit zur Zeit der Erforschung der Gestaltbildung gilt. Nichtsdestoweniger ist das Tatsachenmaterial, das für die Abhängigkeit der verschiedenen struktur- und organbildenden Prozesse voneinander eindeutig spricht, umfangreich und überzeugend.

Wenn wir uns zu dem Gebiet unserer näheren Betrachtung, zu der Frage nach der wechselseitigen Abhängigkeit des Epithels und des Mesenchyms, wenden, so finden wir zahlreiche Beweise dafür, daß diese Beziehungen keineswegs mit dem räumlichen Nebeneinander sich erschöpfen, sondern, daß sich beide Gewebstypen in der embryonalen, sowie in der postembryonalen Lebensperiode, gegenseitig formativ beeinflussen.

Außerordentlich klar ist der formbildende Einfluß, den die epithelialen Anlagen auf das indifferente Bindegewebe ausüben. Die für jedes Organ charakteristischen Bindegewebsformationen entstehen durch abhängige Differenzierung aus dem ursprünglich indifferenten embryonalen Bindegewebe, und zwar durch Einflüsse, welche von den epithelialen Anlagen der Organe auf dieses Gewebe ausgeübt werden“ (*Fischel*). Dieses Postulat findet eine Stütze in zahlreichen Beobachtungen bei den normalen Differenzierungsprozessen, von denen hier nur einige wenige Beispiele erwähnt seien. Schon im Jahre 1903 konnte *Stöhr* zeigen, daß im Entwicklungsprozeß der Haare die erste Anlage immer epithelial ist und daß nur unter ihrer Einwirkung die Haarpapille entsteht; das gleiche gilt für die Entwicklung der Zähne. Eindeutig liegen die Verhältnisse

beim Epithelialisierungsvorgang der Hautdefekte, wo die granulierende Wundfläche unter dem Einfluß des aus dem Wundrand stammenden Epithels einen typischen Papillarkörper bildet (*Steiner*). Ein weiteres Beispiel gibt uns die Entwicklung der Drüsen, bei welchen die Abhängigkeit des umgebenden Bindegewebes von den proliferierenden Epithelmassen außerordentlich deutlich zutage tritt (*Flint, Löwenkron*). Auch die Vorgänge bei pathologischen Gewebsneubildungen, wie zahlreiche Beobachtungen älterer Autoren und insbesondere die vor kurzem veröffentlichten grundlegenden Untersuchungen von *Schürmann* und seinen Mitarbeitern es gezeigt haben, liefern hierzu ein besonders beweiskräftiges Material.

Im Gegensatz dazu ist die Vorstellung vom formbildenden Einfluß des *Mesenchyms* auf epitheliale Elemente und auf ihre organeigentliche Anordnung viel weniger begründet. Dafür, daß solche Beziehungen tatsächlich bestehen, sprechen fast ausschließlich Erfahrungen, die an Gewebekulturen *in vitro* gesammelt wurden.

Ein explantiertes Gewebsfragment äußert unter den Bedingungen des Lebens *in vitro* die in ihm schlummernden Wachstumspotenzen mit höchster Intensität. Alle Zellen des Explantats fangen außerhalb des Körpers lebhaft zu proliferieren an. Als Folge des chaotischen Wachstums der Einzelemente wird die Koordination des Gewebsverbandes gesprengt: die einzelnen Gewebsarten treten miteinander in Konkurrenz. Mit einer der Wachstumsgeschwindigkeit parallelen Intensität gehen die spezifischen Gewebsmerkmale bei diesem Vorgang allmählich verloren. Das Mesenchym wandelt sich ständig zu seinem Urtyp — zu einem mehr oder weniger lockeren Verband von gleichförmigen spindeligen Zellelementen um. Das Epithel nimmt fast durchweg die Form von einschichtigen, gleichmäßigen, dichten, durch Gleitbewegung fortschreitenden Membranen an.

Dieser Prozeß der Gestalteinbuße kann anscheinend durch die gleichzeitige Anwesenheit beider Gewebsarten (Mesenchym und Epithel) in der Kultur stark zurückgehalten werden. Das anarchische Gewebswachstum, sagt *Champy*, macht dabei einer harmonischen Einheitsbildung Platz. Statt formlose Membranen zu bilden, überhäutet das Epithel beim Zusammenschluß beider Gewebe die Bindegewebsoberfläche ohne seine strukturelle Gliederung einzubüßen.

Ähnliche Beobachtungen über die die Entdifferenzierung verhindernde Rolle der wechselseitig sich beeinflussenden Gewebe wurden später auch von *Drew* erhoben. Weiter führten die Versuche von *Chlopin*. Auf Grund einer umfangreichen Erfahrung mit der Züchtung von Epithelien verschiedensten Ursprungs vertritt er den Standpunkt, daß der Charakter des Epithelwachstums in höherem Maße von der Verteilung verschiedener Gewebe im explantierten Organfragment abhängig ist, also „davon, ob man reines Wachstum des Epithels oder dessen gemischtes Wachstum zusammen mit Bindegewebe vor sich hat“. Er und seine Schüler konnten feststellen, daß die indifferent gewordenen Epithelmembranen bei der Epithelialisierung des Keimstückchens eine sekundäre Organisation erfahren

können, die zur Ausbildung vollkommen strukturierter epithelialer Deckschichten führt.

Sehr eindrucksvoll ist ein Befund, der von *Ebeling* und *Fischer* erhoben wurde. Sie züchteten eine reine Epithelkultur mit einer reinen Fibroblastenkultur zusammen. Nach einiger Zeit hatte das Bindegewebe das Epithel überwuchert und die Kulturen sahen wie gewöhnliche Fibroblastenkulturen aus. Bei der histologischen Bearbeitung dieser Kulturen fanden sich aber in der Mitte des dichten Bindegewebes die Reste von Epithelzellen. Diese bildeten rundliche Tubuli mit deutlichem, von einer geronnenen Masse erfülltem Lumen.

Es soll hier über einen Befund berichtet werden, der die Abhängigkeit der formbildenden Tätigkeit des Epithels von der Gegenwart des Mesenchyms besonders deutlich veranschaulicht.

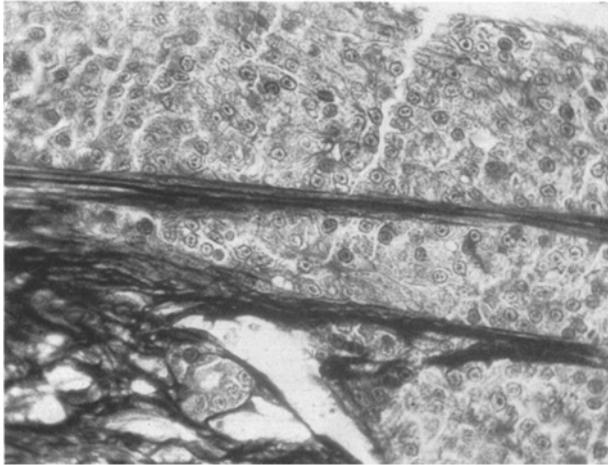


Abb. 1. Parallel verlaufende Bindegewebszüge schneiden das membranartig wachsende Lebergewebe in Streifen. Unten — Andeutung einer tubulären Bildung. Azan-Färbung. Obj. 8. Ok. 8. Leica-Aufnahme.

Unser Befund wurde bei der gemeinsamen Züchtung von epithelialelem Leberparenchym mit mesenchymalen Zellelementen erhoben. Die in Membranform wachsenden Leberepithelien bieten wie immer ein gleichförmiges Aussehen (Abb. 1). Die Membranen bestehen aus gleichförmigen gleich großen, einkernigen Zellen, die sich manchmal deutlich symplasmatisch verhalten, manchmal aber mosaikartig aneinanderliegen. Die frei proliferierende Leberepithelmembran neigt niemals zu irgendwelcher strukturellen Organisation.

Dieses Bild bleibt unverändert so lange, bis das sprossende Mesenchym die Epithelmembran erreicht hat. Die aus spindelförmigen Fibroblasten und aus zahlreichen Bindegewebsfibrillen bestehende Bindegewebsmasse dringt in die Epithelmembran hinein und trennt die einzelnen Zellgruppen voneinander. Diese werden allmählich von straffen breiten kollagenen Faserbündeln umscheidet.

Die Wuchsform von abgetrennten und mit dem Bindegewebe in Kontakt stehenden Leberzellgruppen ist von der ursprünglichen

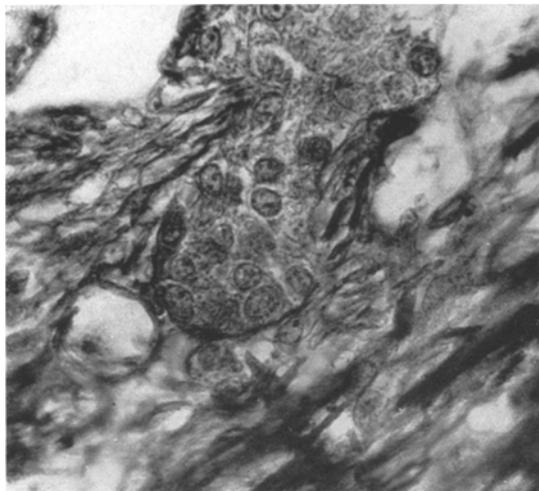


Abb. 2. Knospenbildung am Rand einer membranartig wachsenden Leberkultur. Die solide Knospe ist vom Bindegewebe umgeben. Azan-Färbung. Öl-Immers. Ok. 8. Leica-Aufnahme.

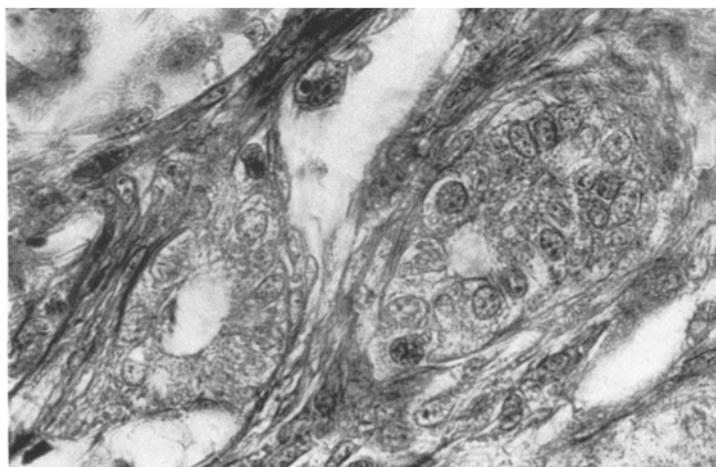


Abb. 3. Zwei „Gallengänge“ in der Leber-Mesenchym-Mischkultur. Azan-Färbung. Öl-Immers. Ok. 8. Leica-Aufnahme.

grundsätzlich verschieden. Die abgeschnittenen Fragmente der Epithelmembranen treiben knospenartige Bildungen, die in das umgebende Bindegewebe hineinragen und an Serienschnitten als kleine solide Zapfen verfolgt werden können (Abb. 2). Sie bestehen aus 10—20 gut

individualisierten Leberzellen mit deutlichen Zellgrenzen. Der runde Kern liegt meist ungefähr in der Mitte des vieleckigen Zelleibes. Die

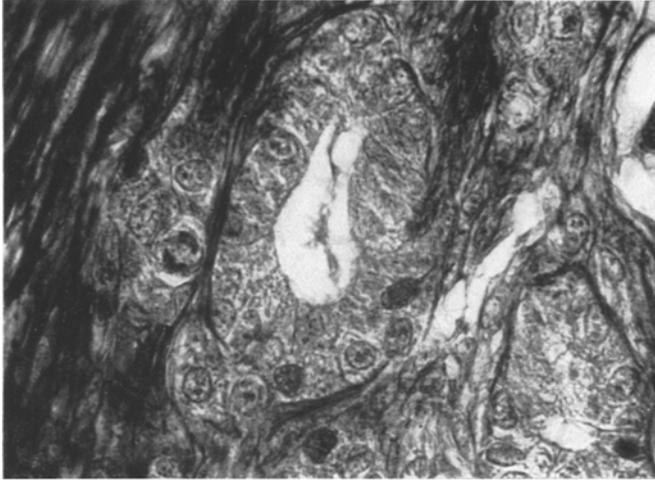


Abb. 4. Gang von zylindrischen Epithelien ausgekleidet. Links — weitere Sprossung, eine Leberzelle in Teilung. Azan-Färbung. Öl-Immers. Ok. 8. Leica Aufnahme.

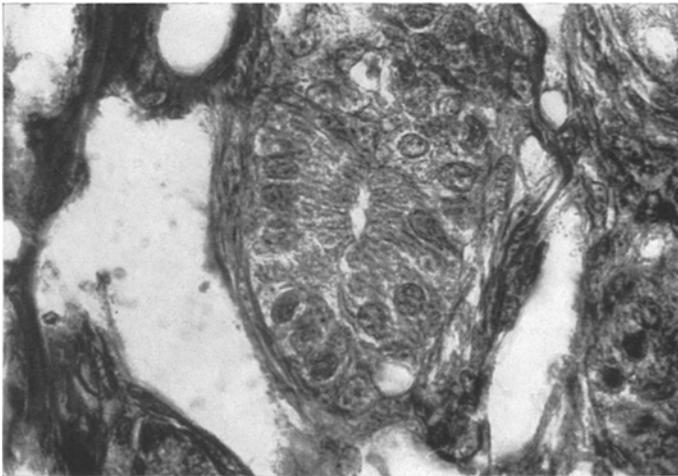


Abb. 5. Bildung eines Ganges mit spaltförmiger Lichtung; die Kerne rücken an die basale Seite des Zelleibes. Azan-Färbung. Öl-Immers. Ok. 8. Leica-Aufnahme.

Bindegewebsfasern bilden um die ausgewachsene Sprosse ein dichtes Fibrillengeflecht.

An diesen soliden Epithelknospen spielt sich ein weiterer Differenzierungsvorgang ab.

Die aus dem Zusammenhang herausgetretenen, vom Bindegewebe umschlossenen Leberzellgruppen verwandeln sich zuerst in sehr primitive Schläuche mit schmaler spaltförmiger Lichtung, wobei die Leberepithelien schon eine gewisse Orientierung erfahren. Die mosaikartig zusammenliegenden kubischen Zellen werden hoch, fast zylindrisch; ihre Kerne rücken an eine jetzt als basal zu bezeichnende Stelle, nämlich in den dem Bindegewebe zugekehrten Teil des Zellkörpers. Die Lichtung der Schläuche erweitert sich immer mehr; die Epithelien nehmen allmählich die typische Gestalt von Bekleidungszellen eines Drüsenganges an (Abb. 3). Dieser Prozeß führt fortschreitend zur Ausbildung von drüsenähnlichen Tubuli, die von höheren kubischen bis zylindrischen Epithelien ausgekleidet sind. In voll entwickeltem Zustande sind die wandbildenden Zellen stets scharf begrenzt, sie enthalten einen tief in basale Zelleibteile gerückten Kern. Das Zellprotoplasma verdichtet sich an der lichtungswärts gerichteten Fläche und bildet dort einen scharfen Saum, eine Cuticula. Hin und wieder sind auch Schlußleisten als örtliche Verdichtungen an den Zellgrenzen erkennbar (Abb. 4 u. 5).

Durch weitere Knospung, unter mitotischer Teilung der Epithelien, können immer neue Gänge entstehen. Diese sind immer in ein sehr faserreiches Bindegewebe eingebettet. Die Begrenzung der Gänge gegen das umliegende Bindegewebe erscheint immer scharf. Man kann meist ein ziemlich deutlich gezeichnetes Band, — eine Basalmembran — an der Grenze zwischen beiden Geweben erkennen.

Wir haben somit unter den beschriebenen experimentellen Bedingungen eine Umwandlung einer gleichförmigen Epithelmembran zu strukturellen Einheiten hoher Ordnung verfolgen können. Unter dem Einfluß von einwucherndem Bindegewebe bilden die indifferent gewordenen Leberparenchymzellen tubuläre Gebilde, deren Bau demjenigen eines Gallenganges gleicht.

Bei der Auswertung unseres Befundes wäre es verfrüht, von einer formbildenden „induktiven“ Wirkung des Bindegewebes auf das Epithel zu sprechen. Betrachtet doch die moderne Entwicklungsphysiologie das Mesenchym, mit Ausnahme seiner ersten Entwicklungsstufen, wo es noch zu Selbstdifferenzierung augenscheinlich fähig ist, als ein passives Objekt der Formbildung, als ein Wirkungsfeld von fremden gestaltenden Kräften. Berechtigter erscheint uns vorläufig die Annahme, daß das Mesenchym nicht aktiv in das Gestaltungsgeschehen eingreift, sondern passiv die Bedingungen schafft, unter welchen die formbildenden Potenzen des Epithels sich äußern können.

Damit ist freilich die Rolle des Mesenchyms keineswegs erschöpft. Unsere Erfahrungen an Gewebekulturen lehren auch, daß gegenseitige Wechselbeeinflussungen zwischen Mesenchym und Epithel nicht nur formbildende, sondern auch formerhaltende sind.

Die fortschreitende Differenzierung der Einzelemente des lebenden Körpers führt nicht zu einem endgültigen und festen, sondern zu einem „korrelativ bedingten“ (*Wassermann*) und bei Änderung der Bedingungen ebenfalls veränderlichen Zustand. Bei der Trennung des Zusammenhanges des Gewebs- oder des Organfragmentes vom Organismus, wie es bei der Explantation geschieht, werden die sonst wirksamen und struktur-erhaltenden Korrelationen gestört. Die Störung in der Harmonie des Organbaues äußert sich im regellosen Wachstum der Organbestandteile. Als Folge davon „entdifferenziert“ sich das Gewebe. Der Vorgang der Entdifferenzierung geht in zweierlei Richtungen vorstatten. Die Zellen des betreffenden Gewebes hören erstens auf, spezifische Funktionen auszuüben und verlieren zweitens das Vermögen, gewebesartsspezifische strukturelle Zusammenhänge zu bilden. Die Einbuße an funktionellem Vermögen wird, wie es *Peter, Fischer* und einer von uns bewiesen haben, durch eine überstürzte Zellvermehrung bedingt; *das Verlorengehen der strukturbildenden Eigenschaften hängt mit der Störung der formbestimmenden wechselseitigen geweblichen Korrelationen zusammen.*

Der von *Rössle* geprägte Satz, daß die Erhaltung des Differenzierungszustandes an eine aktive *Leistung* gebunden ist, gewinnt im Bereich der Histogenese eine besondere Bedeutung. *Die Erhaltung des Differenzierungszustandes des Gewebes ist eine aktive Zelleistung.* Diese differenzierungserhaltende Zelltätigkeit kommt, wie die Versuche *in vitro* zeigen, nur unter bestimmten Bedingungen, nur innerhalb eines biologischen „Integrationsystems“ zur Entfaltung.

Der Begriff der Entdifferenzierung bedarf, wie wir sehen, einer grundsätzlichen Revision; mit ihm wird der Sachgehalt der *in vitro* sich abspielenden Vorgänge keineswegs erfaßt.

Unter einer echten *Entdifferenzierung* versteht der Entwicklungsphysiologe nicht nur eine Rückbildung der im Verlauf der Ontogenese erworbenen Zelleigenschaften, sondern eine „rückläufige Entwicklung“ (*Fischel*) und die damit notwendig verbundene Erweiterung ihrer prospektiven Potenzen, d. h. den Erwerb andersartig gerichteten Differenzierungsmöglichkeiten, also z. B. auch zur „Metaplasie“. Dies geschieht aber bei den mit einem Verlust der gestaltbildenden und formativen Tätigkeit einhergehenden Prozessen *in vitro* keineswegs. Die Reaktionsmöglichkeiten der Zellen bleiben artspezifisch determiniert. Diejenigen Zellen, die ihre charakteristische physiologische Tätigkeit aufgegeben haben, können, wenn die entsprechenden Bedingungen wieder vorhanden sind, bei experimentell durchgeführter Wachstumsverlangsamung, wieder spezifische Stoffe liefern; *die aus dem Gleichgewicht der formbildenden Wechselwirkungen ausgetretenen einzelnen Gewebelemente schließen sich bei Wiederherstellung der ehemaligen Beziehungen wieder zu strukturell-harmonischen Einheiten zusammen.*

Dieses Verhalten der Gewebe *in vitro* spricht eindeutig dafür, daß nicht die äußere Zellform, nicht die Zellfunktion, und auch nicht die Gestaltung der Zellverbände als maßgebende Zellcharakteristica betrachtet werden sollen, sondern, daß die Zellindividualität in uns vorläufig vollkommen unfaßbaren konstitutionellen genotypischen Besonderheiten wurzelt.

Es soll hier der Versuch gemacht werden, die an Leber-Fibroblasten-Mischkulturen gemachten Beobachtungen zur Erklärung eines pathologischen Vorgangs, nämlich der Bildung der sog. „Pseudogallengänge“ oder „Leberzellenpseudotubuli“ bei der mit den Entwicklungsnarbigem Bindegewebes einhergehenden Lebererkrankungen heranzuziehen. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß der von uns beschriebene Vorgang der Tubulibildung aus Leberepithelien in der Kultur als ein Modellversuch betrachtet werden darf für ein Geschehen, das zur Bildung der gangartigen Schläuche innerhalb des proliferierenden Bindegewebes der erkrankten Leber führt und das jedem Pathologen aus der täglichen Erfahrung wohl bekannt ist.

Seit mehr als 50 Jahren besteht ein Streit über die Art der Entstehung und die Bedeutung dieser Bildungen, deren Entdeckung an die Namen von *Wagner* (1862) und *Waldeyer* (1868) gebunden ist und deren erste treffliche Beschreibung wir der Feder von *Zenker* zu verdanken haben ¹.

Es wird einerseits behauptet, daß diese schlauchartigen Zellgebilde als ein Ergebnis einer Sprossung der schon vorhandenen Gallengänge zu betrachten seien und daß sie mit dem ursprünglichen Gallengangsystem in Verbindung stehen (*Cornil, Waldeyer, Zenker, Marchand, Meder, Heß* u. a.), andererseits aber besteht die Meinung, daß sie nichts mit den Gallengängen zu tun haben, sondern aus dem normalen Zusammenhang herausgerissene und umgestaltete Teile von Leberzellbalken darstellen (*Barbacci* ², *Brieger, Fischler, Herxheimer* und seine Schule, u. a.).

¹ *Zenker* beschreibt sie als „teils einzelne, teils in kleineren oder größeren Gruppen liegende, scharf begrenzte, zylindrische, gestreckt oder bogenförmig verlaufende, einfache oder stellenweise gabelig geteilte und mit kurzen Sprossen versehene, hier und da auch netzförmig anastomosierende, bald wie abgeschnitten, bald anscheinend blind endigende Zellzüge, aus einer einfachen oder doppelten Reihe dicht gedrängter, gegeneinander abgeplatteter, unregelmäßig polygonaler, körniger Zellen, zum Teil mit deutlichem Kern zusammengesetzt; *Drüenschläuchen* äußerst ähnlich, ohne daß jedoch eine umhüllende Membran nachweisbar wäre und die Zellen selbst einigermaßen an Leberzellen erinnernd, aber beträchtlich kleiner als diese“.

² Bemerkenswert ist die Beschreibung, die *Barbacci* von dem Umwandlungsvorgang gibt: „Bei sorgfältiger Beobachtung ist es durchaus nicht schwer, den ganzen Vorgang zu verfolgen, durch welchen sich aus den Parenchymresten die neuen Gallenkanälchen bilden; und in der Tat, während in vielen Spalten des Bindegewebes die übriggebliebenen Leber-elemente ohne irgendeine Ordnung gruppiert sind, sieht man sie in anderen sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit

Da die Vertreter der beiden Anschauungen keine zwingenden Gründe für die alleinige Gültigkeit ihrer Vorstellung anzugeben imstande waren, hat sich ein Zwischenstandpunkt ausgebildet und allgemein eingebürgert. Nach dieser Lehre (*Orth, Rössle*) entstehen die fraglichen Gebilde sowohl aus Gallencapillaren als auch aus Leberbälkchen. Diese Kompromißentscheidung schien deshalb besonders am Platze zu sein, weil die mit der Bindegewebsvermehrung innerhalb der Leber erscheinenden Schläuche einerseits sicherlich in engster Beziehung zum Gallengangsystem stehen (wofür besonders die Injektionsversuche von *Ackermann, Ribbert, Dinkler* sprechen), andererseits ebenso zweifellos mit den Leberzellbalken innigst verwandt sind (schwerwiegende Beweise von *Herxheimer* und seinen Mitarbeitern, denen es gelungen ist, in den „Pseudotubuli“ mittels der *Eppingerschen* Methode Gallencapillaren nachzuweisen).

Demgegenüber glauben wir an Hand unserer Erfahrungen an Leberkulturen den Standpunkt vertreten zu dürfen, demzufolge wir in den mit Sicherheit bewiesenen Beziehungen der „Pseudogallengänge“ zu den Leberzellen einerseits und den Gallengängen andererseits, die Basis sehen, auf der das *einheitliche* Verständnis der Genese der fraglichen Bildungen allein beruhen konnte.

Wenn man die Arbeiten der Anhänger der Theorie der Leberzellgenese von „Pseudotubuli“ durchprüft, wundert man sich darüber, daß keiner der Untersucher sich die entscheidende Frage gestellt hat, warum eigentlich diese im Bindegewebe zerstreuten Leberzellgruppen und abgesprengten Teile von Leberzellbalken nicht als solche verbleiben, sondern sich in *lumenhaltige*, deutlich *strukturierte* Schläuche und Tubuli umwandeln. *Herxheimer* versucht zwar die Lumenbildung durch Gallenstauung innerhalb der erweiterten Gallencapillaren zu erklären; diese Erklärung aber reicht bei weitem nicht aus, um die Umwandlung der Leberzellbälkchen zu eindeutig strukturierten gallengangsähnlichen Gebilden zu erklären, deren Wandepithelien deutliche Basalstellung der Kerne aufweisen (*Herxheimer* und *Gerlach*) und deren Bau oft von dem echter kleinster Gallengänge kaum unterschieden werden kann. Uns scheint aber, daß *in dieser Umwandlung der abgesprengten Leberzellen zu Gängen mit echtem Lumen und mit oft ausgesprochener Gangstruktur der Schwerpunkt des gesamten Problems liegt.*

Auf die *in vitro* in Leberkulturen sich abspielenden Strukturierungsvorgänge bezugnehmend, möchten wir glauben, daß die Lösung der alten Streitfrage über den Ursprung der „Pseudotubuli“ unter einem einheitlichen Standpunkt durchaus möglich, ja in unseren Versuchen vielleicht sogar gegeben ist. Die Übereinstimmung der Vorgänge *in vitro* und *in vivo* anordnen, die immer deutlicher wird. . . . So findet man z. B. im Gewebe bisweilen eine Art von zelligen Knoten aus Resten von Leberelementen bestehend, die ohne jede Ordnung zusammenliegen, und im innigen Zusammenhange mit diesen Knoten sieht man einen Zellstrang abgehen, der alle Eigenschaften eines neugebildeten Gallenkanälchens aufweist.“

wirft ein Schlaglicht auf die Bedeutung dieses unter pathologischen Bedingungen sich abspielenden histogenetischen Geschehens. Hier wie dort liefert die Bindegewebswucherung einen ersten Anstoß zur Entstehung der gangartigen Bildungen aus dem Leberzellmaterial; hier wie dort ist sie auch als eine essentielle Grundbedingung ihrer Weiterentwicklung zu betrachten.

Wie geht eigentlich die Bildung der Leberzelltubuli vor sich? Das Bindegewebe dringt allseits und regellos aus der Peripherie in die Leberzellmembran der Kultur oder in das Leberläppchen, trennt die ursprünglichen Zusammenhänge und drängt die in das System des Organs eingliederten Leberzellen auseinander; es scheidet größere und kleinere Leberzellgruppen von dem Gesamtverband, umschließt die abgetrennten Partien und tritt mit ihnen in nähere Verbindung. Auf diese Weise schafft das proliferierende Mesenchym im erkrankten Organ, genau wie *in vitro*, Bedingungen, die zur Umwandlung der ursprünglich „formlosen“ Leberzellhäufchen zu gangartigen Bildungen, soliden und geformten Strängen, sowie zu echten Schläuchen nicht nur führen können, sondern infolge der organisatorischen Wechselwirkung des Mesenchyms und des Epithels führen *müssen*. Die Parallelität der sich *in vitro* und *in vivo* abspielenden Organisationsvorgänge, die durch das einwuchernde Bindegewebe bedingt sind und die zur Bildung der gallengangartigen Gebilde aus Leberzellen führen, ist nahezu vollkommen.

Die rein beschreibende Feststellung *Briegers*, zu welcher fast keiner der späteren Untersucher etwas hinzuzufügen hatte — „die Bedingungen der Entstehung dieser neuen Gallengänge (aus den Leberzellreihen) liegt in der Bindegewebswucherung, durch deren Druck die Leberzellreihen allmählich zur Atrophie gebracht und in die neuen Gallengänge umgewandelt werden“ — erhält im Lichte unserer Feststellungen nicht nur eine volle Bestätigung, sondern sie bekommt auch einen tieferen Sinn. Wir kennen jetzt nicht nur die Tatsache der Abtrennung und der Umwandlung der Leberzellbalkenteile, sondern wir wissen auch über den Sinn dieses Vorganges Bescheid. *Das krankhaft veränderte Organ bietet genau wie die Kultur ein Feld, wo der grundsätzlich wichtige histogenetische Prozeß der Umformung eines epithelialen Materials unter der Einwirkung des Mesenchyms zur vollen Entwicklung gelangen kann.*

Es ist selbstverständlich, daß das Schicksal der sich unter diesen Bedingungen entwickelnden Gallengänge oder der Gebilde, die als Ansätze zu solcher Entwicklung betrachtet werden müssen, ein doppeltes sein muß. Ein Teil der neugebildeten Gallengänge findet einen Anschluß an das Gallengangsystem und wird in das Ganze einbezogen; der andere Teil aber, worauf *Rössle* ausdrücklich hinweist, muß, allseitig vom schwierigen Bindegewebe umschlossen, mehr oder weniger schnell untergehen. Der letzte Weg ist allem Anschein nach der üblichste.

Unsere Vorstellung erscheint uns um so begründeter, als sie im vollen

Einklang mit der heutigen Lehre der Embryogenese vom Leberparenchym und von den Gallencapillaren steht.

Die Anschauung, die den meisten Betrachtungen über die Histogenese der regenerativen Prozesse im Bereiche der Leber zugrunde liegt, die Lehre nämlich, daß sich die Leberzellbalken auch normalerweise aus den Epithelien der Gallengänge entwickeln, hat sich im Laufe der Zeit als unzulänglich erwiesen. Die alte Vorstellung von *Kölliker* (1852), nach welcher die Leberzellen nicht aus dem Gallengangepithel entstehen, sondern umgekehrt die Gallengänge aus den Leberzellbalken, indem manche der schon gebildeten Leberzellbalken eine Veränderung der Epithelbeschaffenheit erfahren und dadurch den Charakter von Gallengängen annehmen (*Broman, Lewis, Aron, Braus* u. a.), setzt sich immer mehr durch. Sogar *Hammar*, der die Theorie der selbständigen Entwicklung der Gallengänge aus dem Lebergang am entschiedensten vertritt, bezieht seine Lehre nur auf größere Gallengänge, und berührt damit nicht, wie es *Pfuhl* richtig betont, die Frage der Entstehung der septalen Gangsysteme, die allein im Mittelpunkt unserer Betrachtung stehen.

Vieles spricht also dafür, daß die Entwicklung der Gallengänge im normalen und im pathologischen Geschehen gleiche Wege geht. Diese Identität bezieht sich nicht nur auf die Ähnlichkeit der äußeren Formen, in denen der Entwicklungsprozeß in beiden Fällen abläuft, sondern dem normalen und dem pathologischen Geschehen liegen wahrscheinlich auch die gleichen wesentlichen formativen Bedingungen zugrunde.

Die Untersucher werden nicht müde zu betonen, daß der Prozeß der Gallengangsentwicklung bei der normalen Embryogenese genau wie wir es unter pathologischen Bedingungen kennengelernt haben, innigst mit dem Vorgang der Mesenchymentwicklung im Organ verbunden ist. „Jedenfalls, schreibt *Hammar*, scheint das Vorhandensein einer bindegewebigen Umgebung der Venen eine Vorbedingung des Hervorwachsens von circumvenösen Gallengangsplatten zu sein“. *Herxheimer* weist auf den „inneren Konnex“ zwischen den Gallengängen und dem periportalen Bindegewebe, der in gemeinsamer Wucherung der beiden Elemente zutage tritt, hin. *Clara* spricht geradezu „von einer Korrelation zwischen Wachstum des Bindegewebes und der Gallengänge“, *Bloom* geht noch weiter, indem er behauptet, daß die Umwandlung der embryonalen Leberzellen zu den kubischen Epithelzellen der Gallengänge direkt unter dem Einfluß des mit den Pfortaderästen einwuchernden Bindegewebes vor sich geht.

Wir sehen also, daß das Geschehen bei der normalen Entwicklung der Gallengänge und ihrer Regeneration bei pathologischen Zuständen grundsätzlich vollkommen gleichartig verläuft. Hier wie dort bilden sich aus Leberzellbälkchen gangartige Schläuche und echte Gänge, hier wie dort läuft der Umbildungsprozeß unter der Einwirkung des Mesenchyms ab, deren prinzipielle Bedeutung wir *in vitro*-Versuchen kennengelernt

haben. Die Unterschiede bei dem Vorgang der Entstehung der Gallengänge unter normalen und pathologischen Bedingungen sind nicht grundsätzlicher, sondern wohl rein quantitativer Natur. Denn, im Falle der normalen Embryogenese ist der Entstehungsprozeß der Gallengänge tief organisch und in das gesamte Strukturierungsgeschehen des Organs innigst eingegliedert; im Falle der pathologischen Regeneration verläuft er aber auf Abwegen und unter den Bedingungen der stärksten Zerstörung der normalen Organstruktur; er ist infolgedessen mehr als eine Karrikatur des normalen Entwicklungsprozesses zu betrachten. Nichtsdestoweniger bleibt die große Linie der Histogenese mit ihren organisierenden Prinzipien in beiden Fällen anscheinend die gleiche.

Schrifttum.

- Ackermann*: Virchows Arch. **80**, 396 (1880); **115**, 216 (1888). — *Aron, M.*: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 110 (1921). — *Barbacci, O.*: Beitr. path. Anat. **30**, 49 (1901). *Bloom, W.*: Amer. J. Anat. **36**, 451 (1926). — *Blum, R.*: Beitr. path. Anat. **72**, 95 (1923). — *Braus, H.*: Anatomie des Menschen, 1924. — *Brieger, L.*: Virchows Arch. **75**, 85 (1879). — *Broman, J.*: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1911. — *Champy, Ch.*: C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 31 (1914). — *Chlopin, N.*: Arch. mikrosk. Anat. **96**, 235 (1922); Z. Krebsforsch. **37**, 256 (1932). — *Clara, M.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **26**, 45 (1921). — *Cornil*: Arch. de Physiol. (1871). — *Dinkler*: Inaug.-Diss. Halle 1887. — *Drew, A.*: Brit. J. exper. Path. **4**, 46 (1923). — *Ebeling, A.* and *A. Fischer*: J. of exper. Med. **36**, 285 (1922). — *Fischel, A.*: Arch. Entw.mechan. **30**, 34 (1910). — Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, 1912, H. 16. — Lehrbuch der Entwicklung des Menschen, 1929. — *Fischer, A.* u. *R. Parker*: Arch. exper. Zellforsch. **8**, 297 (1929). — *Flint, J.*: Arch. f. Anat. **1903**, 61. — *Galstjan, Sch.*: Arch. exper. Zellforsch. **13**, 635 (1932). — *Hammar, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **5**, 59 (1926). — *Herzheimer, G.*: Verh. dtsh. path. Ges. **1925**, 293. — *Herzheimer* u. *W. Gerlach*: Beitr. path. Anat. **68**, 93 (1921). — *Herzheimer* u. *G. Jorns*: Beitr. path. Anat. **75**, 157 (1926). — *Herzheimer* u. *M. Thölldt*: Regeneration und Hypertrophie (Hyperplasie) der Leber. *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 1, S. 988. 1930. — *Hess, O.*: Beitr. path. Anat. **56**, 22 (1913). *Kölliker, A.*: Mikroskopische Anatomie 1852. — *Lewis, F.*: Die Entwicklung der Leber. Keibel-Malls Handbuch der Entwicklungsgeschichte, Bd. 2. 1911. — *Löwenkron, H.*: Z. Anat. **93**, 370 (1930). — *Marchand, F.*: Beitr. path. Anat. **17**, 199 (1895). — *Meder, E.*: Beitr. path. Anat. **17**, 143 (1895). — *Orth, J.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1887. — *Peter, K.*: Protoplasma (Berl.) **10**, 613 (1930). — *Pfuhl, W.*: Die Leber. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 5, Teil 2, S. 235. 1932. — *Rössle, R.*: Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 1. Hälfte, S. 903. 1926. — Entzündungen der Leber. *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 1, S. 243. 1930. — *Schürmann, P.*: Die Histogenese ekto- und mesodermaler Mischgeschwülste der Mundhöhle. Leipzig: Georg Thieme 1931. — *Steiner, A.*: Virchows Arch. **149**, 307 (1897). — *Wagner*: Arch. Heilk. **3**, 459 (1862). *Waldeyer*: Virchows Arch. **43**, 533 (1868). — *Wassermann, F.*: Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse. *Möllendorfs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 1, Teil 2. 1929. — *Zenker, F.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **10**, 166 (1872).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster
[Direktor: Prof. Dr. W. Groß †].)

Studien über Salzverschiebungen in Nekrosen und Abscessen mit Hilfe der Schnittveraschung.

Von

Wilhelm Klostermeyer.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Januar 1934.)

Die Methodik der Schnittveraschung ist in den letzten Jahren mit Erfolg bearbeitet worden. Häufig findet man in der Literatur Hinweise auf ihre große Bedeutung für die pathologische Anatomie. *Schultz-Brauns* hat sich in zahlreichen Versuchen bemüht, die Anwendung der Schnittveraschung bei pathologischen Gewebsveränderungen durch eine weit ausgebaute Methodik zu fördern. Es ist ihm gelungen, gute Aschebilder herzustellen, dadurch, daß er frisches unfixiertes Gewebe mit einem unter 0° gekühlten Messer auf dem Gefriermikrotom geschnitten und die so gewonnenen Schnitte im Glühofen verascht hat. Verschiedene Autoren wie *Policard*, *Tschopp*, *Henkel* und andere haben davon etwas abweichende Methoden vorgeschlagen, auf die aber an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll.

Chr. Hackmann hat in neuester Zeit, fußend auf die Erfahrungen der übrigen Autoren, eine wesentlich einfachere Methodik ausgebaut. Da in meinen Versuchen diese Methode benutzt worden ist und gute Ergebnisse gezeitigt hat, soll hier kurz darauf eingegangen werden. Im übrigen verweise ich auf die Originalarbeit, die in *Virchows Archiv* erschienen ist.

Zuerst ist die eigentliche Veraschungsmethode vereinfacht worden. Es wurden Gewebsblöcke in Formalindämpfen fixiert und durch Aufstellen von kleinen Schälchen mit Calciumchlorid leicht getrocknet. Diese zurechtgeschnittenen Gewebestücke friert man mit einer dünnen Schicht Klebstoff an ihrer Unterseite auf dem Mikrotom und stellt mit ungekühltem Messer 20 μ starke Schnitte her. Diese Schnitte werden abwechselnd in Wasser zur H.-E.-Färbung und in Petroleum zur Veraschung aufgefangen, letzteres damit keine Salzverluste entstehen. Man zieht dann die in Petroleum aufgefangenen Schnitte auf einen mit dialysierter Gelatine beschriebenen Objektträger. Jeder Schnitt wird besonders mit Fließpapier abgetrocknet und ist so zur Veraschung fertig.

Man verascht nun derartig angefertigte Schnitte am besten anschließend im elektrischen Ofen langsam bei einer steigenden Temperatur bis zu 400°. Es ist aber auch möglich, sie einige Zeit aufzubewahren und erst dann zu veraschen. Auf diese Weise entstehen tadellose Gesamtaschebilder; die Struktur des Gewebes ist bei Gelingen sehr gut erhalten und es treten keine bemerkenswerten Salzverluste auf.

Nun bestand bisher die Schwierigkeit, die Salze im Aschebild topchemisch zu identifizieren, ohne daß sie gelöst und damit ihren Sitz verlassen haben. *Hackmann* hat bei seinen Versuchen gefunden, daß die

Salze, die den Hauptbestandteil der Asche ausmachen, sich mit den Indicatorenfarbstoffen Bromthymolblau, Bromkresolpurpur und Bromphenolblau in Benzol gelöst unterscheiden lassen. Die veraschten Schnitte werden mit dem Objektträger in die Lösungen getaucht und beobachtet. Auf diese Weise kann man die Zusammensetzung der Mineralbestandteile an Ort und Stelle ihres Sitzes im Schnitt häufig erkennen. Etwas Derartiges war bisher mit den verschiedensten Methoden noch nicht gelungen.

Ich habe, um die Zusammensetzung der Asche zu erkennen, folgende Anordnung eingehalten: Die Schnitte wurden verascht und neben dem Schnitt auf dem Objektträger die einzelnen Salztropfen aufgebracht. Es handelt sich dabei um Calcium, Kalium und Natriumcarbonat und -phosphat. Diese Salze machen den Hauptbestandteil des veraschten Gewebes aus und sind, wie im Verlauf der Arbeit sich herausgestellt hat, durch die angewandte Methodik am besten zu identifizieren. Darauf wurde, nachdem die Tropfen getrocknet waren, die Gesamtasche betrachtet. Hierbei ist zu erkennen, ob sich im pathologischen Prozeß deutliche Mengenverschiebungen der Asche im Vergleich zum umliegenden Gewebe feststellen lassen. Dann wurde als zweites ein Wasserauszug gemacht, indem man den Schnitt vorsichtig in Aqua dest. taucht und wieder trocknet; die unlöslichen Salze Calciumcarbonat und -phosphat bleiben übrig. Dieser Wasserauszug wird darauf mit Farbe Benzolthymolblau behandelt. Es färben sich bei richtiger Länge der Anwendung das Calciumphosphat braungelb und Calciumcarbonat bleibt weiß. Weiter wird das Gesamtaschebild in Lösungen der drei schon oben erwähnten Farbstoffe getaucht, um so deutliche Ascheverschiebungen beobachten zu können. Die Schnitte werden während des Anfärbens und später trocken beobachtet. Häufig ändern sich trocken die Farben durch die Anziehung von Wasser aus der Luft. Es kommt nicht bei jedem Versuch die gleiche Farbe oder Farbstärke zustande, man muß sich deshalb immer nach der Farbe des Vergleichstropfens richten. Allein durch die Färbung ist es nicht möglich, ein Bild von der Salzverteilung zu erhalten, man muß vielmehr alle eben angeführten Beobachtungsmöglichkeiten ausnützen. Nach einer Reihe von Untersuchungen ergeben sich mit Sicherheit richtige Ergebnisse, die dann gesetzmäßig bei gleichen pathologischen Veränderungen abgestuft je nach Stärke wieder auftreten.

Es wäre noch zu bemerken, daß, wenn im veraschten Schnitt von Calcium-Kalium oder Natriumcarbonat gesprochen wird, diese Salze im Gewebe als solche nicht vorhanden gewesen zu sein brauchen. Ein Teil der Kationen, die jetzt als Carbonatverbindungen erscheinen, war sicher im Gewebe vorher organisch gebunden. Die als Calcium-Kalium- und Natriumphosphat im Gewebe vorkommenden Bestandteile werden auch wieder in der Asche als gleiche Verbindungen gefunden.

In den verschiedensten Organen wurden Nekrosen und Abscesse untersucht. Hauptsächlich standen derartige Veränderungen aus Lunge, Leber, Milz und Niere vom Menschen zur Verfügung. Außerdem wurden bei Meerschweinchen Lebernekrosen erzeugt und diese im veraschten Schnitt auf ihren Mineralsalzgehalt hin betrachtet. Um Vergleichsmöglichkeiten mit den veraschten Schnitten zu erhalten, sind gleichzeitig die schon oben erwähnten in Wasser aufgefangenen Schnitte mit H.-E. gefärbt worden. So war man in der Lage, jederzeit die gleiche Stelle von pathologischen Gewebsveränderungen im H.-E.-Präparat mit den Aschebildern zu vergleichen.

Eigene Versuche.

Es handelt sich um größere und kleinere Lungenabscesse von einem 6jährigen Kind, die zum Teil noch fest und teils schon dünnflüssig sind.

Histologisch erkennt man Lungengewebe, dessen Alveolen zum größten Teil ausgefüllt sind mit Fibrin, Leukocyten und roten Blutkörperchen. Darin liegen ein großer und mehrere kleinere Herde, die aus Leukocytenhaufen bestehen. Der große Absceß weist in seinen Randpartien noch erhaltene Leukocytenkerne auf, während in der Mitte die Kerne schon größtenteils zerfallen sind. An anderen Stellen sieht man völlig kernlose Bezirke mit noch erkennbarer Lungenstruktur. Die kleineren Abscesse bestehen aus eiterhaltigen Bronchien, deren Wandungen fast völlig zerstört sind.

Gesamtaschebild. Der große Absceß läßt eine deutlich verdichtete Randzone erkennen. In der Mitte des Abscesses befindet sich eine dünnere Salzschiebt als in den Randpartien desselben und in dem übrigen infiltrierten Lungengewebe. Mehrere kleine Abscesse weisen keinen Dichteunterschied der Mineralschicht gegenüber dem umgebenden Gewebe auf. Die Asche der stark bluthaltigen Partien ist bräunlich gefärbt.

Wasserauszug. Im großen Absceß sind in der Mitte die unlöslichen Bestandteile vermindert und in der Randzone vermehrt. Die kleineren Abscesse sind sehr arm an unlöslichen Mineralstoffen. Eine ziemlich scharf abgesetzte Nekrose zeigt einen reichlichen Gehalt an unlöslichen Stoffen. Ebenso findet man bei einer anderen kleineren Nekrose, die im H.-E.-Schnitt mit einem dicken Leukocytenwall umgeben ist, eine Vermehrung und in der Randzone, wo der Leukocytenwall sich befand, eine sichtliche Herabsetzung der unlöslichen Substanzen.

Beim Anfärben des Wasserauszeuges mit Bromthymolblau sieht man, daß die Salze der Nekrosen hauptsächlich aus Calciumcarbonat, weniger aus Calciumphosphat bestehen. Die Rückstände in den Abscessen setzen sich vorwiegend aus Calciumcarbonat zusammen.

Die Behandlung der Gesamtasche mit den Farblösungen ergibt, daß die Randpartien des großen Abscesses stark kaliumcarbonathaltig sind. Besonders dicke Kaliumcarbonathäufungen befinden sich in der Asche der kleinen Abscesse. Es scheint auch reichlich Natriumcarbonat vorhanden zu sein. In den reinen Nekrosen ohne Kerne sind überhaupt keine Alkalicarbonate mehr festzustellen. Deutlich tritt eine Kaliumcarbonatvermehrung in der schon vorher erwähnten Randzone einer Nekrose hervor, die einen dichten Leukocytenwall aufweist, während die Nekrose selbst ohne Alkalicarbonat ist. Weiterhin ist ersichtlich, daß in den Nekrosen sich auch reichlich Natriumphosphat befindet.

Beim nächsten Fall liegt wiederum pneumonisch infiltriertes Lungengewebe mit Nekrosen und Abscessen vor. Verschiedene Nekrosen haben eine dicke Randzone aus Leukocyten. Die eine Hälfte des Präparates zeichnet sich durch seinen reichen Gehalt an Leukocyten aus, während die andere Hälfte mehr aus nekrotischen Bezirken besteht, in denen nur wenig Kerne im Vergleich mit der anderen Hälfte zu sehen sind.

In allen Teilen findet man umschriebene Abscesse meistens von den Bronchien ausgehend

Gesamtaschebild. In den dicken umschriebenen Abscessen ist der Salzgehalt im Verhältnis zur Umgebung vermehrt. Die Nekrosen mit der Leukocytenrandzone sind in ihrer Mitte salzärmer, während die Randzone selbst entsprechend dem Leukocytenwall verdickt erscheint. Sonst sind keine Salzverschiebungen zu erkennen, nur in den stark bluthaltigen Partien ist die Asche bräunlich und in den Nekrosen weiß gefärbt.

Wasserauszug. Es fällt eine Vermehrung der unlöslichen Salze in der einen Hälfte des Schnittes auf, wo Nekrosen und wenig Zellkerne sichtbar sind. In der kernreichen Hälfte ist nur noch eine sehr dünne Salzschrift vorhanden. Genauer betrachtet sieht man, daß im Ascheschnitt da, wo umschriebene Abscesse sich befanden, Salzverdünnungen entstanden sind, die wie Löcher im Schnitt aussehen. Die Nekrosen sind reich und ihre Randzone entsprechend dem Leukocytenwall wieder arm an unlöslichen Salzen. Auffallend ist der reiche Gehalt der Intima eines Gefäßes an unlöslichen Substanzen. Wie weit diese Vermehrung auch in die Media reicht, ist nicht genau zu erkennen. Durch ihren vermehrten Gehalt an unlöslichen Mineralstoffen heben sich besonders die bindegewebigen Partien um die größeren Gefäße gegenüber dem pneumonisch veränderten Lungengewebe ab.

Der Aschegehalt der Nekrosen in diesem Falle besteht wiederum vorwiegend aus Calciumcarbonat.

Beim Anfärben der Gesamtasche läßt sich eine dicke Kaliumcarbonat-Schicht in den Abscessen feststellen, ebenfalls reichlich Kaliumcarbonat befindet sich in der stark leukocytär infiltrierten Hälfte des Schnittes, außerdem auch in den infiltrierten Randwällen um die Nekrosen. In den Nekrosen selbst ist das Alkalicarbonat völlig verschwunden. In den bindegewebigen Partien sind ebenfalls die Alkalicarbonate nur in ganz geringer Menge vorhanden. Wo Kaliumcarbonat sich findet ist auch immer Natriumcarbonat festzustellen.

Folgender Fall ist sehr eindrucksvoll, um den Ablauf von Salzverschiebungen innerhalb des nekrotischen und abszedierenden Gewebes zu studieren. Makroskopisch sind 2 noch feste, große, weiße und einzelne kleinere umschriebene Herde zu erkennen.

Histologisch fallen zuerst 2 große Nekrosen in pneumonisch infiltriertem Lungengewebe auf. Die eine Nekrose zeigt starke leukocytäre Infiltration ihrer Randpartien und auch weiterhin weniger dichte bis ganz abnehmende zu ihrer Mitte hin. Die andere Nekrose ist völlig kernlos, außer einem schmalen, aber dicht infiltrierten Rand. Daraus ergibt sich das Bild eines Einschmelzungsprocesses: erst Nekrose, dann Infiltration des nekrotischen Gewebes mit darauf völliger Infiltration und Einschmelzung. Rings um die Nekrosen ist starke Hyperämie mit vielen Blutaustritten. Außerdem befinden sich noch kleinere kernreiche Abscesse am Rand des Schnittes.

Gesamtaschebild. Die beiden großen Herde sind ziemlich scharf abgegrenzt zu erkennen und weisen entsprechend dem Leukocytenwall

ringsherum einen verdickten Randstreifen auf. In den infiltrierten Abschnitten der einen Nekrose liegen die Mineralstoffe dichter als in den nicht infiltrierten Teilen. Die reinen Nekrosen selbst sind etwas salzärmer als das umgebende Lungengewebe. Die Nekrose ohne Infiltration ist etwas salzreicher als die rein nekrotischen Teile der andern, zum Teil schon infiltrierten. Eine ebenso dichte Salzschrift wie das umgebende Lungengewebe weisen auch die schon oben beschriebenen kleineren Abscesse auf. Rings um die Nekrosen ist eine Salzverdünnung festzustellen, histologisch entsprechend dem Abschnitt mit Ödem, reichlich roten Blutkörperchen und wenig Leukocyten. Das pneumonisch infiltrierte Gewebe ist von einer ziemlich gleichmäßigen Salzdichte.

Wasserauszug. Die eine Nekrose ohne Infiltration weist noch eine dicke Salzschrift auf. Interessanterweise läuft wiederum eine verdünnte Salzschrift streifenförmig entsprechend dem Leukocytenwall am Rande der einen Nekrose. Die andere Nekrose mit teilweiser Infiltration bietet ein ganz anderes Bild. Je mehr zur Mitte und etwas seitlich hin, wiederum entsprechend der Abnahme der Infiltration verdichten sich die unlöslichen Salze und liegen dicker. In der Mitte, da, wo noch reine Nekrose sich befindet, liegt eine fast ebenso starke Salzschrift wie in der Nekrose nebenan ohne jede Infiltration. Die kleineren Abscesse mit der im Gesamtaschebild dicken Salzschrift sind jetzt verdünnt.

Die unlöslichen Mineralstoffe in den Nekrosen und Abscessen erweisen sich wiederum vorwiegend als Calciumcarbonat.

Beim Eintauchen in die Farblösungen ist hervorstechend der vorherrschende Kaliumcarbonatgehalt überall da, wo Leukocytenanhäufungen sich befinden, außerordentlich deutlich in dem Randwall um die Nekrosen und in den kleinen Abscessen. Überhaupt kein Alkalicarbonat findet sich in den reinen Nekrosen, während wiederum darin auch Natriumphosphat nachzuweisen ist. Rings um die Nekrosen, da wo schon in der Gesamtasche eine Salzverminderung festzustellen war, liegt auch weniger Kaliumcarbonat.

Es soll noch kurz ein halb ausgelaufener Lungenabsceß beschrieben werden, der schon älter und histologisch einen abgrenzenden Bezirk um den Absceß erkennen läßt, der aus atelektatischem, wenig infiltriertem Gewebe besteht.

In der Gesamtasche sieht man dicke Salzmassen in dem Absceß selbst, verdünnt ist der beschriebene abgrenzende Bezirk ringsherum. Im Wasserauszug erscheint dagegen der Absceß in seiner Salzschrift dünner und der abgrenzende Bezirk dicker. Im Absceß wiederum vorwiegend Kaliumcarbonat, in der Randzone dagegen ist es vermindert. Es handelt sich hier anscheinend um Calciumcarbonatanhäufung in der Abgrenzungszone, die histologisch wie eine sich bildende Absceßmembran aussieht.

Es ist in dieser Weise noch eine ganze Anzahl von Fällen untersucht worden. Grundsätzlich fanden sich immer wieder Befunde, wie sie eben

beschrieben worden sind. Ein ganz eindeutiges Bild war bei den Lungenabscessen nicht zu erwarten, da unsere Betrachtung vorwiegend vergleichend ist. Die normale Lunge gibt verascht ja nur ein Aschebild von den dünnen Alveolarwänden. Kompakte Prozesse, wie wir sie aber hier untersucht haben, sind aber mit dem lufthaltigen Gewebe nicht zu vergleichen. So war das Gewebe um die Abscesse herum immer schwerwiegend verändert und es bestanden keine Vergleichsmöglichkeiten mit normalem Gewebe. Es war daher naheliegend, andere Organe wie Leber, Milz und Nieren, die bessere Vergleichsmöglichkeiten erwarten ließen, hinzuzuziehen.

Bei einem 14tägigen Kind waren nach einer Nabelinfektion in der Leber thrombophlebitische Abscesse aufgetreten, die makroskopisch dünnflüssig waren.

Histologisch sieht man in den Lebervenen Anhäufungen von Leukocyten, die das ganze Lumen der Venen ausfüllen. Die Venenwandungen sind zum Teil nicht mehr zu erkennen und mit Leukocyteninfiltraten durchsetzt. In der Mitte der Abscesse sind Überreste von Bakterien zu finden. An einzelnen Stellen befinden sich in der Nähe der Abscesse nekrotische Bezirke ohne Kernfärbung.

Gesamtaschebild. Die Struktur des Lebergewebes ist sehr gut erhalten. Man erkennt deutlich die Abscesse in den Gefäßen. Die Abscesse weisen etwa dieselbe Salzdichte auf wie das umliegende Lebergewebe. Eine nekrotische Stelle ist nicht salzärmer als das umliegende Gewebe.

Wasserauszug. Es ist ein sehr instruktives Bild entstanden. In allen Abscessen ist die Salzschicht stark verdünnt. Manchmal ist sie hauchdünn geworden. Im großen und ganzen weist das Lebergewebe jetzt eine sehr viel dickere Salzschicht auf als die Abscesse. Die unlöslichen Stoffe in den Abscessen bestehen hauptsächlich aus Calciumcarbonat, während im Lebergewebe auch Calciumphosphat sich befindet.

Beim Behandeln mit den Farblösungen tritt in der Gesamtasche ganz deutlich der reiche Gehalt der Abscesse an Kaliumcarbonat hervor. Besonders schön ist der Unterschied, wenn der Schnitt noch in der Farblösung liegt. Das Lebergewebe ist grünlich-gelblich gefärbt und viel ärmer an Kaliumcarbonat als die bläulich gefärbte Asche der Abscesse. Die Nekrosen lassen hier keine deutlichen Salzunterschiede erkennen. Der Natriumcarbonattropfen ist gelblich, während der Kaliumcarbonattropfen blau gefärbt erscheint. Nach Herausnahme des Schnittes wird das ganze Gewebe blau und ebenso nimmt jetzt der Natriumcarbonattropfen eine blaue Farbe an. Es ist also im Lebergewebe auch reichlich Natriumcarbonat vorhanden. Wenn man die Schnitte länger in der Lösung läßt, so wird das Lebergewebe intensiv gelblich, ebenso auch der Natriumphosphattropfen. Es besteht, wie man sieht, ein großer Teil der Asche aus Natriumphosphat.

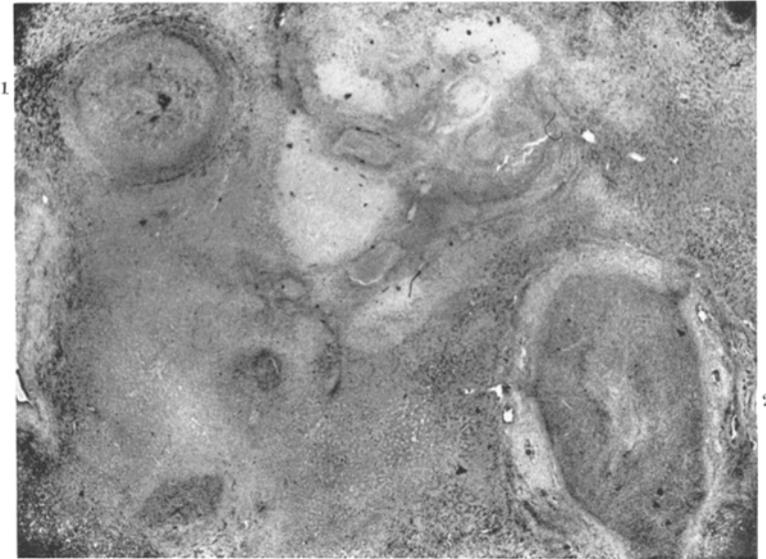


Abb. 1. Gesamtscheibild von Abscessen in Lebervenen, bei 1 und 2 Abscesse. Die helleren Bezirke sind Nekrosen.

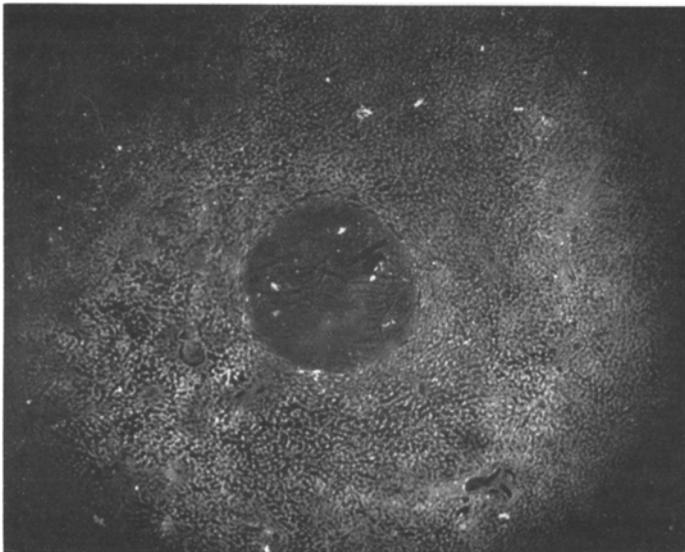


Abb. 2. Wasserauszug von einem Absceß in einer Lebervene.

Mehrere Leberstücke von diesem Fall wurden noch verarbeitet. Grundsätzlich fand man immer wieder das gleiche. Wiederum Kaliumcarbonatvermehrung und Verminderung der unlöslichen Salze in den

Abscessen. Das umgebende Lebergewebe ist reich an Natriumphosphat, -carbonat und weniger Calciumcarbonat und Phosphat. Die unlöslichen Salze lagen im Lebergewebe immer sehr viel dicker als in den Abscessen.

Hier möchte ich einen Tierversuch einschalten. Beim Meerschweinchen wurden durch 4malige Chloroformnarkose Lebernekrosen erzeugt und nach 8 Tagen wurde das Tier getötet.

Histologisch sieht man im H.-E.-Präparat zentroacinäre Nekrosen. Die Zellkerne sind geschwunden und die nekrotischen Zellbezirke setzen sich scharf gegen das normale Lebergewebe ab. Das Protoplasma der nekrotischen Zellen ist hellrosa gefärbt. Die Sternzellen der Capillaren in den nekrotischen Partien beginnen zu wuchern. Das übrige Lebergewebe ist ziemlich stark verfettet. Irgendeine Verkalkung ist mittels der H.-E.-Färbung nicht zu sehen.

Gesamtaschebild. Die Nekrosen springen durch ihren starken Salzgehalt hervor. Sie lassen sich genau mit den nekrotischen Bezirken im H.-E.-Schnitt identifizieren. Die Struktur des Lebergewebes ist ausgezeichnet erhalten, und die einzelnen salzreichen Zellbezirke liegen immer entsprechend den Nekrosen im H.-E.-Präparat um die Zentralvenen oder längs derselben. Die mineralstoffreichen nekrotischen Zellen treten hier vielleicht so stark hervor, weil im Lebergewebe reichlich Fettstoffe abgelagert sind, und das Fett bekanntlich arm an Mineralstoffen ist.

Wasserauszug. In den Nekrosen sind die unlöslichen Salze stark vermehrt. Es springen die nekrotischen Herde noch stärker hervor, da das Lebergewebe jetzt im Verhältnis zu den Nekrosen viel salzärmer geworden ist.

Es handelt sich in den nekrotischen Partien vorzüglich um Calciumcarbonat. Im Leberparenchym sind vorwiegend Calciumcarbonat, aber auch Calciumphosphat vorhanden.

Bei Anfärbung scheinen in den nekrotischen Bezirken die Alkalicarbonat nicht ganz geschwunden zu sein; im übrigen Lebergewebe deutlich Alkalicarbonat und Natriumphosphat.

Im folgenden wird ein Milzinfarkt von einer 33jährigen Frau untersucht, die an Puerperalsepsis mit pyämischen Abscessen gestorben ist.

Histologisch handelt es sich um eine im H.-E.-Präparat große hellrosa gefärbte Nekrose, in der noch diffus einzelne Zellkerne zu sehen sind. Die *Malphigischen* Körperchen sind in der Nekrose noch zum Teil erhalten und noch nicht zugrunde gegangen. Rings um die Nekrose befindet sich Milzgewebe mit Pulpaschwellung.

Gesamtasche. Die Nekrose ist durchweg salzärmer als das umgebende Milzgewebe. Nur die im H.-E.-Präparat sichtbaren Überreste der Follikel springen als kleine rundliche Salzanhäufungen hervor. Im Milzgewebe nebenan sieht man keine deutlichen Unterschiede in der Salzdichte.

Wasserauszug. Jetzt ist ein umgekehrtes Bild entstanden. Die Nekrose ist deutlich salzreicher als die Asche des umgebenden Milz-

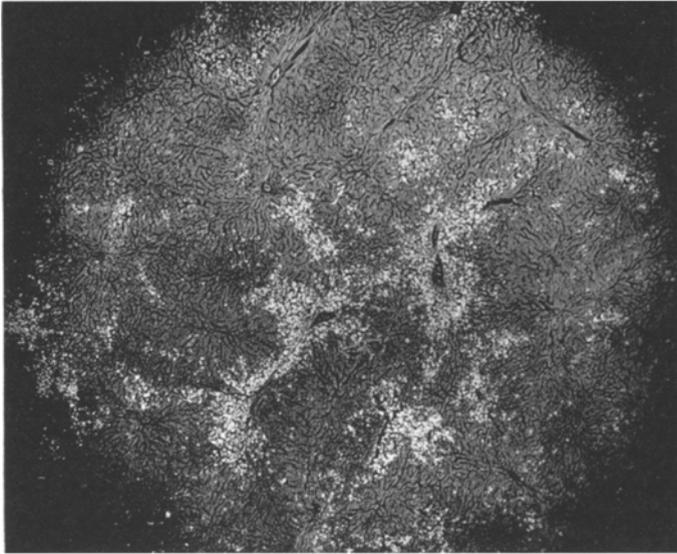


Abb. 3. Gesamtaschbild von Lebernekrosen beim Meerschweinchen.

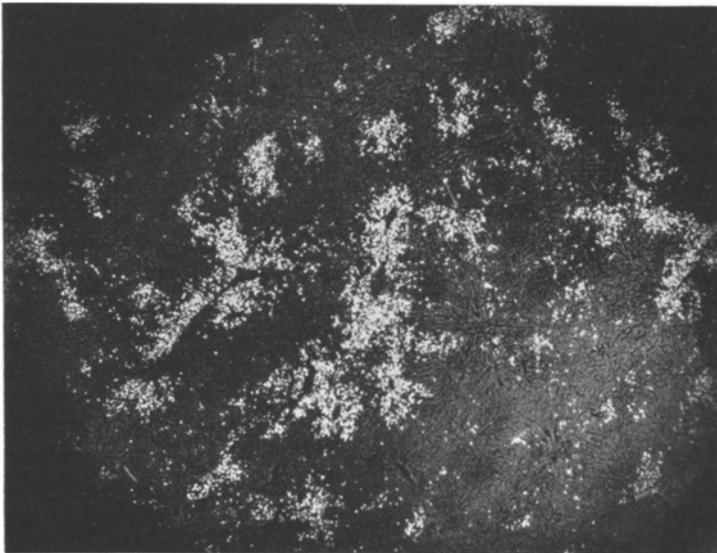


Abb. 4. Wasserauszug von Lebernekrosen beim Meerschweinchen.

gewebes, die nur noch in sehr dünner Schicht vorliegt. Es sind auch Verdünnungen der Ascheschicht an den Stellen zu erkennen, wo die Follikelüberreste lagen, die im Gesamtaschbild als kleine Verdickungen hervortraten. Es ist nicht nur das Zentralgefäß, das als runder dünner

Fleck erscheint, sondern auch die Umgebung, wo im H.-E.-Schnitt Rundzellen sich befinden, aufgehell.

Wird die Gesamtasche in die Farblösungen getaucht, so ergibt sich, daß in der Nekrose die Alkalicarbonate nur noch in geringer Menge vorhanden sind. Nur die Follikelüberreste treten als kaliumcarbonathaltig hervor. Das umliegende Milzgewebe ist reich an Kaliumcarbonat.

Noch kleinere Milzinfarkte, die verascht wurden, weisen dieselben eben beschriebenen Salzverschiebungen auf.

Bei den nachfolgenden Fällen handelt es sich um embolische Niereninfarkte bei einem 6jährigen Kind.

Histologisch findet man im H.-E.-Schnitt 2 Nekrosen, die noch Nierenrindenstruktur erkennen lassen. In dem mittleren Bezirk der einen Nekrose sind keine Kernüberreste mehr zu entdecken. Die Nekrose beginnt vom Rand her mit Leukocyten durchsetzt zu werden. Hierdurch ist eine ziemlich breite Randzone entstanden. Man erkennt in den infiltrierten Partien aber teilweise noch das nekrotische Nierengewebe an seiner Struktur. In dem anderen Herd ist nur noch ein kleiner Bezirk in der Mitte rein nekrotisch, sonst ist er völlig mit Leukocyten durchsetzt.

Gesamtasche. In den mittleren im H.-E.-Schnitt kernlosen Partien ist die Salzschrift von geringer Dichte. Die Randzone mit dem Leukocyteninfiltrat ist ziemlich scharf abgegrenzt und salzreicher als erstens einmal die Nekrose und zweitens auch noch dicker als die Salzschrift des übrigen unveränderten Nierengewebes. Auch der kleinere Herd weist eine umschriebene Verdünnung in der Mitte auf, während die infiltrierten Teile dichter erscheinen.

Wasserauszug. Man sieht eine deutliche Vermehrung der unlöslichen Salze in den beiden nekrotischen Herden. In den Randpartien sind die unlöslichen Bestandteile noch dichter als in den mittleren. Es handelt sich wohl zum allergrößten Teil um Calciumcarbonat.

Die Behandlung der Gesamtasche mit den Farblösungen ergibt vorerst, daß in den infiltrierten Bezirken die Alkalicarbonate im Verhältnis zum umliegenden Nierengewebe leicht vermehrt sind. Außerdem ist in den reinen nekrotischen Abschnitten kein Alkalicarbonat mehr zu erkennen, wohl sind Natriumphosphate darin vorhanden.

Ein weiterer Nierenabsceß sieht etwas anders aus als der vorige. Ein nekrotischer Herd ist durchsetzt mit Leukocyten. Im Gesamtaschebild tritt der Absceß durch seine stärkere Salzdichte hervor. Im Wasserauszug ergibt sich eine umschriebene Vermehrung der unlöslichen Mineralstoffe im Herd. Bei Anfärbung stellt sich heraus, daß im Absceß reichlich Kaliumcarbonat ist und später auch, daß im übrigen Nierengewebe Natriumphosphat und auch Natriumcarbonat liegt.

Der folgende Fall ist sehr interessant, weil es sich um chronisch entzündliche Infiltrate handelt in der Wand einer totalen Hydronephrose.

Histologisch sieht man eine Wand aus straffem Bindegewebe. Die Innenseite trägt kubisches Epithel. Außen befindet sich Fettgewebe. Im Bindegewebe liegen

einzelne erweiterte Harnkanälchen mit hyalinen Zylindern. An der Innenseite läuft unter der Oberfläche entlang ein dickes streifenförmiges Rundzelleninfiltrat, das nur in der Mitte des Schnittes unterbrochen ist. Sonst finden sich noch weitere Rundzelleninfiltrate und auch einzelne Gefäße mit stark verdickter Intima in den mittleren Teilen der Wand.

Gesamtasche. Es sind keine erkennbaren Salzdichteunterschiede im Schnitt festzustellen. Nur die Intima der eben erwähnten Gefäße weisen einen vermehrten Salzgehalt auf.

Im Wasserauszug hat die Innenwand eine schmale verdickte Randzone von unlöslichen Salzen. Am dicksten scheint die Zone zu sein, in der das Rundzelleninfiltrat am dichtesten liegt. Die Intima der Gefäße zeichnen sich ebenfalls durch ihren reichen Gehalt an unlöslichen Salzen aus.

Im Gesamtaschebild lassen sich die Stellen mit Vermehrung von Kaliumcarbonat immer identifizieren mit dem Sitz der Rundzelleninfiltrate. Besonders kräftig ist das Kaliumcarbonat in der schmalen, soeben erwähnten Randzone gefärbt. Im Bindegewebe liegt reichlich Natriumphosphat, besonders im angrenzenden Fettgewebe, in dem sich keine Alkalicarbonate nachweisen lassen.

Aus diesen vielen Beobachtungen geht hervor, daß die Nekrose einen anders garteten Mineralgehalt aufweist als das zellige lebende Gewebe. In mehreren Organen ergab sich der gleiche Befund und gesetzmäßig laufen die Mineralstoffverschiebungen beim Absterben eines Gewebes ab. Die frischen Nekrosen, so darf man sie in unseren Fällen wohl bezeichnen, weisen einen geringeren Salzgehalt auf als das normale oder infiltrierte umliegende Gewebe. Diese Salzschrift in den Nekrosen besteht hauptsächlich aus Calciumcarbonat, Alkaliphosphat und weniger Calciumphosphat. Bei einer reinen Nekrose ohne Kernreste sind die Alkalicarbonate durch unsere Methode nicht mehr nachweisbar und sicherlich bis auf geringe Mengen verschwunden. Es war interessant zu verfolgen, wie mit der Kernzunahme durch Infiltration auch eine Kaliumcarbonatvermehrung in den Nekrosen einherging. Eindeutig ist der reichliche Gehalt von unlöslichen Calciumsalzen in nekrotischen Niereninfarkten; vorwiegend handelt es sich um Calciumcarbonat. Die Anhäufung von unlöslichen Stoffen in der Randzone der hydronephrotischen Wand erinnert an die Randzone eines Lungenabscesses, in der auch eine Vermehrung von unlöslichen Mineralbestandteilen zu finden war. Die bindegewebige Wand der Hydronephrose war arm an Alkalicarbonaten, aber reich an Alkaliphosphaten und Calciumsalzen. Ich schreibe hier Alkaliphosphate, da oft Natrium und Kaliumphosphat mit der Methode nicht mit Sicherheit unterschieden werden konnten. Zum größten Teil sind es aber wohl sicher Natriumphosphate. Auch im Fettgewebe ist Alkalicarbonat nur in Spuren noch vorhanden; desto mehr Natriumphosphat fand sich aber in dem durch Petroleum ausgezogenen Fettgewebe. In den Lebernekrosen des Meerschweinchens waren derartige Salzverdichtungen zu sehen, daß sie schon in dem Gesamtaschebild als dicke weiße

Herde hervortreten. Im H.-E.-Präparat war in den zentroacinären Nekrosen erstaunlicherweise nicht im geringsten eine Verkalkung zu erkennen. Auch hier handelte es sich vorwiegend im Calciumcarbonat.

Im Gegensatz zu den Nekrosen herrschten in den Abscessen andere Mineralstoffe vor. Der weitaus größte Teile der Asche bestand aus Alkalicarbonaten, und zwar war es die Kaliumverbindung. Am schönsten war es in den Lebervenenabscessen und in den Abscessen, die von den Bronchien der Lunge ausgingen, zu erkennen. Diese zeigten dann auch verminderten Gehalt an unlöslichen Salzen, die im Wasserauszug häufig nur noch in sehr dünner Schicht lagen. Das normale Gewebe der Leber und Niere enthält Kaliumcarbonat in geringer Menge, aber reichlich Alkaliphosphate und unlösliche Calciumsalze.

Die großen Rundzelleninfiltrate, die im Bindegewebe lagen, enthielten in ihrer Asche Kaliumcarbonat. Es trat diese Vermehrung besonders deutlich hervor, da im Bindegewebe sich nur wenig Kaliumcarbonat nachweisen ließ. Auch die Lymphocytenhäufchen in den Milznekrosen waren kaliumreich. Das übrige zellreiche Milzgewebe wies viel Alkalicarbonat und im Verhältnis zur Gesamtasche wenig unlösliche Salze auf.

Zu diesen eindeutigen Befunden gesellen sich nun Übergänge. In den Nekrosen, die in einzelnen Bezirken mit vielen Leukocyten durchsetzt waren, wie in der Lunge und Niere, fanden sich entsprechend ihrem Kernreichtum Alkalicarbonate, und zwar vorwiegend Kaliumcarbonat. Es waren in wenig infiltrierten Partien die unlöslichen Salze im Gegensatz zu den reinen Nekrosen vermindert, aber wiederum vermehrt im Verhältnis zum normalen Gewebe. Hieraus ergibt sich der Ablauf der Salzverschiebungen in Nekrosen, die anfangen, durch Infiltration eingeschmolzen zu werden. In den Nekrosen reichlich unlösliche Calciumsalze und wenig Alkalicarbonate, dann Einschmelzung durch Leukocyten, einhergehend mit Verminderung der unlöslichen Mineralstoffe und Vermehrung der leicht löslichen Alkalicarbonate.

Es ist wohl ersichtlich, daß die Bestandteile der Asche eng verknüpft sind mit dem Kernreichtum des Gewebes; und zwar fand man überall da, wo Kernreichtum im H.-E.-Schnitt zu erkennen war, eine Vermehrung des Kaliumcarbonates. Das gilt besonders für die Abscesse. Die gleiche Beobachtung, daß mit dem Kernreichtum des Gewebes der Kaliumgehalt desselben einhergeht, hat *Chr. Hackmann* in seiner Arbeit an verschiedenartigen Tumoren gemacht, die mit der gleichen Methodik untersucht wurden. Bei meinen Versuchen ergaben sich je nach dem Kernreichtum bestimmter Bezirke Bilder, die mit denen der H.-E.-Färbung übereinstimmten. Immer fand ich Kaliumvermehrung an den Stellen, wo auch im H.-E.-Schnitt der Kernreichtum durch den dunklen Kernfarbstoff hervortrat. Die Vermutung, ob tatsächlich die Kerne vorzüglich der Sitz des Kaliumcarbonates oder bzw. des organisch gebundenen Kaliums sind, soll nach weiteren Arbeiten auf Grund eines größeren Materials

noch besonders untersucht werden. In seiner Arbeit „Histotopochemische Untersuchungen an krankhaft veränderten Organen unter Anwendung der Schnittveraschung“ hat *Schultz-Brauns* kurz über den Gesamtaschegehalt von älteren und frischen tuberkulösen Käseherden berichtet. In älteren tuberkulösen Nekrosen fanden sich ungeheure Aschemengen; im Gegensatz zu derartigen alten käsigen Massen sind frische Verkäsungen sehr aschearm. Dieser Befund stimmt mit unseren Beobachtungen an frischen nicht tuberkulösen Nekrosen überein.

Auch *A. Epstein* hat durch Analysen gefunden, daß das Vorkommen von entzündlichen Veränderungen in Geschwülsten deren Kaliumgehalt beeinflußt. Er sah bei Carcinomen, die bedeutende Entzündungserscheinungen aufwiesen und mit Lympho-, Leukocyten und Plasmazellen durchsetzt waren, eine deutliche Vermehrung des Kaliums.

Die Tatsache, daß Kaliumreichtum in Abscessen und Zellinfiltraten sich vorfindet, ist weiter noch in folgendem Zusammenhang bemerkenswert. *Okuneff* hat in seinen Untersuchungen über den Stoffwechsel pathologischen Wachstums gefunden, daß der Kaliumreichtum neben anderen Merkmalen als eine Eigenart des pathologischen Wachstumstoffwechsels gelte. Wir sehen nun nach obigen Befunden, daß dies nicht in jeder Hinsicht zutrifft.

Zusammenfassung.

1. Der Mineralgehalt von unspezifischen Nekrosen besteht vorwiegend aus unlöslichen Calciumsalzen und wahrscheinlich Natriumphosphat. In reinen Nekrosen ohne Kerngehalt ist Alkalicarbonat nicht mehr nachzuweisen. Sehr dicke Calciumsalzanhäufungen brauchen bei der H.-E.-Färbung nicht hervorzutreten.

2. In der Asche von Abscessen und Infiltraten findet man reichlich Kaliumcarbonat, weniger Natriumcarbonat, in den Abscessen eine verminderte Menge von unlöslichen Calciumsalzen.

3. Bei der Einschmelzung von Nekrosen durch Leukocyten nehmen die unlöslichen Calciumsalze ab und es tritt dafür wiederum eine Vermehrung von Alkalicarbonaten vorwiegend Kaliumcarbonat in der Asche ein.

4. Die Mineralbestandteile der Asche sind engstens verknüpft mit der Art des Gewebe und es ist wahrscheinlich, daß die Kerne der Sitz des Kaliums sind.

Schrifttum.

Epstein, A.: Z. Krebsforsch. **38** (1933). — *Hackmann, Ch.*: Virchows Arch. **290** (1933). — *Henkel, K. O.*: *Abderhaldens* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. 5, Teil 2, H. 13. 1929. — *Okuneff, N. u. Tschistowitsch*: Z. Krebsforsch. **38** (1933). — *Schultz-Brauns*: Virchows Arch. **273**, H. 1. Siehe auch hier ausführliche Literaturangabe. — *Tschopp, E.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 1, S. 559. 1929.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald
[Direktor: Prof. H. Loeschcke].)

Experimentelle Untersuchungen über Saftstrom- und Resorptionswege.

Von

Hermann Loeschcke.

Mit 29 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Januar 1934.)

In unseren Vorstellungen von der Flüssigkeitsbewegung innerhalb der Gewebe bestehen noch manche Lücken. Wir kennen auf der einen Seite recht gut den Blutkreislauf, weniger gut schon den Lymphkreislauf, bei dem wir die größeren Lymphgefäße zwar durch Injektionen gut dargestellt haben, bei dem aber die Frage nach den Quellen der Lymphbahnen, die Frage, ob offene oder geschlossene Lymphbahn, überhaupt die ganzen topographischen Beziehungen zwischen Lymphbahn und Gewebsflüssigkeit noch recht umstritten sind. Während wir aus Beobachtungen wissen, daß Ödemflüssigkeit sich in den Zwischengewebslagern in Gewebslücken verschieben, sich der Schwere folgend mechanisch senken kann, sind unsere Vorstellungen über Austauschmöglichkeiten des Gewebswassers zwischen *verschiedenen Organen*, eventuellen Flüssigkeitsströmen durch Fascien, Organkapseln und ähnliches relativ unsicher. Infolge dieser mangelnden anatomischen Kenntnisse haben wir auch kein klares Bild darüber, was bei der Resorption vorgeht.

Wir wissen, daß resorbiert wird, daß Flüssigkeiten und Chemikalien aus den Geweben in den Lymph- bzw. Blutstrom gelangen, wir wissen aus physiologischen Arbeiten manche Daten über Resorptionsmengen und Resorptionsgeschwindigkeit, wissen auch, daß die Resorption chemischer Substanzen abhängig ist von der Art der Lösung, vom Dispersitätsgrad. Wir wissen, daß krystalloid gelöste Stoffe teils durch die Lymphbahn, teils direkt in die Blutbahn resorbiert werden können, während kolloidal gelöste Stoffe nicht direkt in die Blutbahn, sondern immer primär in die Lymphbahn und erst über den Ductus thoracicus in die Blutbahn eintreten. Unsere praktischen Erfahrungen lehren uns auch, daß die Resorption in verschiedenen serösen Höhlen (Peritoneum, Pleura, Perikard, Liquorresorption) augenscheinlich in ihren Bedingungen einander nicht absolut gleichzusetzen sind, und daß auch bei Injektion in die Gewebe (intracutan, subcutan, intramuskulär) sich ein verschiedenes Verhalten bei der Resorption zeigt.

Die in folgendem mitzuteilenden Untersuchungen haben den Zweck, auf tierexperimentellem Wege an die Fragen der Resorption heranzugehen.

Ich glaube mit ihnen die Frage nach dem Beginn der Lymphbahnen und des Resorptionsstromes für die meisten Organe des Körpers klären zu können und auch einige Ergebnisse über Flüssigkeitsströme von Organ zu Organ bringen zu können, während ich die Frage des Flüssigkeitsstromes von den Gefäßen ins Gewebe im großen ganzen noch unberührt lasse.

Bei den Versuchen wurden den Tieren Farbstoffe teils in die serösen Höhlen, teils in die Gewebe injiziert. Es wurden Stoffe gewählt, die vorwiegend kolloidal

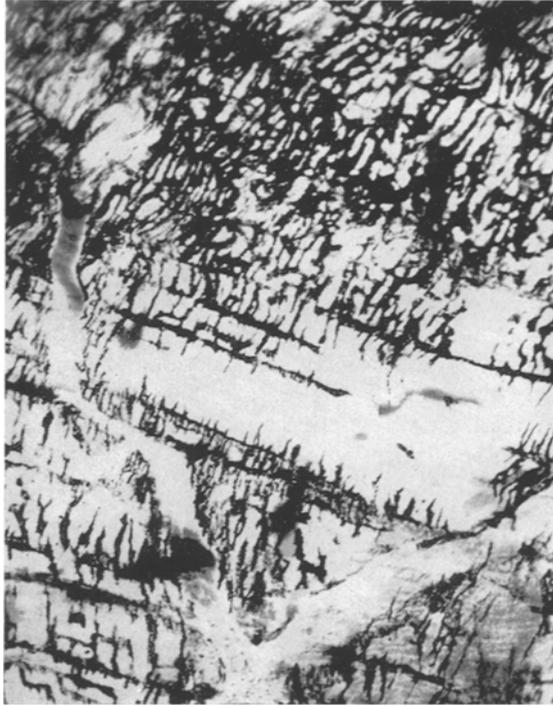


Abb. 1. Kollargolinjektion. Zwerchfell, peritoneale Fläche.

gelöst waren, vor allem Trypanblau in 1% Lösung, Carmin, Kongorot, dann Kollargol und Tuschelösungen. Besonders bewährte sich dabei das Trypanblau, daneben gelegentlich auch Carmin und Kongorot. Im Gegensatz zu diesen relativ fein dispersen kolloidalen Farbstoffen war das Kollargol und die Tusche für Versuche wertvoll, die uns zeigten, daß die Resorption auch in die Lymphbahn vom Grad der Dispersität abhängig ist, und daß es Resorptionsbahnen gibt, die auch für grob disperse Materie aufnahmefähig sind. Bei den Farbstoffen war das Trypanblau vor allem deshalb so wertvoll, weil es im Gegensatz zu den meisten Farbstoffen, die zum Teil kolloidal, zum Teil krystallinisch löslich sind, nur eine sehr geringe Komponente krystallinisch löslichen Stoffes enthält, dadurch wenig Diffusionserscheinungen zeigt. Immerhin findet man aber doch manchmal im Lumen von Gefäßen intensiv gefärbte Ausfällungsmassen, die bei den Carminversuchen wesentlich

häufiger auftreten als bei Trypanblauversuchen und die wohl auf eiweißfällende Wirkungen diffundierter Farbstoffmengen zu beziehen sind.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse, Hunde und Katzen, meist junge, zum Teil sogar neugeborene Tiere, daneben auch halbwüchsige und ausgewachsene, wobei sich zeigte, daß die Versuchsergebnisse bei allen Altersklassen prinzipiell gleich waren, daß aber die Versuche meist an sehr jungen Tieren übersichtlicher und eindeutiger ausfielen als bei alten.

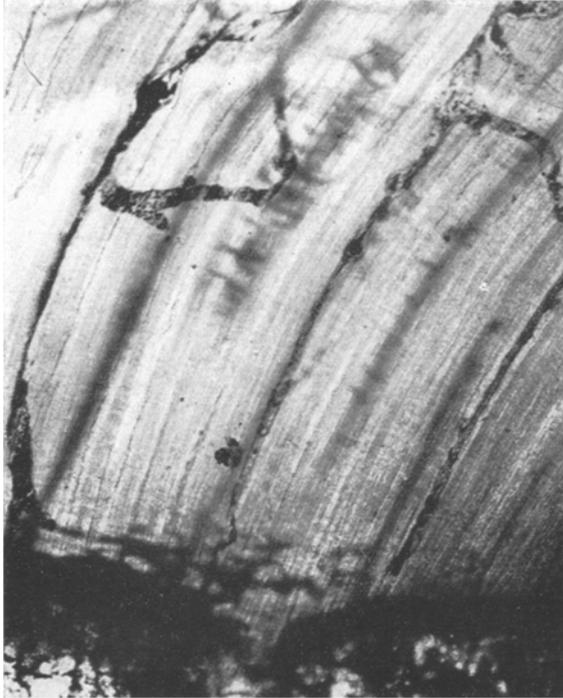


Abb. 2. Subpleurale Lymphgefäße des Zwerchfelles.

Die Resorption aus der Bauchhöhle.

1. Das Zwerchfell.

Beim Zwerchfell ist es einer Reihe von Untersuchern gelungen, die Lymphbahnen durch Injektion darzustellen, je nach Vollständigkeit der Injektion werden einzelne das Zwerchfell durchsetzende Lymphstränge oder aber ein Netz von Lymphräumen an der peritonealen Fläche des Zwerchfells dargestellt, das sich dadurch auszeichnet, daß zahlreiche, dem Verlauf der Muskulatur entsprechend lange Bahnen sichtbar sind, auf die sich ebenfalls dicht unter dem Peritoneum liegende, rechtwinklig abzweigende quere Spalten aufsetzen, die vielfach den Eindruck querer Blindsäcke machen. Von diesem subperitonealem Oberflächennetz gehen Bahnen quer durch die Muskulatur und erscheinen auf der oberen Fläche des Zwerchfelles, um hier, subpleural verlaufend, Anschluß an die großen aufsteigenden Lymphgefäße des vorderen und hinteren Mediastinums zu finden. Die vitale Injektion dieses

ganzen Lymphgefäßsystems gelingt sehr leicht und vollständig mit den verschiedensten Injektionsmitteln verschiedener Korngröße. Tusche und Kollargol stellen es besonders prägnant dar, während die Farbstoffe leicht verwaschenere Bilder geben, deren Verwaschenheit wohl dadurch bedingt ist, daß die Farbstoffe neben diesem Netz größerer Lymphgefäße auch noch ein zweites System wesentlich feinerer Resorptionsräume zu füllen geeignet sind, das mit den bisherigen Methoden noch nicht dargestellt wurde. Die Abb. 1 zeigt eine vitale Kollargolinjektion, das Bild macht es wahrscheinlich, daß die sog. queren Blindsäcke nichts anderes sind als unvollständig injizierte Querverbindungen. Je vollständiger die Injektion, desto häufiger findet man Querverbindungen und desto seltener werden die Blindsackbilder. Von den Hauptzügen ausgehend sieht man im Bild verwaschene breite



Abb. 3. Mikroskopischer Schnitt durch die ganze Dicke des Zwerchfelles. Perivaskuläre Resorptionsbahnen von der peritonealen zur pleuralen Fläche an Dichte abnehmend.

Streifen, die in die Tiefe ausstrahlenden Bahnen entsprechen. In Richtung auf die Pleura werden die Bahnen spärlicher, sie sammeln sich in nicht so zahlreiche Lymphgefäße, die im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisher beschriebenen Lymphräume nun eine deutliche Lymphgefäßwand mit Endothel und im Gegensatz zum bisherigen, fast klappenfreien Verlauf, sehr zahlreiche Klappen aufweisen. Ein Bild dieser subpleuralen Lymphgefäße zeigt Abb. 2. Sie ist gewonnen durch Aufhellung eines ganzen Zwerchfelles eines jungen Kaninchens (gleiches Präparat wie Abb. 1) und bei durchfallendem Licht aufgenommen. Man sieht verwaschen durchscheinend die Lymphnetze der peritonealen Zwerchfellfläche und die das Zwerchfell durchsetzenden Verbindungsbahnen. Auch das Centrum tendineum ist reich an etwas einfacheren Resorptionsnetzen und durchtretenden größeren Bahnen.

Bei Verwendung von Farbstoffen wie Trypanblau, Carmin, Kongorot zeigen sich neben diesen größeren Lymphbahnen auch noch weitere wesentlich feinere Bahnen in charakteristischer Weise injiziert; besonders an Trypanblaupräparaten sieht man eine Farbstoffinjektion, die erst den Eindruck erweckt, als wenn die Capillaren und auch größeren Gefäßnetze injiziert wären. Bei genauerem Beobachten stellt man aber fest, daß es sich um Farbstoffmäntel handelt, die diese Gefäße umschneiden, wobei die Gefäße manchmal fast zirkulär, manchmal auch nur

einseitig von einer schmalen Farbstoffscheide umgeben sind, die in der Gefäßwand selbst liegt. Man sieht auf Abb. 3 sehr deutlich, wie die zwischen den Muskelfasern liegenden Gefäße dunkelblau markiert sind und wie überall Verbindungsgefäße quer zur Verlaufsrichtung des Muskels ziehen. In dieser Weise wird die gesamte Muskulatur bis an die pleurale Fläche von Farbstoffbahnen durchsetzt. Auf die Lage dieser Lymphscheiden zum Gefäßrohr gehe ich bei der Besprechung des Netzes ausführlich ein, weil im Netz die Verhältnisse klarer und übersichtlicher liegen als an anderen Organen.

2. Die Resorption im Netz.

Das Netz wird vor allem auf Grund des Umstandes, daß es in die Bauchhöhle eingebrachte Fremdkörper sehr schnell an sich zu ziehen und durch Verklebungen einzuhüllen pflegt, von vielen Autoren als Resorptionsorgan angesehen. Ein direkter Beweis seiner resorbierenden Funktion wurde bisher nicht erbracht. *Seiffert* bezweifelt die Resorption durch das Netz sogar, da er nie Lymphgefäße in ihm feststellen konnte. Ich gehe kurz auf den Bau des Netzes ein, um zeigen zu können, wo die Resorptionsstellen liegen.

Das Netz besteht aus einer sehr dünnen Grundlamelle, die von stark durchflochtenen kollagenen Fasern durchsetzt ist, und von Peritoneal-epithelien bedeckt wird, die ziemlich weit auseinanderstehen und sich im allgemeinen mit ihren Rändern nicht berühren. In diese zarte Grundlamelle sind sehr zahlreiche kräftige Gefäße eingelagert, die vom Netzansatz in die Peripherie laufen. Eine Arterie ist von ein bis zwei ihr meist eng anliegenden Venen begleitet. Diese Hauptgefäße geben Seitenzweige ab, die zur Hauptgefäßrichtung annähernd senkrecht verlaufen und das Netz so immer weiter in kleinere Unterbezirke feldern. Gelegentlich finden sich Anastomosen. Auf diese, die grobe Felderung des Netzes bedingenden Arterien setzen sich nun wieder, meist annähernd senkrecht, kräftige kurze Arterienstämme auf, die bald in ein Capillarnetz übergehen, das in sehr dichten Maschen in sich geschlossen ist und dann in einem einzelnen Venenstamm rückläufig wieder denselben Gefäßstrang erreicht, von dem es ausgegangen war. Diese capillären Endnetze sind bei manchen Tieren, z. B. Kaninchen (s. Abb. 5) sehr stark gegeneinander isoliert, sie kommunizieren nur in wenigen oder gar keinen Gefäßbahnen miteinander, sie erinnern dann wohl an Pinien mit breiter Krone, die die Gefäße wie Chausseebäume begleiten. An anderen Stellen, vor allem in der Peripherie des Netzes, sind sie zahlreicher und dichter und fließen dadurch auch häufiger zusammen. Charakteristisch ist aber eigentlich immer, daß diese bäumchenartigen Gefäßapparate

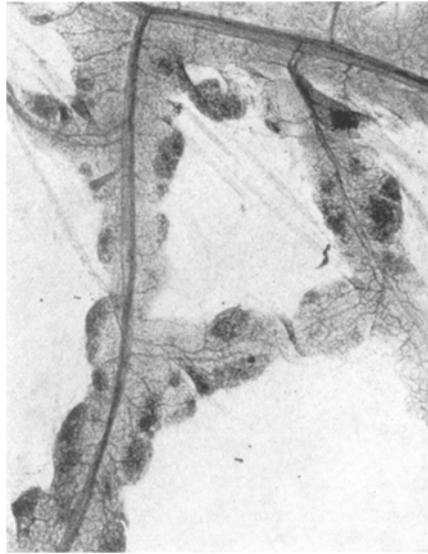


Abb. 4. Aus dem Netz der Ratte.
Lymphatisches Gewebe in den Fettbändern.

die Mitte der Felder des Netzes nicht erreichen, diese Mittelfelder vielmehr einen fast gefäßfreien Eindruck machen. In diesen Mittelfeldern atrophiert bei den meisten Tieren und auch beim Menschen die Grundlamelle meist, so daß zwischen den kollagenen Fasern zahlreiche Lücken entstehen, die dem Netz erst seinen ausgesprochen netzartig maschenförmigen Charakter verleihen. Bei manchen Tieren, so besonders bei der Katze (s. Abb. 6) und der Ratte (s. Abb. 4), sind diese Capillarnetzendapparate nicht so in einzelne Bäume getrennt, sondern begleiten die Hauptgefäßstraßen beiderseits wie eine dichte Hecke, aber auch hier sind immer nur die

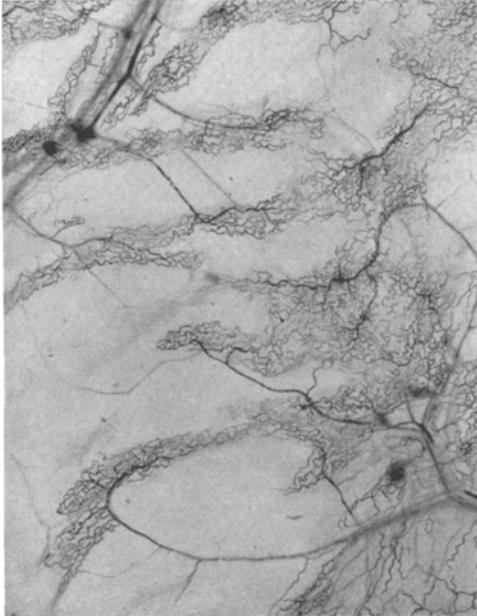


Abb. 5. Netz des Kaninchens (K 33a) 4 Wochen alt. Pinienförmige Endapparate des Gefäßbaumes. Trypanblauinjektion in die Bauchhöhle 1 Stunde p. inj.

Streifen um die Hauptgefäßbahnen von Capillarnetzen eingenommen, während die Zentren der Felder frei von ihnen sind. Hat man schon nach dieser eigentümlichen Gefäßanordnung die Vorstellung, daß diese Gefäßknäuel und -Netze ihre besondere funktionelle Bedeutung haben werden, so weisen noch andere anatomische Strukturbesonderheiten darauf hin. Es findet sich nämlich um diese Gefäßknäuel ein besonderes Verhalten des Peritonealepithels. Während in den Zwischenfeldern überall nur vereinzelte peritoneale Deckzellen zu finden sind, trifft man sie zwischen den Gefäßknäueln in großer Menge, so daß sie hier eine zusammenhängende Fläche bilden. Sie sind identisch mit den sog. Milchflecken, den *tâches laiteuses* *Ranviers*. Diese Zellen zeichnen sich außerdem durch die Fähigkeit aus, sehr schnell und stark in die Peritonealhöhle eingebrachte Farbstoffe granulär zu speichern und die gespeicherten Stoffe sehr lange zu be-

halten. Ich fand z. B. bei Hunden, denen ich 6—8 Monate vor ihrem Tode zum letzten Male Trypanblau in die Bauchhöhle eingespritzt hatte, diesen Farbstoff noch in reicher Menge gespeichert vor, stellenweise allerdings nicht mehr leuchtend blau, sondern schwärzlich oder bräunlich verändert.

Mit zunehmendem Alter der Tiere lagert sich um die größeren Gefäßbündel des Netzes je nach der Tierart verschieden reichlich Fettgewebe ein, zwischen dem die Gefäßschlingen und Knäuel erhalten bleiben. Die speichernde Zellschicht wird teils in das Fettgewebe einbezogen, wo sie durch Speicherungsversuche leicht darstellbar ist, teils bleibt sie als Saum um das Fettgewebe herum liegen und die Gefäßknäuel erhalten sich auch in ihr. Schließlich tritt noch eine weitere Gewebekomponente zu dem Geschilderten hinzu, nämlich lymphatisches Gewebe, das bei der Ratte (Abb. 4) immer sehr deutlich in lymphfollikelähnlichen Bildungen in den Fettbändern auftritt und mit den speichernden Zellgruppen in direkter Beziehung zu stehen pflegt. Bei anderen Tieren und dem Menschen fehlt das Lymphgewebe teils, teils tritt es erst nach Gewebsreizung auf.

Bei den zu schildernden Versuchen wurden den Tieren körperlarme Farblösung — meist 1% Trypanblau — je nach Größe des Tieres in verschiedener Menge in die Bauchhöhle injiziert. Die Mengen mußten so gewählt sein, daß die Organe der Bauchhöhle möglichst überall mit Farbstoff umspült wurden, doch vermied ich, den Druck in der Bauchhöhle soweit zu erhöhen, daß die Bauchdecken erheblich gespannt worden wären. Die Tötung der Tiere erfolgte 10 Min. bis 8 Stunden nach der Einspritzung. Die Tiere vertrugen das Trypanblau meist gut und gingen selten spontan zugrunde. Sofort nach Tötung des Tieres wurde die Bauchhöhle eröffnet und die Bauchorgane meist im Zusammenhang herausgenommen, überschüssiger Farbstoff in Wasser abgespült und die Organe dann bei kleineren Tieren ganz — bei größeren erst nach Eröffnung und Entleerung des Magens und Darms — in Formalin oder Alkohol eingelegt. Das Netz wurde meist schon nach ganz kurzer Anhärtung, manchmal auch später, abgetrennt und unter der Stereolupe ganz oder in Stücken auf Objektträgern ausgebreitet und angetrocknet. Je sorgfältiger diese Ausbreitung stattfand, desto besser ließen sich die Verhältnisse beurteilen. Die aufgetrockneten Präparate wurden teils ungefärbt, teils nach Färbung (meist Carmin oder Fuchsin oder Giemsa) in Canadabalsam eingeschlossen. Handelte es sich um fettreiche Netze, so wurden sie vor der Färbung in Xylol entfettet. Diese Verwendung der ganzen Netze hat den Vorteil, daß man ohne weiteres den ganzen Gefäßapparat unversehrt vor sich liegen hat und verfolgen kann, daß man dadurch unabhängig wird von all den subjektiven Deutungsmöglichkeiten und den in ihnen liegenden Fehlerquellen, die sich bei Verwendung von Schnittpräparaten zu leicht ergeben. Andererseits wurden gelegentlich auch einmal Schnittpräparate des Netzes gemacht, um die Ergebnisse auch an Querschnitten der Gefäße zu kontrollieren.

Schon wenige Minuten nach der Injektion konnte man den Beginn charakteristischer Veränderungen am Gefäßapparat des Netzes beobachten, die je nach Art und Alter des Tieres schneller oder langsamer — meist nach 1 Stunde — ihren Höhepunkt erreichten, um dann langsam wieder zu verschwinden. Manchmal hatte der Farbstoff die Gefäßbahnen schon nach Verlauf von 2 Stunden, häufiger erst nach 4—6—8 Stunden wieder verlassen. Bestimmte zeitliche Angaben lassen sich nicht machen, die Resorptionszeiten wechseln zu stark abhängig von Tierart, Alter des Tieres und Menge und Zusammensetzung der injizierten Flüssigkeit. Die ersten Resorptionsbilder treten im Bereich der Milchflecken und der in ihnen gelagerten Capillarnetze auf. Man sieht hier neben einer beginnenden granulären zelligen Speicherung Bilder, die bei schwacher Übersichtsvergrößerung die Vorstellung erwecken, als wären diese Capillarnetze mit dunkelblauem Farbstoff injiziert. Handelt es sich anfangs nur um wenige Schlingen, so wird die Injektion im Laufe

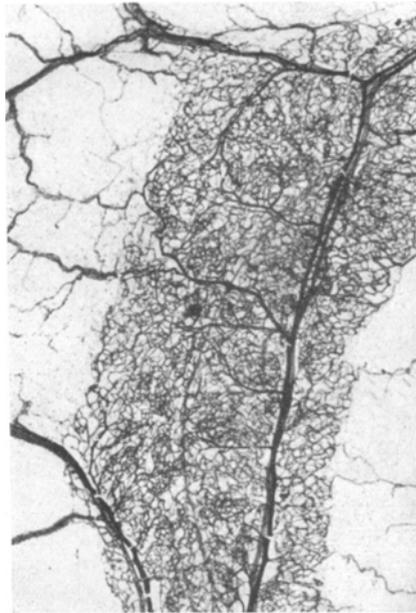


Abb. 6. Netz der Katze (Ka 51a) 10 Tage alt. Dichte Gefäßnetze um die Hauptstämme. Trypanblauinjektion in die Bauchhöhle 1 1/2 Stunde p. inj.

der ersten Stunde meist außerordentlich vollständig, wie auch die Abbildungen zeigten (Abb. 5 und 6). Betrachtet man die Schlingen mit stärkeren Vergrößerungen, so kommt man zu der Vorstellung, daß die Injektionsflüssigkeit nicht im Lumen der Gefäße liegen kann. Sie liegt mantelförmig um die Gefäßlichtung herum, aber noch in der Gefäßwand selbst. Nach außen wird sie abgegrenzt durch das Grundhäutchen des Gefäßrohres, dem die Pericyten — am Netz besonders deutlich erkennbar — aufliegen. Gegen das Lumen des Gefäßes trennt sie sich ab durch das Endothelrohr. Wir haben es also mit der Injektion eines Spaltes zu tun, der zwischen Grundhäutchen und Endothelrohr liegt, als solcher von zahlreichen Beobachtern gesehen worden ist, ohne daß aber die Frage bisher endgültig entschieden werden konnte, ob dieser Spalt vorgebildet vorhanden oder ein Kunstprodukt durch Gewebsschrumpfung sei. Dieser Spalt erscheint vielfach zirkulär um das Gefäß gefüllt, an anderen Stellen ist seine Injektion unvollständig, manchmal reißt die Füllung ganz ab, an anderen Stellen erscheint sie in Form eines oder mehrerer unregelmäßig breiter Bänder. Der Inhalt der Gefäße ist bei Trypanblauinjektion und sorgfältiger Methodik ungefärbt. Hat man nicht schnell gearbeitet oder die Präparate längere Zeit in Konservierungs-



Abb. 7. Arterie aus dem Unterhautzellgewebe mit ringförmig injizierten Beinen.

flüssigkeiten liegen lassen, die sich durch überschüssige Farbstoffreste mitgefärbt hatten, so sieht man manchmal eine nachträgliche Blaufärbung der Erythrocyten, die aber erst postmortale in der Konservierungsflüssigkeit zustande gekommen ist. Möglicherweise gibt es auch hier Unterschiede im Verhalten der einzelnen Tierarten: bei Ratten und Mäusen sah ich auffallend häufig eine Mitfärbung von Erythrocyten, die vielleicht auf eine größere vitale Durchlässigkeit des Endothelrohres bei

diesen Tieren schließen lassen könnte. — Eine Mitfärbung der Zellkerne des Endothelrohres findet nicht immer, aber relativ häufig statt. Mit zunehmender Vollständigkeit der Injektion sieht man ein ständig zunehmendes Übergreifen auch auf größere Gefäße, sowohl Arterien als Venen zeigen eine unter ihrem Grundhäutchen sich vorschiebende Farbstoffmasse, die meist in breiten Bändern in der Venenwand liegt, während sie in der Wandung der Arterien wesentlich unregelmäßiger verläuft. Bei den Arterien sieht man auch unter dem Grundhäutchen Farbbänder, die das Gefäß meist mit vielen Unterbrechungen in Längsrichtung begleiten, daneben gehen aber auch vielfach Farbringe zwischen die Muskulatur und verlaufen dort ringförmig um das ganze Gefäß herum. Manchmal sieht man hintereinander liegende Längsbahn miteinander verbunden sind (Abb. 7). Die in der Arterienwand liegenden Resorptionsbahnen haben also wohl überall zwischen den Muskelzellen Möglichkeiten des Durchtrittes für den Saftstrom, der auf diesem Wege auch mit dem Endothelrohr des Gefäßes in direkte Berührung kommen kann, ohne daß je Beobachtungen gemacht wurden, die auf ein direktes Durchtreten von Farbflüssigkeiten aus diesen Safräumen in das Gefäßlumen hinein hätten gedeutet werden können. Vorweggenommen sei hier, daß uns diese Typen injizierbarer Räume in der Wand von Arterien und Venen überall in den Organen wieder begegnen werden. Mit zunehmender Größe der Gefäßbahnen werden die Resorptionsströme immer undeutlicher, das ist begreiflich, wenn man bedenkt, daß der ursprünglich konzentriert resorbierte Farbstoff im Laufe des Abtransportes natürlich durch Beimischung ungefärbten Gewebssaftes immer mehr verdünnt wird und daß ein Teil des Farbstoffes dem Saftstrom auch durch Bindung an kollagene oder elastische Fasern des Gewebes entzogen wird. Durch diese ständig zunehmende Verdünnung des Farbstoffes kommt es auch, daß sich die in den Gefäßwänden verlaufenden Resorptions-

bahnen schließlich nicht mehr weiter aufwärts verfolgen lassen, so daß es mir nie gelungen ist, den Übergang dieser perivasculären Lymphräume in eigentliche endothelhaltige Lymphgefäße zu sehen. Jedes Gefäß verliert ja schließlich mit Zunahme seiner Größe das Grundhäutchen, das diese endothellosen Lymphräume begrenzte, und es ist anzunehmen, daß der Verlust des Grundhäutchens gleichbedeutend ist mit dem Übergang des Lymphraumes in das eigentliche Lymphgefäß, aber diese Annahme ist bisher nur eine Hypothese, die noch durch keine tatsächlichen Beobachtungen gestützt werden konnte.

Die beschriebenen Injektionsbilder fand ich immer besonders deutlich bei Trypanblau, aber auch recht gut bei Carmin und Kongorotinjektionen, sie fehlten ganz oder waren höchstens einmal angedeutet bei Injektion von Kollargol und von Tusche. Die Resorption schien bei Tusche und Kongorot wesentlich schneller vor sich zu gehen als bei Trypanblau, vor allem bei Kongorot stellten sich aber schnell außerordentlich starke Reaktionen am Gefäßapparat ein mit Gefäßparalyse, Erythrocytenaustritten und sehr starker Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen. All diese Erscheinungen fanden sich auch, nur in wesentlich geringerer Stärke, bei Trypanblauverwendung, vor allem findet man bei längerem Zuwarten — etwa nach 5—8 Stunden — eine starke Gefäßparalyse mit sehr starker Erythrocytenfüllung der erweiterten Gefäße und Leukocytenauswanderung und starker Farbstoffphagocytose. In diesen Stadien (s. Abb. 8 und 9) ist der Farbstoff aus den Resorptionsräumen der Capillaren schon fast verschwunden, man findet ihn nur noch in Form schmaler blauer Säume, die häufig mitgefärbten Endothel- und Perithelkerne treten deutlich hervor. In der Wand der größeren Gefäße finden sich in dieser Zeit häufig noch breite Ränder von Farbstoff, der die Bahnen etwas unregelmäßig ausfüllt. Gleichzeitig färben sich oft auch die Kerne der zirkulär verlaufenden Muskulatur der Arterien, die man nicht verwechseln darf mit dem in früheren Stadien auftretenden ringförmig zwischen den Muskelfasern auftretenden Resorptionsbahnen.

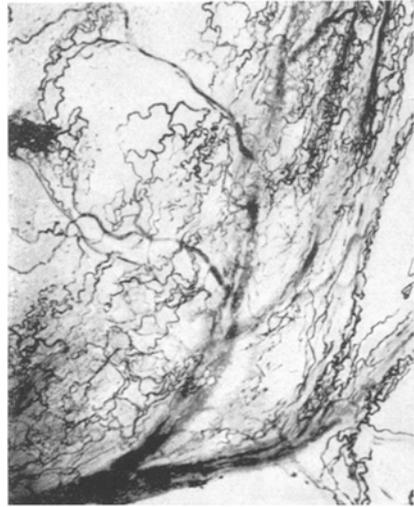


Abb. 8. Capillarnetz aus dem Omentum eines Kaninchens (K 18b) $\frac{1}{4}$ Jahr alt. 6 Stunden p. inj. Capillarerweiterung, Stase und Diapedeseblutungen, spärliche Farbstoffmäntel in der Gefäßwand.

Auf Grund unserer Befunde sind wir geneigt, dem Netz die Rolle eines ganz ausgesprochenen Resorptionsorganes zuzusprechen. Die hauptsächlichsten Resorptionsorte sind jene eigentümlichen Gefäßschlingen in den Milchflecken.

Es erscheint uns auf Grund später mitzuteilender Beobachtungen schon an dieser Stelle wichtig, darauf hinzuweisen, daß diese Resorptionssysteme in inniger Beziehung zum Fettgewebe stehen, daß sie beim erwachsenen Tier vielfach stark von Fettgewebe überdeckt werden, daß wir aber auch innerhalb dieses Fettgewebes die Bilder stärkster Resorption finden. Eigentliche endothel- und klappenführende Lymphgefäße treten im Netz wohl erst in den seinem Ansatz benachbarten

Abschnitten auf, da konnte ich sie gelegentlich, wenn auch selten, mit Sicherheit beobachten.

Die Rolle des Netzes als Resorptionsorgan ist vor allem dadurch gegeben, daß infolge der flächenhaften Ausbreitung des Organes in der Bauchhöhle sämtliche der in enormer Menge vorhandenen Capillarnetze mit dem Innenraum der Bauchhöhle gleichzeitig in Kontakt treten

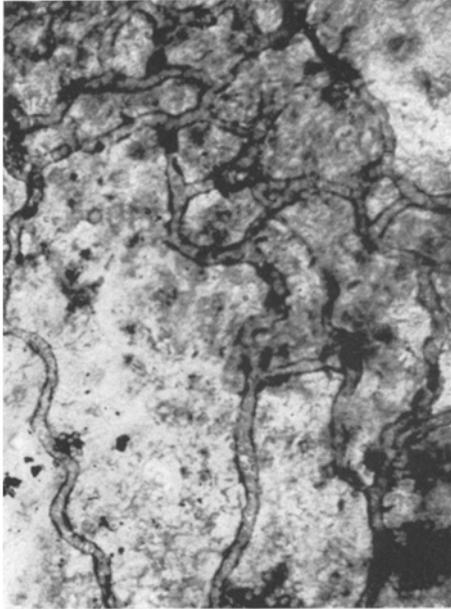


Abb. 9. Capillarnetz aus dem Omentum eines 4 Wochen alten Kaninchens (K 33b). 2 Stunden p. inj. Neben Capillarnetzfüllung reichlich Farbstoff in der Wand größerer Gefäße.

können. Wir werden sehen, daß annähernd sämtliche Organe der Bauchhöhle ebenfalls die Fähigkeit besitzen, von der Oberfläche aus zu resorbieren, nur tritt deren Resorption quantitativ gegenüber den resorptiven Leistungen des Netzes stark zurück, weil die resorbierende Fläche des Netzes viel größer ist als die resorbierenden Flächen aller anderen Organe.

3. Das Pankreas.

Die Bauchspeicheldrüse zeigt bei allen untersuchten Tierarten in den an die freie Bauchhöhle angrenzenden Flächen eine deutliche Injektion der pericapillären Räume in gleicher Anordnung wie beim Netz, vielfach wiesen auch größere oberflächlich liegende Gefäße deutliche perivascularäre Farbstoffmäntel auf (Abb. 10), die Gefäße in den tieferen Schichten blieben frei, die In-

jektion ließ immer ganz ausgesprochene Abhängigkeit von der peritonealen Oberfläche erkennen, von der der Farbstoff eindrang.

4. Die Milz.

Die Milzkapsel zeigt bei intraperitonealer Trypanblauinjektion eine Auflockerung der Fasern, wobei sich die kollagenen Fasern wie alles kollagene und elastische Gewebe sehr schnell mit Farbstoff durchtränken. Ein Eindringen von Farbstoff in die Lymphbahnen der Milz konnte ich mit Sicherheit nur bei 2 Versuchen an jungen Hunden und einem Katzenversuch feststellen, während alle Kaninchen-, Meerschweinchen-, Ratten- und Mäuseversuche negativ ausfielen. Bei den positiven Versuchen fanden sich von der Kapsel ausgehende, meist den Trabekeln folgende dunkelblau injizierte Bahnen ohne vorgebildetes Endothelrohr, aber mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung; einzelne Bahnen ließen sich auch in auf der Wand der Kapsel benachbarter Sinus nachweisen. Häufiger fanden sich Bilder granulärer Speicherung in Leukocyten, Sinusendothelien und Reticulumzellen, die aber wohl auf hämatogene Farbstoffzufuhr zu beziehen sind und sich im Gegensatz zu den

beschriebenen Resorptionsbahnen nicht nur der Oberfläche benachbart, sondern auch zentral in der Milz fanden.

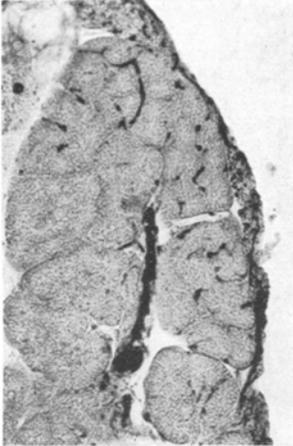


Abb. 10. Farbstofffüllung der pericapillären Räume in der Bauchspeicheldrüse eines neugeborenen Hundes, 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

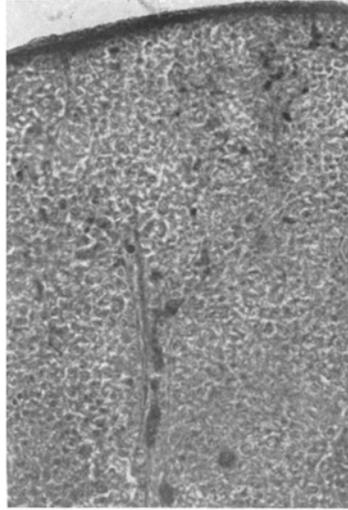


Abb. 11. Perivasculäre Farbstoffbahnen in der Milz eines neugeborenen Hundes, 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

5. Die Leber.

Für die Leber ist schon einmal von *K. Ziegler* angegeben worden, daß sie die Fähigkeit besitze, in die Peritonealhöhle injizierte Fettstoffe durch die Kapsel zu resorbieren. Die Versuche fanden überall eine ablehnende Kritik, die darauf hinwies, daß in die Bauchhöhle injizierte Fettstoffe durch die Stomata des Zwerchfells resorbiert und durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn eingeschwemmt werden könnten. Bei der ausgesprochenen Fähigkeit der Leber, Stoffe aus dem Blut zu entnehmen und zu speichern, sei kein Beweis erbracht, daß die beobachtete Anreicherung der Leber- und Sternzellen mit Fett auf dem Wege durch die Leberkapsel erfolgt sei. Dieser Einwand muß natürlich bei allen Angaben über Durchtritt von Stoffen durch die Leberkapsel berücksichtigt werden — er gilt in gleicher Weise auch für andere Organe z. B. Milz und Niere —. Er läßt sich für die Trypanblauversuche leicht, für Versuche mit Kollargol und Tusche sehr schwer aus dem Wege räumen. Wenn es sich bei Trypanblauversuchen um Speicherung handelt, so tritt diese, wie jede celluläre Speicherung, in granulärer Form auf, demgegenüber findet sich das Trypanblau in den Resorptionsbahnen jedesmal in diffus gelöster Form. Hier könnte höchstens an Verwechslungen mit diffus gefärbtem Bindegewebe gedacht werden, eine Verwechslung, die bei den

klaren scharfen Injektionsbildern absolut sicher auszuschließen ist. Anders liegen die Verhältnisse für Tusche und Kollargol, sie treten auch in den Lymphgefäßen überall in feinkörniger Ausfällung auf. Es ist nicht immer leicht, bei diesen Granula zu sagen, ob sie in *Kupfferschen* Sternzellen phagocytiert, oder in freien Räumen um die Gefäßbahnen liegen.

Bei meinen Trypanblauversuchen und ebenso bei Carmin und Kongorot finden sich in einer ganzen Anzahl von Versuchen und bei den verschiedensten Versuchstieren von der Oberfläche manchmal auf beträchtliche Strecken in die Leber eindringende perivasculäre Resorptionsbahnen, die sich meist kontinuierlich, aber in ihrem Verlauf in ständig

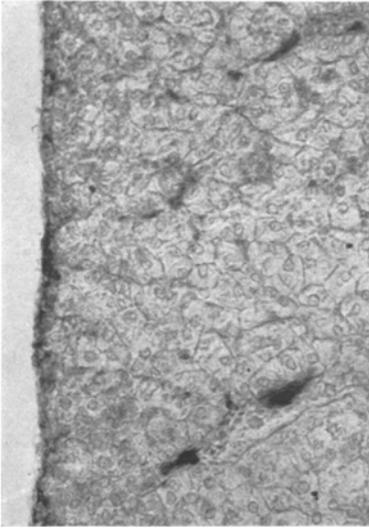


Abb. 12. Perivasculäre Resorptionsbahnen von der Leberoberfläche in die Tiefe dringend. Neugeborener Hund, 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

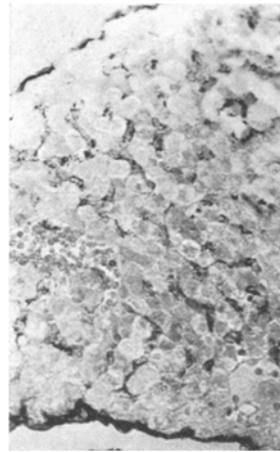


Abb. 13. Perivasculäre Ablagerung von Kollargol (Kaninchen 38b, 8 Tage alt) $\frac{1}{2}$ Stunde nach intraperitonealer Kollargolinjektion.

wechselnder Breite — teils als feine Fäden, teils als breite Flüssigkeitsseen — auf den Gefäßen verfolgen lassen. Bei längerer Versuchsdauer fanden sich oft die entsprechenden Gefäße von zahlreichen Leukocyten, die blaue Granula gespeichert hatten, umgeben. Sie sind als Reaktion auf die Reizung der Bahnen durch vorhergehenden Farbstoffdurchtritt aufzufassen.

Ähnliche Bilder, die aller Wahrscheinlichkeit nach auch als Injektion der Resorptionsbahnen zu deuten sind, fanden sich bei Tusche- und Kollargolinjektionen, nur war hier, wie schon gesagt, das Injektionsmaterial feinkörnig ausgefällt. Bei sehr kurzer Versuchsdauer war auch bei diesen Versuchen eine vorwiegende Beteiligung der oberflächennahen Gefäße festzustellen, später ging der Prozeß auf sämtliche Gefäße über und ließ manchmal deutliche Speicherung in den Sternzellen erkennen (s. Abb. 13). Die Kollargolbilder gaben besonders schönen Aufschluß über die Stellen des Eindringens der Injektionsflüssigkeit in die Resorptionsbahnen. Sie zeigen auf der Oberfläche der Leber eine sehr deutliche Felderung, die dadurch entsteht, daß sich Kollargolkörnchen in feinen netzförmig angeordneten Linien abgelagert haben. Unter diesen Linien liegen Oberflächennetze der Blutcapillaren, deren Lymphscheide an diesen Stellen augenscheinlich zwischen den Deckepithelien

der Serosa an die Leberoberfläche kommen und so dem unmittelbaren Farbstoffdurchtritt zugänglich werden (s. Abb. 14).

Die direkten Beziehungen der Lymphscheiden zum Endothelrohr gelten natürlich auch für die Sternzellen der Leber, und so ist es wohl nicht unwahrscheinlich, daß die Sternzellen nicht nur vom Gefäßlumen aus, sondern auch von der Lymphscheide her Stoffe aufnehmen und speichern können. Es scheint also angemessen, die Sternzellenspeicherungen nicht nur durch hämatogene, sondern gleichzeitig auch durch lymphogene Materialzufuhr bedingt anzusehen.

Bei der die Capillaren umgebenden Lage der Lymphscheiden müssen in normalem Zellstoffwechsel sämtliche Nährstoffe aus den Capillaren wohl erst die Lymphscheiden passieren, ehe sie in die Leberzellen kommen. Andererseits ist anzunehmen, daß die aus dem Peritonealraum resorbierten Stoffe aus den Lymphscheiden direkt in die Leberzellen hineingelangen können. In diesem Sinne sprechen Beobachtungen, daß man gelegentlich Trypanblau in ganz feiner granulärer Form in *den* Leberzellen findet, die der Leberober-

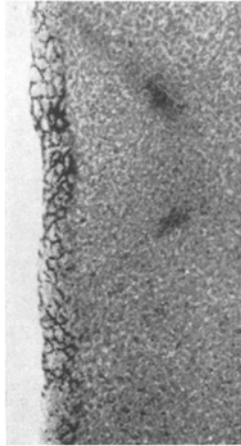


Abb. 14.

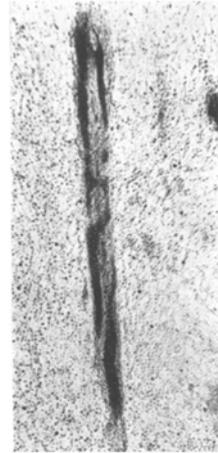


Abb. 15.

Abb. 14. Netzbilder der Leberoberfläche (Kaninchen 38c, 8 Tage alt) 2 Stunden nach intraperitonealer Kollargolinjektion.

Abb. 15. Perivaskuläre Lymphbahnen mit starker Trypanblaufüllung um einen größeren Pfortaderast. Hund 53a, 1 Tag alt. $\frac{1}{2}$ Stunde nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

fläche benachbart sind, während tiefere Leberzellschichten keine Speicherung mehr zeigen. Versuche von Injektion mit Milch und Stärke zeigten, daß man in ganz kurzer Zeit annähernd fett- bzw. glykogenfreie Lebern auf das stärkste mit diesen Stoffen beladen kann. Dabei scheinen die oberflächlichen Resorptionsbahnen eine starke Fett- bzw. Glykogenfüllung zu zeigen. Die Bilder werden allerdings vielfach durch die enorme Fett- bzw. Glykogenspeicherung in den Zellen überdeckt.

Bei etwas länger dauernden Trypanblauspeicherversuchen sieht man ein Auftreten nicht sehr großer Farbstoffmengen in der Galle, also einen Ausscheidungsvorgang.

Der Farbstoff erleidet bei der Ausscheidung eine starke Metachromasie in Violetttrot, durch das der Inhalt der intrahepatischen Gallengänge

und die Schleimhaut der Gallenblase elektiv rot gefärbt werden. Resorptionsbahnen sah ich in der Gallenblasenwand nie.

Wir müssen also annehmen, daß der Resorptionsstrom von der Leberoberfläche durch das Lebergewebe ins periportale Gewebe und von dort in größeren Lymphgefäßen nach den Lymphknoten des Leberhilus führt. Tatsächlich lassen sich in geeigneten Fällen im periportalen Gewebe um die Arterien und die Pfortader liegende dunkelblau injizierte breite Bahnen nachweisen, die sich direkt weiterverfolgen lassen in die großen

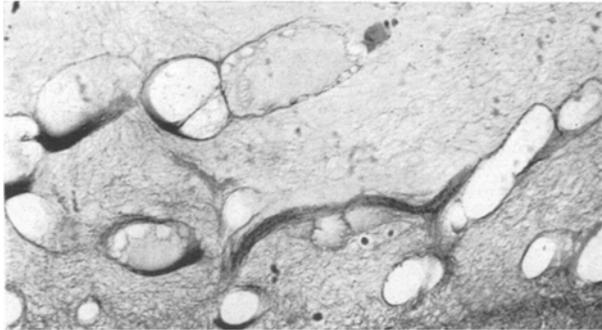


Abb. 16. Größere Lymphgefäße in der Leberpforte mit verdünntem Trypanblau gefüllt. Hund 53b, 1 Tag alt. 1½ Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

klappen- und endothelführenden Lymphgefäße des Leberhilus, wo ihr Inhalt in immer stärker werdender Verdünnung durch ungefärbte Anteile des Lymphstromes eine wesentlich schwächere Bläuung zeigt.

6. Mesenterium.

Das Mesenterium zeigt in seinem groben Bau die von der Wurzel strahlenförmig in die Peripherie verlaufenden Hauptgefäßstränge, die durch arkadenförmige Querzüge miteinander in Verbindung stehen. Um diese Hauptstrahlen herum finden sich Streifen von Fettgewebe mit dichten Capillarnetzen, in den Zwischenfeldern ziehen spärliche, miteinander netzförmig anastomosierende kleinere Gefäße, teils arterieller, teils venöser Art. Die vom Darm kommenden Chylusgefäße sind in der Regel sehr deutlich zu erkennen; sie verlaufen meist den Hauptgefäßsträngen beigeordnet im Fettgewebe, teils auch in größerem Abstand von ihnen durch die Zwischenfelder zur Radix mesenterii. Zur Untersuchung wurden nach vorhergehender intraperitonealer Farbstoffinjektion Teile des Mesenteriums im ganzen auf dem Objektträger aufgespannt und angetrocknet — ein Verfahren, das sich bei neugeborenen und jungen Tieren gut durchführen ließ. Nach Entfettung wurden die Präparate teils ungefärbt, teils nach Färbung in Canadabalsam eingedeckt. Daneben wurden Schnittpräparate des Mesenteriums verwendet. Die Gefäße der Zwischenfelder und der um die Hauptstränge angeordneten Fettkörper zeigen die Fähigkeit, Farbstoff aufzunehmen. Der mesenteriale Resorptionsweg wird aber je nach der Tierart verschieden stark benutzt. Bei Kaninchen, die im Netz immer sehr starke Resorption zeigen, ist das Mesenterium gewöhnlich frei von gefüllten Resorptionsbahnen, während solche sich beim Hunde und der Katze meist reichlich

finden. Besonders die Gefäße der Zwischenfelder zeigen reichlich Blauumscheidung (Abb. 17), daneben auch die Capillarnetze der Fettkörper. Diese Resorptionsbahnen treten niemals in direkte Beziehung zu den Chylusgefäßen, sie überkreuzen diese vielfach mit den Blutgefäßen, in deren Wand sie liegen, laufen aber immer mit den Blutbahnen der Gekröswurzel zu, ohne je vorher in ein Chylusgefäß einzumünden



Abb. 17.

Abb. 17. Aus dem Mesenterium eines 3 Wochen alten Hundes. 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion. Gefäßparalyse, Trypanblaumäntel.

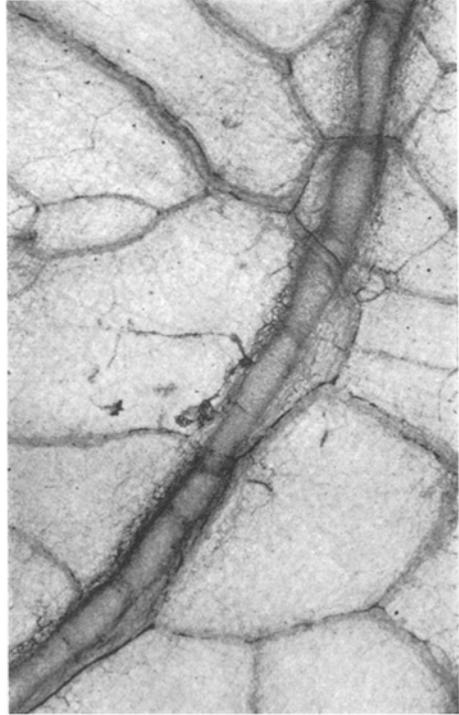


Abb. 18.

Abb. 18. Aus dem Mesenterium einer 10 Tage alten Katze. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion. Großes Chylusgefäß mehrfach überkreuzt von perivascularären Resorptionsbahnen.

(Abb. 18). Es handelt sich also um ein von den Chylusgefäßen vollständig getrenntes System. In den Lymphknoten des Mesenteriums findet sich meist in den Sinus stark verdünnte blaue Flüssigkeit.

7. Magen und Darm.

Bei intraperitonealer Injektion von Trypanblau, Carmin und Kollargol fand sich häufig im Dünndarm, seltener im Magen und Dickdarm reichlich konzentrierter Farbstoff im Lumen, obgleich eine Aufnahme des Farbstoffs per os, ebenso wie eine direkte Injektion des Farbstoffes in das Lumen des Verdauungskanales ausgeschlossen werden konnte. Bei Versuchen, bei denen der Farbstoff subcutan, intrapleural, intrakardial oder intravenös eingespritzt worden war, fanden sich solche

Bilder nie. Im mikroskopischen Bilde des Magens und Darms finden sich in der Subserosa und Muscularis des Verdauungskanales in den meisten Fällen spärlich, in

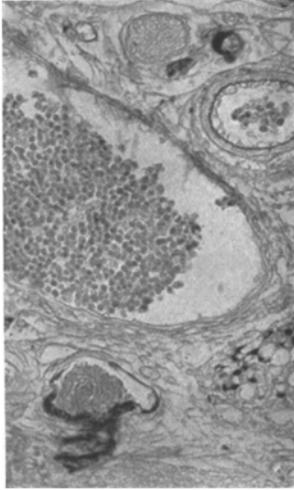


Abb. 19. Schnitt aus dem Mesenterium eines neugeborenen Hundes. 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion. Man sieht an einer größeren, sich verzweigenden Vene und einem kleineren Gefäß die perivascularären Blaumäntel im Querschnitt.

einzelnen sehr zahlreiche in den Gefäßwänden liegende, mit Farbstoff (Trypanblau, Carmin) gefüllte Resorptionsbahnen, die in ihrer Art den in anderen Organen beschriebenen Bahnen durchaus entsprechen. Jedesmal finden sich diese Bahnen nur da injiziert, wo die Darmoberfläche von Serosa bekleidet ist. In der Zone des Mesenterialansatzes fehlen sie. Sie lassen sich in die Submucosa verfolgen und finden sich auch in der Mucosa in manchen Fällen in reicher Anzahl. Ihre Füllung läßt ganz konzentrierten Farbstoff erkennen, der noch keinerlei Verdünnung durch Serum zeigt. Bei Kollargolverwendung finden wir das Kollargol feinkörnig in den Gefäßscheiden ausgefällt. Auch Kollargol tritt dabei in ziemlich reicher Menge ins Lumen des Verdauungskanales. Die intraperitoneal eingeführten Farbstoffe liegen im Zottenstroma in breiten verzweigten Zügen und Bändern. Auch hier scheinen die Resorptionsbahnen an Blut- und Gefäßbahnen gebunden zu sein. Stellenweise sieht man die Zellen der Schleimhaut diffus rotviolett gefärbt, der Farbstoff zeigt bei diesen Versuchen, sobald er ins Lumen des Darmes kommt, eine ausgesprochene Metachromasie von blau in rotviolett. Mit diesem Rotviolett färbt sich auch der Schleim und sonstige Darminhalt. Von den Zotten aus scheinen diese Resorptionsgefäße in direkte Beziehung zu den Chylusgefäßen

zu treten; man findet stellenweise abführende, farbstoffhaltige Chylusgefäße, in denen der Farbstoff dann aber in wesentlich verdünnter Form auftritt.

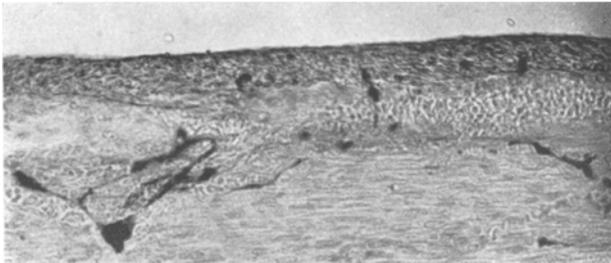


Abb. 20. Perivascularäre Resorptionsbahnen unter der Serosa und in der Muscularis des Darmes eines neugeborenen Hundes. 7 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

Ich habe die Vorstellung, daß diese von der Serosa aus füllbaren Lymphbahnen nicht ohne weiteres mit den Chylusgefäßen zu identifizieren sind, sondern selbständige, perivascularäre Bahnen darstellen, die ihren Farbstoff in der Hauptsache ins Darmlumen ausscheiden und höchstens geringe Anteile des Farbstoffes an die Chylusgefäße abgeben.

Diese Deutung der gefundenen Bilder als direkte Resorption des Farbstoffes aus der Peritonealhöhle mit Durchtreten durch die ganze Dicke der Darmwand in das Darmlumen bedarf einer kritischen Begründung. Man könnte daran denken, daß die Farbstoffe aus der Blutbahn in die perivasculären Räume ausgeschieden würden, dann müßte man die Hilfshypothese machen, daß diese Räume die Fähigkeit besäßen, den Farbstoff in kürzester Zeit aus einem leicht blaßblauen Serum bis zum tiefen Dunkelblau zu konzentrieren. Immerhin wurde der Versuch gemacht, derartige Ausscheidungsbilder durch *intravenöse* Einverleibung größerer Farbstoffmengen zu erzielen. Er mißlang jedesmal. Auch die

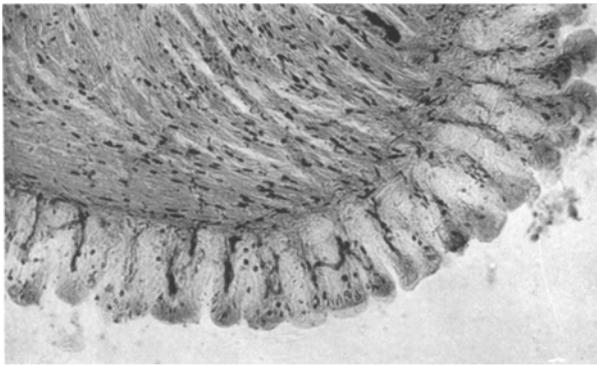


Abb. 21. Pericapilläre Resorptionsbahnen in der Mucosa des Dickdarmes eines 7 Tage alten Kaninchens. 5 $\frac{1}{2}$ Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

Frage, ob die Füllung der Lymphbahnen nicht durch Resorption von Farbstoffen aus dem Darmlumen erklärt werden könne, mußte geprüft werden. Dieser Deutung widersprach von vornherein der Umstand, daß keine Farbstoffe in den Darm oder Magen eingebracht waren und man nie eine Stichverletzung des Verdauungskanals fand. Die Frage wurde aber auch so geprüft, daß die Farbstoffe absichtlich in den Verdauungskanal in reicher Menge eingebracht wurden. Bei keinem der Versuche gelang es, resorbierten Farbstoff oder Kollargol in den Lymphbahnen des Darms nachzuweisen, ein Resultat, das durchaus früheren Versuchen *Möllendorffs* und anderer entspricht. Es bleibt also tatsächlich nur die Annahme übrig, daß ein Flüssigkeitsstrom mit dem Farbstoff aus der Peritonealhöhle direkt ins Darmlumen führt. Stellenweise scheint dieser Strom den Weg durch sezernierende Zellen zu nehmen, jedenfalls fand sich immer eine intensive Färbung der Granula in den *Paneths*chen Zellen und in ihrer Nähe besonders reichlich ausgeschiedener Farbstoff in den Krypten, andererseits scheint diese Ausscheidung durch drüsige Elemente der Darmwand doch nur den geringsten Teil der Ausscheidung zu bestreiten und die Hauptausscheidung in den Kuppen der Darmzotten

direkt durch die Darmwand stattzufinden. Eine Färbung einzelner Schleimpfröpfe und Schleimzellen halte ich für Bilder direkter Schleimfärbung durch die schon ins Lumen ausgeschiedenen Farbstoffe.

8. *Peritoneum parietale und Retroperitoneum.*

Die bisher mitgeteilten Untersuchungen zeigten uns, daß neben der Resorption, die durchs Zwerchfell aufwärts geht, das Netz ein großes Resorptionsorgan mit eigenartig gebauten Gefäßapparaten ist, daß außerdem starke Resorptionsströme in und quer durch die Leber und das Pankreas gehen, daß die Serosa des Mesenteriums ihr eigenes Netz von Resorptionsgefäßen besitzt, und daß der Magen und alle Darmabschnitte Einrichtungen besitzen, um Flüssigkeitsströme aus der freien Bauchhöhle durch die Muscularis und Mucosa hindurch unmittelbar ins Darmlumen zu leiten. Betrachten wir nun das parietale Blatt des Peritoneums, so sehen wir, daß hier die Deckzellen auch nicht in geschlossenem Verband stehen, sondern überall Lücken lassen, wir sehen, daß durch diese Lücken die Farblösungen und sogar die relativ grobkörnige Tusche eindringen. Wir sehen, daß das kollagene Bindegewebe des parietalen Peritoneums zwischen seinen Fasern überall die Farbflüssigkeit durchtreten läßt und selbst dabei stark aufquillt, daß das darunterliegende Bindegewebe durch Auseinanderrücken seiner zelligen und faserigen Elemente ebenfalls große Flüssigkeitsmengen aufnehmen kann, und daß dieses Gewebsödem auch die Fascien der Muskulatur der vorderen Bauchwand ohne jede Schwierigkeit auflockert und durchdringt. In all diesen Geweben sehen wir keine Resorptionsbahnen auftreten. Anders verhält es sich mit dem Fettgewebe. Bei allen Tierarten finden wir subperitoneal, vor allem dorsal und im Becken große Lagen von Fettkörpern. Diese Fettkörper sehen wir bei Injektion in die Bauchhöhle

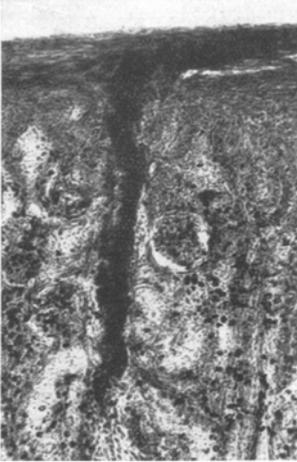


Abb. 22. Eindringen eines größeren, perivenösen Raumes mit starker Blaufüllung mit einer Kapselvene in die Niere eines 1 Tag alten Hundes. $\frac{1}{2}$ Stunde nach intraperitonealer Injektion von 20 cem Trypanblaulösung.

im ganzen wenig verfärbt, das zwischen ihnen liegende Bindegewebe hat die Farbe oft stärker angenommen als das Fettgewebe, und doch finden wir im Fettgewebe bei gut gelungenen Versuchen ein ganz ausgedehntes dichtes Netz von tiefdunkelblauen Resorptionsräumen um die Capillaren des Fettgewebes herum. Die Injektion ist meistens am stärksten im Nierenfett, wo sie die Fettkapsel der Niere oft vollständig durchsetzt. Sehr gute und dichte Injektionsbilder finden sich aber auch im kleinen Becken, um Blase und Geschlechtsorgane herum. Sehr schöne Injektionsbilder sieht man manchmal an dem großen Fettkörper, der den in die Bauchhöhle verlagerbaren Hoden der Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten aufsitzt. Auch hier zeigt sich wieder die Bedeutung des Fettgewebes bei jeder Resorption, die wir schon bei Mesenterium, Netz und Appendices epiploicae kennenlernten, und die uns im Verfolg dieser Studien noch mehrfach begegnen wird.

Die Muskulatur der Bauchdecken zeigt vielfach Resorptionsbahnen um die feinen Gefäße, die an die beim Zwerchfell beschriebenen Bilder erinnern, in der Muskulatur der Blase und Ureteren sieht man manchmal ein Eindringen perivascularer farbstoffgefüllter Bahnen von außen, ähnlich wie es für die Muskulatur des Darmes geschildert wurde.

9. Die Nieren.

Sehr überraschende Bilder finden sich bei einer Reihe von intraperitonealen Trypanblau- und Kollargolversuchen an den Nieren der Versuchstiere. Ich erwähnte schon, daß das perirenale Fettgewebe oft sehr reiche Resorptionsbahnen zeigt, bei den gleichen Versuchen sieht man, daß der Farbstoff auch die fibröse Kapsel der Nieren durchdringt und zur Aufquellung bringt, und daß in der Kapsel zahlreiche

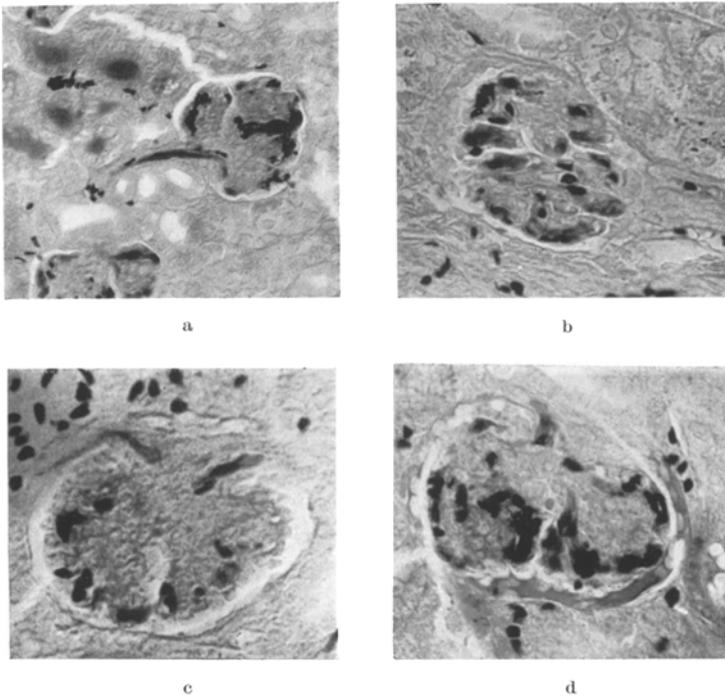


Abb. 23. Glomeruli aus der Niere eines 14 Tage alten Hundes (64b). 2 Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion. a Blaue Bahn tritt mit dem Vas afferens in die Niere ein. Man sieht neben der Blaubahn die im Lumen des Gefäßes liegenden Erythrocyten (dunkelschwarz). b Zahlreiche Schlingen mit Blaumänteln und Erythrocyten. c Blaue Bahnen begleiten das Vas afferens und deferens. d Blaue Bahnen um Vas afferens und einigen Schlingen. Austritt gefärbter geronnener Eiweißmassen in den Kapselraum.

perivasculäre Lymphräume injiziert werden. Man sieht dann vor allem bei Hunderversuchen an jungen Tieren, daß diese Lymphbahnen mit den Gefäßen in die Nierenrinde eindringen. Oft finden sich in der ganzen Nierenrinde und in den Markkegeln perivasculäre Blaubahnen oder feinkörnige Kollargolablagerung um die Gefäße. Augenscheinlich dringen diese perivasculären Räume und ihre Füllung mit den Vasa afferentia in die Glomeruli ein, man sieht deutlich die Blaumäntel um die Vasa afferentia und ihre Ausbreitung um die Glomerulusschlingen. Das Blau wird dann wohl von den Gefäßscheiden aus unmittelbar in die Glomeruluskapseln ausgeschieden, so daß man in geeigneten Fällen eine Dunkelblaufüllung der ganzen zugehörigen Nephren bis herunter in die Spitzen der Markkegel (Abb. 24) und eine Blaufüllung des Nierenbeckens und Ureters beobachten kann. Eine weitere Eintrittsstelle farbstoffgefüllter Saftbahnen in die Niere ist der Nierenhilus, an dem

mit den Gefäßen Farbstoffe in das Netz der Gefäßscheiden eintreten und sich in der Niere verbreiten können.

Die Annahme, daß es sich um Ausscheidung des Farbstoffes aus dem Blutserum des strömenden Blutes handeln könne, wird vor allem durch die hochgradige Farbstoffkonzentration in den perivaskulären Räumen widerlegt. Das Blutserum ist immer nur ganz blaßblau gefärbt, während diese Räume und auch das Ausscheidungsprodukt in den Glomeruli und Tubuli eine tiefdunkle Farbe hat. Wir müssen also auf Grund dieser Versuche die Möglichkeit eines *direkten* Saftstromes aus dem Peritoneum und dem perirenal Gewebe in die Niere und eine Ausscheidung dieses



Abb. 24. Füllung der perivaskulären Glomerulusschlingen mit Trypanblau. Füllung des Lumens der zugehörigen Nephren mit ausgeschiedenem konzentriertem Farbstoff. $5\frac{1}{2}$ Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion. Kaninchen 6b. 7 Tage alt.

Saftstromes *unabhängig von der Blutbahn direkt durch die Glomeruli* annehmen. Zu dieser Annahme paßt durchaus die Beobachtung, die ich vor allem bei Hunden machte, daß die Tiere schon sehr kurze Zeit nach einer intraperitonealen Injektion einen intensiv blau gefärbten Harn ausschieden, der zu der relativ geringen Blaufärbung des Blutserums in keinem Verhältnis stand. Mit fortschreitender Blauausscheidung findet eine zunehmende granuläre Farbstoffspeicherung in den Epithelien der Hauptstücke statt.

Die Brusthöhle.

10. Die Pleura.

Die Resorptionsverhältnisse im Brustraum wurden in einer Reihe von Versuchen geprüft, in denen Farbstoffe in den Pleuraraum einer Thoraxhälfte eingespritzt wurden, dabei zeigt sich ganz regelmäßig, daß auf der Lungenoberfläche keinerlei Resorptionsbahnen zu füllen waren, die ihren Weg durch die Lunge nach dem Lungenhilus nahmen. Solange die Pleura unverletzt war, blieben die Lymphbahnen

der Lunge und ihrer Septen frei von Farbstoff, dagegen traten überall an Stellen, an denen die Pleura pulmonalis in die Pleura mediastinalis übergeht, zahlreiche gut injizierte Resorptionsbahnen auf. Das Mediastinum, mit seinem reichen Gehalt an Fettgewebe zeigte überall im Fettgewebe große Netze von Resorptionsbahnen, die besonders schön in dem auf dem Herzbeutel lagernden Fett und im paraaortalen und paraoesophagealen Fett zu sehen waren. Beim Hunde und Kaninchen ist das vordere Mediastinum als Membran gebaut, die in ihrer Struktur absolut dem Netz gleicht, dort die gleichen Resorptionsgefäßnetze zeigt, wie sie bei Besprechung des Omentum ausführlicher beschrieben wurden. In der Pleura diaphragmatica treten bei pleuraler Injektion wesentlich spärlichere injizierte Bahnen auf, als bei Injektion von der Bauchhöhle aus. Reichliche Resorptionsnetze finden sich im Winkel zwischen Zwerchfell, Herzbeutel und Sternum. Auch dem Phrenicus entlang liegen im Begleitfettgewebe Resorptionsbahnen. Die Pleura costalis zeigt überall die

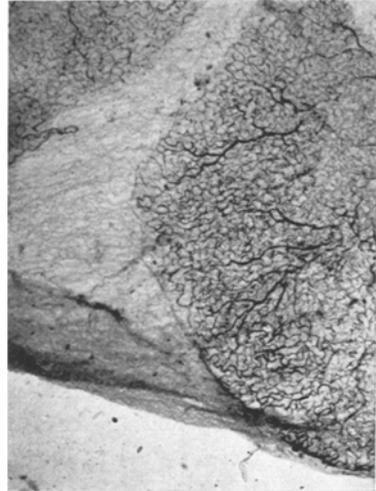


Abb. 25. Epikardiales Fett mit dichtem Netz pericapillärer Resorptionsbahnen. Erwachsenes Kaninchen (40a). 1 Stunde nach intraperitonealer Trypanblauinjektion.

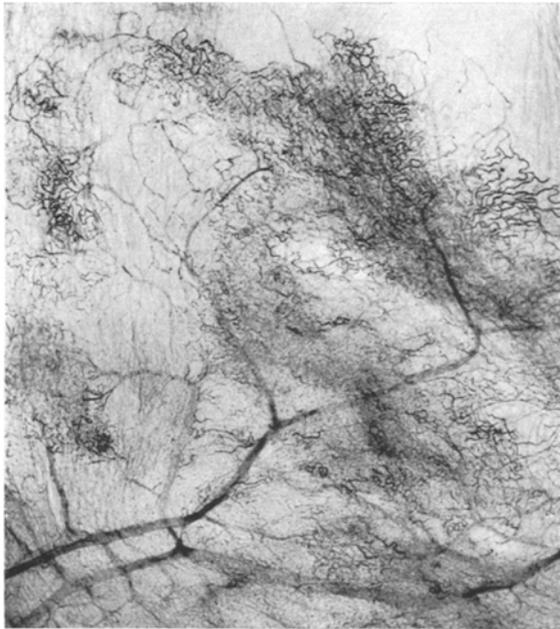


Abb. 26. Membran aus dem vorderen Mediastinum eines erwachsenen Kaninchens (40a) mit Resorptionsgefäßnetzen, die den beim Omentum beschriebenen zum Verwechseln ähnlich sind.

intercostalen Fettstreifen, in die regelmäßig lymphatisches Gewebe eingelagert ist. Auch hier zeigt das Fettgewebe das Bild eines Resorptionsorgans mit reichlichen pericapillären Netzen, die von hier aus zum Teil in die Intercostalmuskulatur eindringen können. Daneben besteht in der Pleura parietalis ein ganz außerordentlich reiches Netz von größeren, klappenführenden, vorwiegend senkrecht, zum kleineren Teil parallel zum Verlauf der Rippen liegenden Lymphgefäßen, die sich vom Brust- und Bauchraum aus mit Farbstoff füllen lassen und ganz besonders schön darstellbar sind, wenn man in Anlehnung an das *Magnussche* Verfahren die abgezogene Pleura in Wasserstoffsperoxyd wirft. Man erhält bei diesem Vorgehen eine Luftfüllung dieser größeren Lymphgefäße, die außerordentlich vollständig ist, während sich das Verfahren zur Darstellung der pericapillären Resorptionsbahnen nicht so gut eignet. Weniger vollständig, aber desto lehrreicher wird die Injektion, wenn man nicht die abgezogene Pleura, sondern die ganze Brustwand in Wasserstoffsperoxyd legt. Man sieht dann, daß die Gasfüllung der Lymphbahnen überall im Bereich der intercostalen Fettkörper einsetzt und sich von dort kranial in den Lymphgefäßen vorwärtsschiebt, ein Beweis für die Annahme, daß die Resorption der Pleura costalis tatsächlich annähernd ausschließlich in den intercostalen Fettkörpern stattfindet.

11. Herzbeutel.

Bei Farbstoffinjektion in den geschlossenen Herzbeutel finden sich die Resorptionsbahnen im epikardialen Fett, sie führen von hier mit den großen Gefäßen aus dem Herzbeutel heraus und sind in meinen Präparaten besonders der Aorta entlang und zwischen Aorta und Pulmonalis im Fettgewebe und den dort liegenden Lymphdrüsen zu finden. Im inneren Blatt des Herzbeutels sah ich nie Resorptionsbahnen.

12. Die Lungen.

Während die Lymphwege der Lunge durch die intakte Pleura nicht zu erreichen sind, sieht man bei intrapulmonaler Injektion ein sehr reiches Netz, das in den Alveolen pericapillär beginnt und sich in den Wandungen von Arterien und Venen, aber auch in den Bronchialwandungen in breiten Bändern verfolgen läßt. Es scheint aber bei Injektion in die Lunge immer ziemlich viel Farbstoff auch direkt in die Blutbahn einzudringen.

13. Die Resorption in den Gelenken.

Die Resorption aus den Gelenkhöhlen wurde so geprüft, daß Trypanblau und auch Kollargol in die intakte Gelenkhöhle eingespritzt wurde. Bei den meisten Gelenken war der Gelenkspalt mit der Injektionskanüle leicht zu erreichen. Eingespritzt wurde unter leichtem Druck, und nachher bei Eröffnung des Gelenkes meist eine gute Füllung der Gelenkhöhle und nur wenig von der Einstichstelle in die Umgebung ausgetretener Farbstoff gefunden. Im ganzen waren *die* Versuche die besten, bei denen die Tiere 31—60 Min. nach der Einspritzung getötet wurden. Die Versuche am Sprunggelenk, Knie- und Schultergelenk boten prinzipiell die gleichen Ergebnisse, besonders instruktiv waren sie am Kniegelenk. Man sieht an den knorpeligen Gelenkflächen eine leicht diffuse Blaufärbung der Knorpelgrundsubstanz, gelegentlich auch der oberflächlichen Knorpelzellen, mit konzentriertem Farbstoff gefüllte Bahnen traten in der Knorpelsubstanz selbst nie auf. Die nicht knorpeligen Anteile des Gelenkes sind mit Synovialis überzogen, die aber auf den Meniscus selbst kaum übergreift. Der Meniscus verhält sich wie die knorpeligen Anteile, er zeigt blaßblaue Diffusdurchtränkung. Die Synovialis ist sehr gefäßreich,

vor allem in den Zotten sieht man dichte Gefäßnetze, die bei guter Injektion eine tief dunkelblaue Umhüllung in ganz derselben Weise erhalten, die wir für andere Capillaren schon kennengelernt haben; diese Blaumäntel schieben sich auf die größeren Gefäße der tieferen Schichten vor. Neben dieser Füllung der pericapillären Bahnen sehen wir regelmäßig ein starkes diffuses Eindringen der Farbstoffe (Trypanblau und Kollargol) in die der Synovialis anliegenden Fettkörper, die sich am Kniegelenk vorwiegend am Ligamentum patellae und in der Kniekehle finden. Auch hier findet man in manchen Versuchen eine ausgesprochene pericapilläre Injektion.

Die gleichen Bilder der Farbstofffüllung in den pericapillären Räumen kann man, wenn auch wesentlich spärlicher, an den Capillaren der benachbarten



Abb. 27.

Abb. 27. Resorptionsbahnen in den Zotten der Synovialis eines 14 Tage alten Hundes (57b). 1 Stunde nach intraartikulärer Trypanblauinjektion.



Abb. 28.

Abb. 28. Eindringen perivascularer Trypanblaubahnen in die Markräume einer Rippe 5 $\frac{1}{2}$ Stunden nach intraperitonealer Trypanblauinjektion (Kaninchen 6b, 7 Tage alt).

Sehnen und Muskeln beobachten. Der Hauptresorptionsort der Gelenke ist wohl zweifellos das Zottensystem der Synovialis in Gemeinschaft mit den darunterliegenden Fettkörpern.

14. Die Knochen.

Bei den Injektionen in den Gelenkspalt sieht man sehr regelmäßig, daß von der Umschlagstelle der Synovialis aus Blutgefäßen in die Epiphyse und etwas tiefer auch in die Diaphyse hineinziehen. Um diese Gefäße herum findet man sehr ausgesprochene Trypanblau- bzw. Kollargolmäntel, die mit den Gefäßen in das Knochenmark eindringen und hier sich sehr regelmäßig bis in die periphersten Gefäßsprossen der Wachstumslinie der jugendlichen Tiere vorschieben. Ebenso sah ich bei intraperitonealer Injektion in der Gegend des Zwerchfellansatzes an den Rippen in sämtliche Rippen perivascularäre Mäntel konzentrierten Farbstoffes eindringen, der in reicher Menge bis in die Gefäße der Wachstumslinien vordrang. Das Gefäßlumen selbst bleibt dabei immer frei von Farbstoff.

15. Das subcutane Gewebe.

Bei Farbstoffinjektionen in die Subcutis oder oft noch deutlicher bei Injektionen in tiefere Schichten, bei denen der Farbstoff die Subcutis erst sekundär erreicht, finden sich in einem ödematösen Zwischengewebe, das gefäßarm ist, die großen Gefäßnetze der subcutanen Fettkörper, die sich durch vorzügliche Injektion der pericapillären Räume als besondere Resorptionsorte hervorheben. Im Corium sah ich bisher keine Resorptionsbahnen auftreten.

Kritische Bewertung der Ergebnisse.

Faßt man unter etwas allgemeineren Gesichtspunkten das zusammen, was sich bei den Versuchen mit Farbstoffeinspritzung in Gewebe und

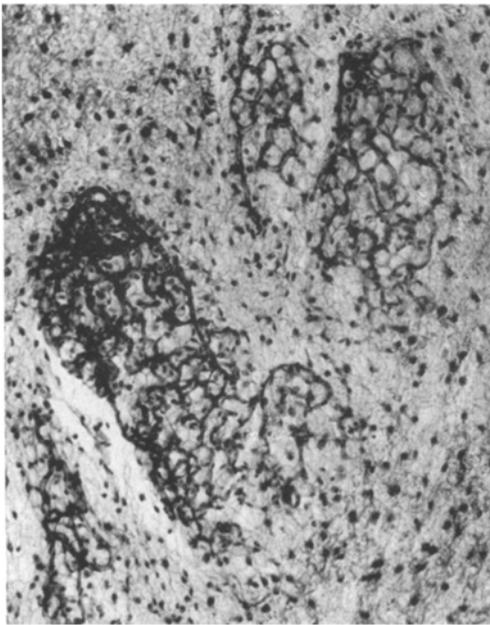


Abb. 29. Ödematöse Durchtränkung des lockeren Bindegewebes und pericapilläre Resorptionsnetze in den Fettkörpern der Subcutis bei subcutaner Injektion.

seröse Höhlen ergab, so sieht man verschiedene Wege des Ein- und Vordringens des Farbstoffes, die uns Hinweise auf ähnliche Möglichkeiten des Saftstromes im Gewebe überhaupt geben.

Wir sehen erstens ein diffuses Vordringen der Farblösungen in den mesenchymalen Spalten, im lockeren Bindegewebe, aber auch ein Eindringen in derbere Bindegewebe unter Auseinanderdrängen der Gewebemaschen, wobei sich zeigt, daß derbes Bindegewebe der Organ-kapseln, Fascien und ähnliche derbe Gewebe dem Vordringen des Flüssigkeitsstromes keine wesentlichen Hindernisse entgegenzusetzen, daß vor allem

aber der Überzug der serösen Höhlen einen diffusen Übertritt gefärbter Flüssigkeit in alle anliegenden Gewebe gestattet.

Die Flüssigkeiten schieben sich vor allem in den lockeren Bindegewebslagern so fort, wie wir es von Ödemen, Phlegmonen usw. schon kennen. Überraschend war mir aber doch zu sehen, daß die in die Peritonealhöhle eingebrachten Farbstoffe in konzentrierter Form durch das hintere Peritonealblatt, durch Fettkapsel und fibröse Kapsel noch bis ins Nierengewebe eindringen konnten.

Zweitens sehen wir, daß alle derber differenzierten mesenchymalen Gewebe, die kollagenen und vor allem die elastischen Fasern eine sehr

starke Affinität zu eingebrachten Farbstoffen haben, mit denen sie sich elektiv imprägnieren, einerlei ob die Farbstoffe ihnen direkt durch Einspritzung oder erst auf dem Blutwege angeboten werden. Vor allem die elastischen Lamellen der Arterien zeigen immer eine sehr starke Trypanblau-, Carmin- oder Kongorotbindung. Daneben zeigen diese Fasern vielfach starke Quellungsvorgänge, die aber vielleicht damit zusammenhängen, daß nicht auf strenge Isotonie der eingespritzten Farbstoffe geachtet wurde. Diese Farbstoffbindung der kollagenen und elastischen Fasern ist ein durchaus reversibler Vorgang; bei Tieren, die ich durch sehr zahlreiche Farbstoffinjektionen hoch gespeichert hatte, war einige Wochen nach der letzten Einspritzung keine Faserfärbung, aber auch keine Zeichen einer vorausgegangenen Schädigung der Fasern durch die Imprägnation festzustellen.

Drittens wäre die celluläre Speicherung zu nennen, eine granuläre Speicherung, die sich in besonders hohem Maße am Peritonealepithel der Resorptionsorte des Netzes fand, ebenso auch an den Resorptionsorten der Pleura parietalis und mediastinalis. Daneben findet sich die granuläre Speicherung überall im Reticuloendothel, aber auch sehr stark in den Endothelien der Capillarnetze des Fettgewebes und in Histiocyten. Bei parenchymatösen Organen fand ich die granuläre Speicherung in den *Paneths*chen Zellen des Darmes, in den Leberzellen vor allem im Oberflächengebiet, und in den Hauptstücken der Nieren, sobald eine wesentliche Farbstoffausscheidung einsetzte. Diese granuläre Speicherung ist zweifellos ein aktiver Vorgang von seiten der Zellen. Die cellulär gespeicherten Stoffe werden augenscheinlich sehr schwer wieder abgegeben. Bei Tieren, die ich hoch gespeichert hatte, fand ich ein Jahr nach der letzten Einspritzung, besonders stark im Netz und Mediastinum, aber auch sonst in Endothelien und Histiocyten noch große Farbstoffmengen, die allerdings oft chemische Umwandlungen, eine Farbänderung von blau in braun oder schwärzlich, erlitten hatten.

Von dieser granulären Form streng zu scheiden ist eine vierte Art der Farbstoffbindung, die uns bei den meisten Versuchen, die länger andauerten, begegnete, nämlich eine Diffusfärbung einzelner Zellen ohne granuläre Speicherung, wir sahen sie häufig am Peritoneal- und Pleuraepithel, besonders oft auch an Muskelzellen, bei denen der Farbstoff bei einzelnen Fasern unter das Sarkolemm eindrang und dann tiefdunkelblaue Färbung der ganzen Muskelzelle verursachte. Es handelt sich wohl bei diesen diffus im Zelleib und Zellkern gefärbten Zellen um geschädigte Zellen, von denen es zweifelhaft sein muß, ob sie sich noch von der Schädigung erholen konnten, oder wohl schon gänzlich abgestorben waren. Jedenfalls haben wir diese Zellen nie zur Deutung vitaler Vorgänge mit herangezogen.

Schließlich käme noch als fünfte Möglichkeit der Fortbewegung kolloidaler Stoffe der Lymphweg, die Resorption. Wir lernten die groben Resorptionsbahnen durch das Zwerchfell kennen; daneben

sahen wir, daß jedes Capillargefäß mit einer Lymphscheide umgeben ist, in die kolloidal gelöste Stoffe in großem Umfang resorbiert werden können. Je nach der Menge der vorhandenen Capillarnetze wird ein Gewebe besser oder weniger gut resorbieren können. Wir sahen in der Bauchhöhle im Netz und den Appendices epiploicae besondere Resorptionsorgane, die reiche Capillarnetze auf einer großen Fläche verteilt haben, wobei für das Netz mit seiner Schürzengestalt die Möglichkeit besteht, überall im Bauchraum an die Stelle verschoben zu werden, an denen eine Resorption notwendig wird.

Wir sahen, daß die Resorptionsorgane der Brusthöhle, das Mediastinum und die intercostalen Fettkörper dem Netz außerordentlich ähnlich gebaut sind und sich ebenso wie dieses durch besondere Capillarnetze auszeichnen. Wir sahen den ähnlichen Bau auch des epikardialen Fettes, von dem aus die Resorption im Herzbeutel stattfindet. Wir sehen in all diesen Resorptionsorganen immer wieder die reichliche Zwischenschaltung von Fettgewebe, bei dem uns im Rahmen der hier auftauchenden Gesichtspunkte auffällt, daß jedes Fettgewebe ein ganz außerordentlich reiches Capillarnetz hat, eine Fülle von Gefäßen, die uns überraschen muß, wenn wir im Fettgewebe nur Depots von Vorratsfett sehen wollen, die aber sofort ihre Deutung findet, wenn wir jedes Fettgewebe als Resorptionsorgan ansehen. Diese Auffassung von der starken Resorptionsfähigkeit des Fettgewebes finden wir immer wieder bestätigt; überall, wo resorbiert wird, finden wir die reichen Fettgewebsansammlungen und können durch Farbstoffeinspritzung das Fett als Resorptionsort bestätigen. Besonders deutlich ist diese Funktion in den Fettleisten des Netzes, der Appendices epiploicae, des Mesenteriums, in den Fettkörpern, die sich jedem costalen Ansatz des Zwerchfelles anlagern, und in denen wir massenhaft Lymphbahnen und auch größere Lymphgefäße finden. Wir finden das Fett als Resorptionsorgan überall um die Beckenorgane herumgelagert, wir finden es im retroperitonealen Gewebe in der Nierenkapsel, überall mit zahlreichen Resorptionsbildern. Im Brustraum finden wir es im Mediastinum und den Intercostalstreifen, während es auf der nichtresorbierenden Pleura visceralis fehlt. Es begegnet uns an den Resorptionsorten der Gelenke, wo es direkt in die Gelenkzotten eindringen kann. Wir finden es im subcutanen Gewebe, wo es mit seinem enormen Reichtum an Capillaren stark absticht gegenüber dem Corium und dem lockeren, blutarmen sonstigen mesenchymalen Gewebe. Wir verfolgen das Fettgewebe überall den größeren Gefäßbahnen entlang und finden es überall da, wo Lymphbahnen durch das Gewebe ziehen. Wir sehen sogar eigentümliche Beziehungen zwischen Fettgewebe und lymphatischem Gewebe derart, daß überall im Fettgewebe lymphatisches Gewebe entstehen kann. Vielleicht kommt auch dem mechanischen Aufbau des Fettgewebes eine besondere, die Resorption begünstigende Rolle zu, in dem Sinne, daß die große fettropfenhaltigen Zellen überall in ihren Kugelformen zwischen sich für

die Gefäße Spalträume freilassen, die auch bei Druck auf das Fettgewebe wohl in ihren Formen verschoben werden können, durch die Kugel- oder Eiform der Fettzellen aber immer offengehalten werden. So würden, mechanisch betrachtet, dem Fettgewebe ähnliche schwammartige Wirkungen zukommen, wie einem mit Erbsen oder Sandkörnern gefüllten Gefäß. Eine starke Resorptionsfähigkeit ist ja auch für das subcutane Fettgewebe von Infusionen und subcutanen Injektionen her bekannt.

Dieselbe hohe Fähigkeit zu resorbieren kennen wir von den intramuskulären Injektionen, sie ist bedingt durch den Reichtum der Muskulatur an Capillargefäßen, deren pericapilläre Räume sich in Farbstoffversuchen immer wieder sehr schön darstellen lassen.

Bei der direkten Abhängigkeit der Resorption kolloidaler Farbstoffe von der Reichhaltigkeit des Capillarnetzes erscheint es von vornherein zu erwarten, daß die Resorptionsmöglichkeiten in den blutreichen, drüsig gebauten Organen sehr groß sind; das ließ sich für Leber und Pankreas, aber auch für die Lunge, und in gewissem Umfang auch für die Milz bestätigen. Neu ist, daß dieses Netz pericapillärer Resorptionsräume bei Leber, Milz und Pankreas in direkter Verbindung mit der freien Bauchhöhle steht, aus der, wie die Experimente ergeben, ein sehr reicher Resorptionsstrom von der Oberfläche durch die Organe hindurch in die regionären Hilusdrüsen geht. Eine entsprechend offene Verbindung mit der Möglichkeit der Resorption aus der freien Bauchhöhle und Durchleitung des Resorptionsstromes durch das ganze Organ sahen wir am Verdauungstractus. Dagegen muß auffallen und für die Beurteilung der Verhältnisse von Wichtigkeit sein, daß das reiche Netz pericapillärer Räume, das wir in der Lunge finden, nicht von der Pleurahöhle aus gespeist werden kann.

Unerwartete Vorstellungen brachten die Versuche über die Ausscheidungsmöglichkeiten intraperitoneal einverleibter kolloidaler Lösungen. Es ergab sich einmal das Eindringen durch die Kapsel in die Leber, von dort wird der Farbstoff wohl zum Teil direkt in die Leberzellen aufgenommen, wie eine in manchen Fällen beobachtete feingranuläre Speicherung beweist. Von hier geht der Farbstoff mit der Galle in die Gallencapillaren. Wir finden ihn dann durch die Alkalescenz der Galle metachromatisch rot verändert in den Gallengängen und der Gallenblase wieder.

Wir sehen zweitens, daß der Farbstoff in den perivascularären Räumen die ganze Magen- und Darmwand durchdringen und in das Lumen des Magens oder Darmes direkt ausgeschieden werden kann, ohne vorher die Blutbahn passiert zu haben.

Wir sehen drittens, daß der Farbstoffstrom durch das Retroperitoneum und durch die Nierenkapsel die perivascularären Räume der Niere erreichen kann, und daß hier augenscheinlich ein ziemlich erhebliches Stromgefälle in Richtung auf die Glomeruli vorhanden ist, das sich ja aus der im Glomerulus stattfindenden Ausscheidung erklärt.

Wir sehen die perivascularären Bahnen um die Vasa afferentia und manchmal auch deferentia sowie die perivascularären Räume der Glomeruli stark mit konzentriertem Farbstoff gefüllt und beobachten, daß von hier die Farbe in starker Konzentration in die Glomeruluskapseln und Tubuli ausgeschieden wird, während die Farbstoffkonzentration im Blutserum nur gering ist. Wir müssen also auch für die Niere die Annahme machen, daß eine Ausscheidung *unabhängig vom Blutstrom* in die Glomeruli stattfinden kann. Das bedeutet für uns, daß wir unseren bisherigen Anschauungen über die glomeruläre Sekretion dahin ergänzen, daß immer die Möglichkeit besteht, daß ein Teil des im Glomerulus ausgeschiedenen Harnwassers unabhängig vom Blutstrom aus dem Saftstrom stammen kann. Das gibt interessante Ausblicke auf das Problem der Nierenfunktion in den verschiedenen Stadien der Nephritis, der Nephrosen und der Stauungsnieren.

Wir werden uns überhaupt die Frage nach der Funktion dieser pericapillären und perivascularären Saft Räume vorlegen müssen. Der Weg aus dem Gewebe in sie ist hier dargestellt, aber auch der Weg vom Blut in diese Räume und durch sie an die Gewebszellen muß angenommen werden; ohne derartige Ströme können wir uns die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Zelle nicht vorstellen. Es ist unwahrscheinlich, daß diese Ströme aus dem Gewebe in die Räume und aus der Blutbahn in sie gleichzeitig stattfinden, und es wäre daran zu denken, daß die funktionelle Bedeutung jenes eigenartigen, sich ständig abspielenden Wechsels zwischen Füllung und Absperrung einzelner Capillargebiete seinen tieferen Sinn darin hätte, daß zur Zeit der Capillarfüllung ein Flüssigkeitsstrom von den Capillaren in die Saft Räume, bei der durch Kollabieren der Capillaren bedingten *Entspannung* ein Resorptionsstrom aus dem Gewebe in die pericapillären Räume hinein erfolgte. Zweifellos gehört zur Resorption ein einigermaßen intakter Kreislauf; versagt er, so versagt auch die Resorption, das sah ich bei Versuchen an Feten mit schwerer Kreislaufinsuffizienz, bei denen eine Injektion der capillären Räume vom Peritoneum aus gar nicht oder doch nur andeutungsweise gelang. Auch postmortal lassen sich diese Räume nicht mehr füllen.

Bedeutung der Untersuchungen für die Pathologie.

Das Schwergewicht der bisher mitgeteilten Untersuchungen liegt absolut auf normal anatomischem und physiologischem Gebiet. Es fragt sich, wieweit die Ergebnisse uns neue Gesichtspunkte für die Pathologie eröffnen. Wir hatten schon kurz auf die Nierenpathologie hingewiesen. Weiterhin sei betont, daß diese perivascularären Räume augenscheinlich identisch sind mit den Orten, in denen wir das Hyalin und Amyloid so häufig in der Gefäßwand abgelagert finden, und daß es durchaus unseren Vorstellungen von der Entstehung dieser Ablagerungen durch Ausfällung entsprechen kann, wenn wir sie in diesen Räumen des Austausches zwischen Blutserum und Gewebssaft finden.

Für die Pathologie wesentlich erscheint mir auch die Kenntnis der Resorptionsorte und der Richtung der Resorptionsströme der serösen Höhlen, sie zeigt uns die Wege, in denen Bakterien, Tumorzellen und Toxine fortgeschwemmt werden und haftenbleiben können. Besonders wertvoll scheint mir die Kenntnis des Resorptionsstromes durch die Organe, denn sie läßt die Möglichkeit direkter Einschwemmung von Toxinen und damit direkter Zellschädigung der Organe durch vom Peritonealraum herkommende toxische Stoffe zu. Das Verhalten der Organe des Bauchraumes bei Peritonitis, Ileus, Pfortaderverschluß und Ascites, des Brustraumes und Herzbeutels bei entsprechenden Erkrankungen wird in ein neues Licht gerückt, ebenso die Frage der Durchwanderungsperitonitis. Wir könnten uns die Entstehung von Leber- und Pankreaserkrankungen auf diesem Resorptionswege vorstellen.

Im Rahmen dieser Erwägungen sei besonders auf das Verhalten der Resorptionsorgane bei chronischen Ergüssen der serösen Höhlen hingewiesen. Wir finden dabei ganz in der Regel eine Hypertrophie des Netzes und der Appendices epiploicae, die sich durch starke Gewichtszunahme und erhebliche Vergrößerung der Zotten bemerkbar macht. Die gleiche Hypertrophie der Resorptionsorgane finden wir besonders deutlich bei Ergüssen im Brustraum, bei denen man ganz in der Regel eine starke Hypertrophie der intercostalen Fettstreifen beobachten kann, so daß die sonst der Brustwand flach aufliegenden Organe sich jetzt abheben und vielfach Zottennatur annehmen. Histologisch zeigen sie besonders hohen Gefäßreichtum und eine oft sehr erhebliche Vermehrung des in sie eingelagerten lymphatischen Gewebes. Besonders schön kommen diese kompensatorischen Hypertrophien des Netzes im Tierversuch zur Geltung bei Hunden, denen ich ein Jahr hindurch alle 14 Tage eine Trypanblauinjektion in die Bauchhöhle machte und die ich einige Wochen nach der letzten Injektion tötete. Sie zeigten eine Hypertrophie des Netzes, in dem einmal das ganze Netz in seinem bindegewebigen Grundgerüst wesentlich grobfaseriger geworden war, bei dem aber vor allem die der Resorption dienenden Capillarbäumchen so hypertrophisch geworden waren, daß sie als lange Zotten sich vom Netz abhoben und über seine Oberfläche hervorragten.

Als besonders schönes Beispiel anpassender Hypertrophie der Resorptionsorgane möchte ich aber die Hypertrophie der Synovialiszotten ansehen, die wir in allen chronisch gereizten Gelenken in manchmal enormer Ausbildung finden. So wird auch die Frage der Zottenwucherung bei Arthritis deformans und allen chronischen, mit wechselnden Ergüssen einhergehenden Gelenkerkrankungen durch diese Untersuchungen in ein neues Licht gesetzt.

Auch unsere Vorstellungen über die Ernährung des Knochensystems erhalten durch sie ein besonderes Gesicht.

Von großem Interesse werden die Resorptionsverhältnisse am Zentralnervensystem sein. Dahingehende Versuche sind noch nicht abgeschlossen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Belgrad.)

Über die Wirkung der Fermente maligner Geschwülste auf elastisches Gewebe in vitro.

Von

Dimitrije M. Tichomirov.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. Januar 1934.)

Über die Rolle der Fermente der rein mesenchymatösen Gewebe ist auch im neueren Schrifttum wenig aufzufinden. Eingehende Behandlung erfuhren nur die autolytischen Fermente von Muskeln und Milz, sowie die Tryptase der Leukocyten. Die Lücke in einer so wichtigen Frage wird zu einem gewissen Grade erklärbar durch die besonderen physiologischen und morphologischen Eigenschaften des Mesenchymgewebes. Bei erwachsenen Organismen ist nämlich das schwach differenzierte Bindegewebe immer sehr zellarm (*Gaza* und *Brandi*¹); bekanntlich geht aber der Fermentgehalt in Geweben genau parallel mit dem Zellreichtum.

Das Studium der Auflösung bösartiger Geschwülste unter dem Einfluß ihrer Eigenfermente wurde erst in jüngster Zeit, und zwar zuerst nur an Carcinomen aufgenommen; die Autolyse des Sarkoms erst vor kurzem. *Neges, Falk* und *Sugiura* fanden die größte Wirksamkeit der autolytischen Fermente beim Carcinom bei p_H 7,0. *Gaza*² und *Brandi* hielten sich bei ihren Untersuchungen über Autolyse an das fibroplastische Sarkom als einfachste Sarkomart und als Typ einfachen mesenchymalen Gewebes. Sie beobachteten den Zerfall des Sarkomgewebes in vitro und benützten die bei der Verdauung erhaltene Stickstoffmenge als Maß für die Intensität des autolytischen Vorganges. *Sörensen* und *Michaelis*, weiterhin *Dernby, Hedín* und *Brodley* bewiesen die Abhängigkeit aller autolytischen Vorgänge von der Konzentration der H-Ionen. Die Autolyse des Sarkomgewebes zeigte dabei nach *Gaza* und *Brandi* 3 optimale Zonen: a) ein Optimum in der sauren Zone mit p_H 3,9; b) eines in der alkalischen bei p_H 8,6 und c) eines für alle Proteasen bei p_H 6,4.

Gelegentlich histologischer Untersuchungen im hiesigen Institut³ wies ich schon 1927 darauf hin, daß *am Ort der Entwicklung einer Krebs- und besonders einer Sarkomgeschwulst im lebenden Gewebe sich gerade an den elastischen Fasern wichtige Vorgänge abspielen*: immer nämlich fand sich am Ort der Neubildung das elastische Gewebe mehr oder weniger geschädigt. Schon die damaligen Beobachtungen waren durch Versuche in vitro mit Glycerinextrakten aus verschiedenartigen Krebs- und Sarkomgeweben an makroskopisch unveränderten elastischen Gewebe der Arterienwand vervollständigt worden. Dabei ergab sich, daß Glycerinextrakte

aus Sarkom in alkalischem Medium die elastischen Fasern der Arterienwand stark auflösten, während analoge Krebsextrakte diese Fähigkeit in geringerem Grade besaßen.

Daher versuchte ich in den letzten Jahren neben Glycerinextrakten auch wässrige (physiologische Kochsalzlösung) und alkoholische an weiteren Arten von Krebs- und Sarkomgeweben unter weiterer Ausarbeitung der Technik.

Von Operationen oder Obduktionen stammende, möglichst frische Geschwülste wurden in der Fleischmühle zerkleinert und in Glasflaschen mit Glycerin, 75%igem Alkohol bzw. physiologischer Kochsalzlösung digeriert. Von jeder dieser 3 Extraktionsflüssigkeiten war das Fünffache der angewandten Menge Gewebsbrei genommen und lackmusneutrale Reaktion hergestellt. Extraktion 3 Wochen lang im Eisschrank.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß nach *Michaelis* und *Sörensen* der autolytische Vorgang von der H-Ionenkonzentration abhängt, benützten wir als Puffer Gemische von primärem Kaliumphosphat und sekundärem Natriumphosphat und stellten nach *Sörensens* Tabelle 12 verschiedene Lösungen mit p_H 5,288—8,043 her. Mit diesen Puffergemischen wurden die Extrakte im Verhältnis 1:9 versetzt. In jedes der 12 mit je 100 cem der Mischung beschickten Flaschen kam ein gleich großes Stück makroskopisch unveränderter Arterie (*A. carotis*) und 5 cem Chloroform zwecks Fäulnisverhinderung. Bei jeder Serie von 24 Flaschen kamen regelmäßig Arterienstückchen ein und derselben Leiche zur Verwendung, deren Lebensalter zwischen 15 und 20 Jahren lag. Das Ganze wurde in den Brutschrank von 37° gestellt. Jeden zweiten Tag wurde ein Stückchen Arterie zur histologischen Prüfung des Zustands der elastischen Fasern (Färbung nach *Weigert*) entnommen. Der ganze Versuch dauerte 22 Tage. Auf diese Weise wurden 3 Extrakte von Sarkom und 4 Extrakte von Krebsgewebe untersucht. Kontrollehalber wurde bei jedem Versuch ein gleiches System von 12 Flaschen mit den Puffergemischen und Arterienstückchen jedoch ohne Geschwulstteile angesetzt und unter gleichen Bedingungen mitgeprüft.

Die p_H -Bestimmung geschah elektrometrisch im hiesigen Physiologischen Universitätsinstitut.

Beim Sarkomextrakt konnten schon vom 5. Tage an sichtliche Veränderungen der Arterienstückchen festgestellt werden: die elastischen

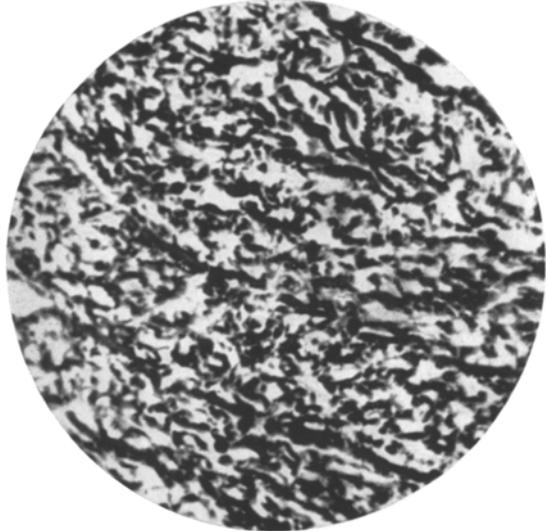


Abb. 1. Weitgehende Auflösung und stellenweise Segmentierung der elastischen Fasern in der Arterienwand nach 14tägiger Einwirkung von Sarkomextrakt in vitro (p_H 7,381). Reich. Obj. 7 a, Ok. 10. (Färbung nach *Weigert*.)

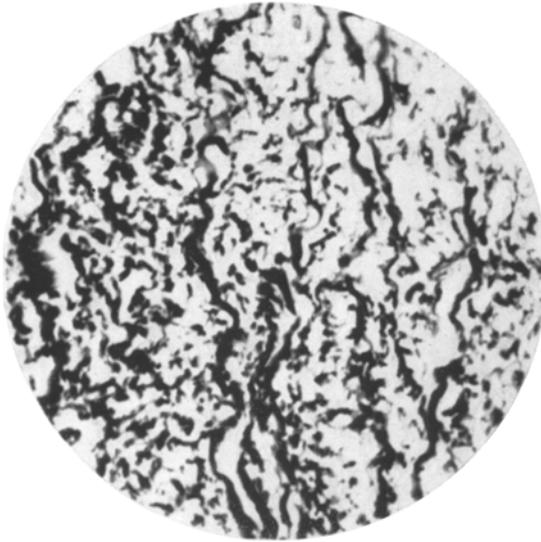


Abb. 2. Diffuse starke Auflösung und körniger Zerfall der elastischen Fasern der Arterienwand nach 22tägiger Einwirkung von Sarkomextrakt in vitro (pH 7,731). Reich. Obj. 7a, Obj. 10. (Färbung nach Weigert.)



Abb. 3. Teilweise schwache Auflösung und Zerfall der elastischen Fasern in der Arterienwand nach 22tägiger Einwirkung von Krebsgewebsextrakt in vitro (pH 7,381). Reich. Obj. 7a, Ok. 10. (Färbung nach Weigert.)

Fasern waren stellenweise aufgequollen, an anderen Stellen verdünnt oder körnig zerfallen und zeigten hier schlechtere Färbbarkeit. Diese Veränderungen wurden mit der Zahl der Versuchstage immer stärker und hatten etwa am 19. oder 20. Tage die ganze Arterienwand eingenommen. Die elastischen Fasern waren zunächst in immer kleinere Segmente zerteilt und dann fortschreitend dünner geworden; schließlich blieben nur noch feinste Fäden übrig, die am 20.—22. Tage ihre Färbbarkeit nach Weigert einbüßten und zum Teil auch ganz der Auflösung anheimfielen.

In den Reihen mit Krebsextrakten waren die histologischen Veränderungen an den elastischen Fasern viel schwächer ausgeprägt: die Mehrzahl der Fasern war sogar noch am Ende der Verdauungszeit teilweise erhalten und die Färbbarkeit nach Weigert war überall gut geblieben; nur stellenweise waren einzelne Fasern schwach segmentiert.

Die elastischen Fasern der Kontrollarterien hatten während der ganzen Versuchszeit ihre Form ohne jede Segmentierung beibehalten;

nur die Färbbarkeit nach Weigert war mehr oder weniger abgeschwächt.

Die 3 verschiedenen Extraktionsmittel waren zum Versuch gleich gut geeignet. Bei Betrachtung der Ergebnisse mit abgestuftem p_H während der Verdauungszeit ergibt sich:

1. Der Sarkomextrakt (Abb. 5) wirkt am schwächsten (++) bei p_H 6,468—6,643 und verstärkt sich etwas (+++) bei der Annäherung an die neutrale Reaktion. Von p_H 7,168 an verstärkt sich die Wirkung weiter bis p_H 7,381 und bleibt dann gleich bis 7,731 (+++). Darüber hinaus erfolgt wieder Abnahme. Die optimale Reaktion *in vitro* ist also für Sarkomextrakt bei p_H 7,381—7,731.

2. Die lytische Wirkung des Krebsgewebes (Abb. 5) ist am schwächsten bei p_H 6,468—6,979 (+); sie steigt schnell an, erreicht ihr Maximum

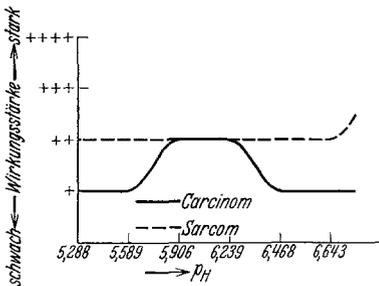


Abb. 4.

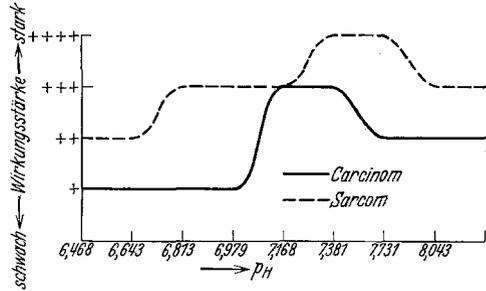


Abb. 5.

(+++) bei p_H 7,168—7,381 und fällt dann wieder ab. Für den Krebs-extrakt ist demgemäß die optimale Reaktion *in vitro* bei p_H 7,168—7,381.

3. Die lytische Wirksamkeit der Geschwulstextrakte auf elastische Fasern in stärker sauren Medien (p_H 5,288—6,643) ist ersichtlich aus Abb. 4.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen anderer Untersucher wurde hier über die Autolyse hinaus die Fermentwirkung auf ein getrenntes Organ (Arterienstückchen) übertragen. Dies war schon wegen des Reichtums der Arterienwand an elastischen Fasern technisch angezeigt. Eine tiefere Bedeutung gewinnt die Verwendung der Arterie als Verdauungsobjekt erst dadurch, daß ein auch nur stellenweiser Zerfall der Arterien- oder Capillarwände in der Umgebung der Geschwulst eine sinnfällige Erklärung für die Ursache der verschiedenen Ausbreitungswege abgibt. Die gegebene Versuchsanordnung zeigt nämlich deutlich die Verdauung der normalen Arterienwand, insbesondere ihres widerstandsfähigen elastischen Gerüsts. Das gefundene Optimum für die Tätigkeit der Geschwulstfermente fällt mit dem p_H des Blutes und der Gewebssäfte beinahe zusammen. Überträgt man das *in vitro* Gefundene auf die Verhältnisse im Organismus, so erklärt sich die relativ seltene

Ausbreitung des Krebses auf dem Blutwege durch seine nur schwache fermentative Arrosion der Arterienwand bzw. ihres elastischen Gerüsts. Die Tatsache, daß im Gegensatz dazu das Sarkom mit Vorliebe und fast ausschließlich auf dem Blutwege metastasiert, findet im Versuch ihre Begründung durch die stark ausgeprägte Zersetzungskraft des Sarkomextraktes auf die Arterienwand. Die vorliegenden Versuche mit den Geschwulstextrakten klären im einzelnen auf, was schon histologische Untersuchungen vom Jahre 1927 an den elastischen Fasern in der Umgebung der Geschwülste gezeigt haben.

Zusammenfassung.

1. Extrakte von Sarkomgewebe wirken stark verdauend auf elastische Fasern der Arterienwand in vitro. Glycerin-, Alkohol- und Wasserextrakte wirken gleich. Die Optima der Fermentwirkung liegen bei p_H 6,813—7,168 und 7,381—7,731.

2. Extrakte von Carcinomgewebe zeigen schwächere Verdauung der elastischen Fasern. Glycerin-, Alkohol- und Wasserextrakte zeigen keinen Unterschied der Wirksamkeit. Das Optimum ihrer Fermentwirkung liegt bei p_H 7,168—7,381.

3. Die ausgesprochene Neigung des Sarkoms zur Metastasierung auf dem Blutwege wird durch seine starke Verdauung der Arterienwand erklärt; die relativ seltene Ausbreitung auf dem Blutwege beim Krebs entspricht seiner geringeren fermentativen Zerstörungskraft auf die Arterienwand.

Schrifttum.

¹ *Gaza, W. u. B. Brandi*: Virchows Arch. **263**, H. 2. — ² *Gaza, W.*: Klin. Wschr. **1926**, Nr 24. — ³ *Tichomirov, D.*: Med. Pregl. (serb.-kroat.) **1929**. — ⁴ *Joannovic, G.*: Wien. med. Wschr. **1930**, Nr 2, 14.

(Aus der Klinischen [Vorstand: Prof. J. Gelmann] und Pathologisch-anatomischen [Vorstand: H. Freijfeld] Abteilung des Obuch-Instituts in Moskau.)

Klinik und Pathologie einiger Formen der Magen- und Lebertuberkulose.

Von

Privatdozent S. Genkin und J. Sosnowik.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 1. Dezember 1933.)

Es wird im folgenden ein Fall beschrieben, der durch gleichzeitiges Vorkommen seltener Formen von Magen- und Lebertuberkulose sowohl klinisch als auch anatomisch mitteilenswert erscheint.

22 Jahre alter Gießer wurde in die Klinik am 31. 1. 29 mit Klagen über allgemeine Schwäche, schlechte Eßlust, häufige Kopf-, Bauch-, Brustschmerzen und solche in den Schulterblättern aufgenommen; Trockenheit im Munde, Durstgefühl und trockenes Husten. Vater Alkoholiker. Als Kind Masern und Scharlach. Trinkt nicht und raucht nicht. Bis zum 18. Lebensjahre Landarbeiter und dann Gießer.

Im Jahre 1924 nach schwerer Tagesarbeit beim Heben eines Sackes von ungefähr 60 kg starke Schmerzen im ganzen Bauch; hat trotzdem noch 4 Stunden weiter gearbeitet. Hiernach Durchfall; am folgenden Tage blutiger Stuhl. Deswegen 2 Wochen lang im Ortskrankenhaus. Nach Entlassung dauernde Durchfall fast 3 Jahre lang (4—5mal Stuhl am Tage), manchmal auch mit Blut. Keine Schmerzen. Während dieser Zeit Fortsetzung der Arbeit als Gießer und auf dem Lande. Im Jahre 1927 Aufhören der Durchfälle und Wohlbefinden. Vom Jahre 1928 an periodisch Schüttelfröste. Während dieses Jahres 6—7mal je 7—8 Tage Krankenhausbehandlung mit Chinin. Danach Besserung. Während des Jahres 14 kg Gewichtsverlust. Seit 2 Monaten bettlägerig; die letzten 2 Wochen im Krankenhaus; von hier aus Überführung in unsere Klinik.

Aufnahmebefund. Gewicht 52,5 kg, Körperhöhe 157 cm; zarter Körperbau, Haut und Schleimhautdecken blaß, Haut graugelb, trocken, schuppig, Lippen rissig. Unterhautzellgewebe und Muskeln schlecht entwickelt. Hals-, Achsel- und Lendenlymphknoten bis bohngroß. Zunge trocken, belegt. Eßlust sehr schlecht, gesteigertes Durstgefühl. Häufiges Erbrechen, unabhängig vom Essen. Periodisch Durchfälle. Oft Magenknurren. Schmerzen im Bauch ohne bestimmte Lokalisation. Trotz wiederholter Versuche kein Magensaft erhältlich. Bauch gebläht, am stärksten im oberen Teil; größter Bauchumfang 74 cm. Über der ganzen Bauchgegend tympanitischer Schall. Fluktuation. Bei Betastung geringe Schmerzhaftigkeit im Oberbauch, jedoch unbeständig und nicht streng lokalisiert. Obere Lebergrenze in Höhe der 5. Rippe; untere einen Finger breit unter dem Rippenbogen; nicht klar tastbar, schmerzlos. Milz vergrößert, reicht 3 Finger breit unter den Rippenbogen, derb. Schleimhäute der Nase und des Rachens trocken, atrophisch. Untere Lungengrenze in der linken Scapularlinie 9. Rippe, in der linken Axillarlinie 7. Rippe. Verschieblichkeit der Lungenränder: 3 cm. In den Lungen stellenweise verschärftes Atmen; hinten links unten feuchte Rasselgeräusche. Röntgenbild o. B. Im Auswurf keine Tuberkelbacillen. Pirquet schwach positiv, Herz: rechte Grenze 0,5 cm rechts vom rechten Rande des Brustbeins, linke in der Mammillarlinie. Herztöne dumpf. Blutdruck 100/55.

Blutuntersuchung. 2. 2. 29. Hämoglobin (*Fleischl*) 45%, Erythrocyten 3280000, Leukoocyten 11100, Neutrophile: I. 1,5%, St. 15,5%, Segmentkernige 65%, Lymphocyten 11%, Monocyten 6%, Eosinophilen 0,5%, Myelocyten 0,5%. Toxische Neutrophile (nach *Freifeld*) ++++. Vitalkörnclung: 3—4 in jedem Gesichtsfeld. Basophile Körnelung: keine. 7. 2. Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit in 15 Min. 5, in 1 Stunde 30 Min. 75 und in 24 Stunden 142 mm. 13. 2. Blutzucker 0,125 mg. 7. 2. Bilirubin nach *Herzfeld* 12,5 mg-%; nach *Hymans van den Bergh* 1,1 mg-%. Direkte Reaktion schwach positiv (verlangsamt), Cholesterin 98 mg-%. Malariaplasmodien nicht gefunden; Wa.R., Sachs-Georgi und Kahn negativ. Harn bei der Aufnahme: Reaktion alkalisch, spezifisches Gewicht 1015, Eiweiß in Spuren, Urobilin schwach, Indican in Spuren. Bodensatz normal. Diurese: 8. 2. Getrunken 1400, Harn 750; 9. 2. Getrunken 1200, Harn 700; 10. 2. Getrunken 1200, Harn 600; 11. 2. Getrunken 1000, Harn 500. Wiederholt im Stuhl kein Blut, keine Tuberkelbacillen. Temperatur 1. 2. morgens 38,2, abends 38,5; 2. 2. morgens 38,2, abends 36,4; 3. 2. morgens 38,9, abends 37°.

Differentialdiagnostisch kamen chronische tuberkulöse Bauchfellentzündung, Morbus Banti, atrophische Lebercirrhose und Malaria in Betracht. Das Fehlen von Malariaplasmodien, die wirkungslose Chininbehandlung, die Krankheitszeichen seitens der Bauchhöhle und die ausgesprochene Kachexie schlossen Malaria aus. Das jugendliche Alter, der Meteorismus und die Temperatur sprachen gegen Lebercirrhose. Leukocytose, Schmerzhaftigkeit im Leibe und wenig vergrößerte Leber bei geringer Bauchfellwassersucht entsprachen nicht dem Bilde eines Morbus Banti.

Andererseits sprach vieles für eine chronische rezidivierende tuberkulöse Peritonitis: Geringer Meteorismus, in ihrer Stärke wechselnde unbestimmte Schmerzhaftigkeit in der Bauchhöhle, jugendliches Alter, häufige Durchfälle, periodisch auftretende hektische Temperaturen, Kachexie, Anämie, geringe Leukocytose, positive Diazoreaktion. Die Vergrößerung der Milz fand keine Erklärung; die glatte Oberfläche und Schmerzlosigkeit sprachen gegen eine selbständige Beteiligung der Milz am tuberkulösen Vorgang; allerdings wurde oft ein Milztumor bei fibrösen Formen der Darmtuberkulose gefunden (*Flechseder*).

Krankheitsverlauf. 3. 2. In der Nacht wiederholtes Erbrechen. Blähung der oberen Bauchgegend mit den Umrissen des erweiterten Magens. Bauch stark schmerzhaft. Verdacht auf Pylorusstenose. Magenspülung mit Sodälösung. In der Spülflüssigkeit Speisereste. Bedeutende Erleichterung, Bauch etwas weicher und weniger schmerzhaft. Behandlung: Sol. Chinini bimiriaci 50%, intramuskulär. Höhensonne auf die Bauchgegend (jeden 2. Tag je 5 Min.). 5. 2. *Durchleuchtung des Magens*: Magen sehr klein, hoch gelegen, unterer Pol 6 Finger breit über der Crista ilei, Umrisse überall glatt, Peristaltik normal, Bulbus öffnet sich schwer, füllt sich nicht vollständig, hinter dem Bulbus eine Unterbrechung; an der Grenze des absteigenden und des horizontalen Teiles Anhäufung des Bariums (ein Fleck mit nicht glatten Umrissen). Nach 2 Stunden ungefähr noch die Hälfte des Inhaltes im Magen. Scheinbare Verengung des Duodenums. 11. 2. Befinden schlecht, Durchfälle, Bauch gleichmäßig gebläht, schlechter Schlaf, Zunahme der allgemeinen Schwäche. 18. 2. wiederholt Gallebrechen, hauptsächlich morgens; Nasenbluten, Stuhl normal. *Blut.* Hämoglobin (*Fleischl*) 41%, Erythrocyten 2770000, Leukoocyten 8500, Neutrophile: I. 2%, St. 15%, Segmentkernige

68%, Lymphocyten 11%, Monocyten 4%, toxische Neutrophile +++ , Vitalkörnung 4—5 im Gesichtsfeld, Polychromatophilie fast in jedem Gesichtsfeld, Blutplättchen 113570. Aneosinophilie. 22. 2. Harn: Reaktion sauer, spezifisches Gewicht 1020, Eiweiß in Spuren, Urobilin deutlich, ebenso Indican, Diazoreaktion-Spuren. Bodensatz: Einzelne Leukocyten fast in jedem Gesichtsfeld, Zylindroide 3—4 im Präparat, vereinzelt hyaline Zylinder. 25. 2. Befinden unverändert. Bauch gleichmäßig gebläht, schmerzlos. Geringe Flüssigkeitsanhäufung. Puls beschleunigt, schwach gefüllt. Zunahme der allgemeinen Schwäche. 28. 2. Stuhl normal. Blähung in der oberen Bauchgegend, tympanitischer Schall, starke Schmerzhaftigkeit am ganzen Bauch. Häufiges Erbrechen (dunkelbraun, flüssig, sauer, Blut und Milchsäure. Freie HCl fehlt, Gesamtsäure 30. Reichlich Leukocyten, viel Schleim, Milchsäurebacillen, wenig Hefezellen.

Tod am 1. 3.

Aus dem Verlauf konnte geschlossen werden, daß die tuberkulöse Peritonitis mit einer Perigastritis und Periduodenitis einherging, und daß letztere zu Verengungserscheinungen geführt hat; die Hyperglykämie wies auf Beteiligung der Bauchspeicheldrüse hin. Auf Grund der früheren Durchfälle konnte auch eine Darmtuberkulose nicht ausgeschlossen werden.

Klinische Diagnose. 1. Peritonitis tbc., 2. Perigastritis und Periduodenitis tbc., 3. Tbc. pancreatitis, 4. Enterocolitis tbc., Anämie.

Sektion. (Freifeld) Zwerchfellstand rechts 3., links 4. Rippe. Rechte Lunge stellenweise verwachsen. Im unteren linken Lungenlappen hinten ein dichter, auf der Schnittfläche grauroter Herd (6 cm im Durchmesser). Kleiner käsiger Hiluslymphknoten. In der Bauchhöhle etwa 2 Liter trübe Flüssigkeit; das kleine Becken mit Eiter gefüllt. Dünndarmschlingen verklebt; hier weißliche Verdickung des Peritoneums. Schlingen leicht lösbar, hier eitriges Fibrin. Pylorusteil des Magens und des Zwölffingerdarms an die Leber herangezogen und verwachsen. Verwachsung der Gallenblase mit dem großen Netz. *Leber* vergrößert. Bis faustgroße Vorwölbungen auf der Oberfläche, die mit eitrigem Fibrin überzogen ist. *Schnittfläche fast vollkommen von Höhlen durchsetzt, die mit dichtem, grünlichem Eiter gefüllt sind und eine Wand besitzen.* Dazwischenliegendes Gewebe bräunlich mit weißlichen Knötchen (Abb. 1). *Milz* fast 4fach vergrößert. Kapsel verdickt mit eitrig-fibrinösen Belägen. Auf der Schnittfläche dunkelrote Herde verschiedener Form; hell-himbeerfarbige Pulpa in geringer Menge abstreichbar. *Magen* nicht vergrößert, mit dem linken Leberlappen verwachsen. 2 Finger breit weg vom Pylorus scharfe Einschnürung. Hier eine starke Vorwölbung der inneren Magenfläche in Form eines 3 cm breiten Walles; an dessen Grund findet sich zu beiden Seiten je eine für eine 2 mm dicke Sonde durchgängige Öffnung. Beide Öffnungen communicieren miteinander. Magenschleimhaut grau, gering gefaltet; viel dicker Schleim; 1½ cm unterhalb der Cardia eine Öffnung, durch die eine eingeführte Sonde in eine Bauchfellverwachsung gelangt. Daneben findet sich eine zweite Öffnung, die blind in der Magenwand endet. Zwei weitere Öffnungen in Nähe der großen Krümmung; die eine führt in eine Bauchfellschwiele, die andere endigt noch in der Magenwand. *Pankreas* von fibrösem, verkäste Knötchen enthaltendem Gewebe umgeben. Eine Arteria pancreatica thrombosiert. Dün- und Dickdarmschleimhaut blaß. Blinddarmschleimhaut schiefer-grau, verdickt. Dickdarmschleimhaut grau; nur an einer Stelle geringe Blutungen. Rectum o. B.

Mikroskopische Untersuchung. Magen. Magenwand an der Fistelstelle: Fibröse Wucherung der Serosa mit kleinzelliger und eitrigem Infiltration, die in die Magenwand eintretende Arterie völlig thrombosiert; ihre thrombosierten Äste liegen zu

beiden Seiten des Fistelganges. Auch in den Venen stellenweise kleine Thromben. Die Oberfläche des Fistelganges von Granulationsgewebe gebildet, gefäßarm, mit eitrigem und kleinzelliger, stellenweise leicht epithelartiger Infiltration. In einzelnen Follikeln der Schleimhaut ausgesprochen epitheloide Knötchen mit Riesenzellen. Schleimhautgrund um den Fistelgang eine Strecke weit eitrig infiltriert, die Oberfläche nur an den Rändern epithellos. *Pankreas*. Arterienthrombose: Wenig *Langhanssche* Inseln. Wucherung des Bindegewebes mit entzündlicher kleinzelliger

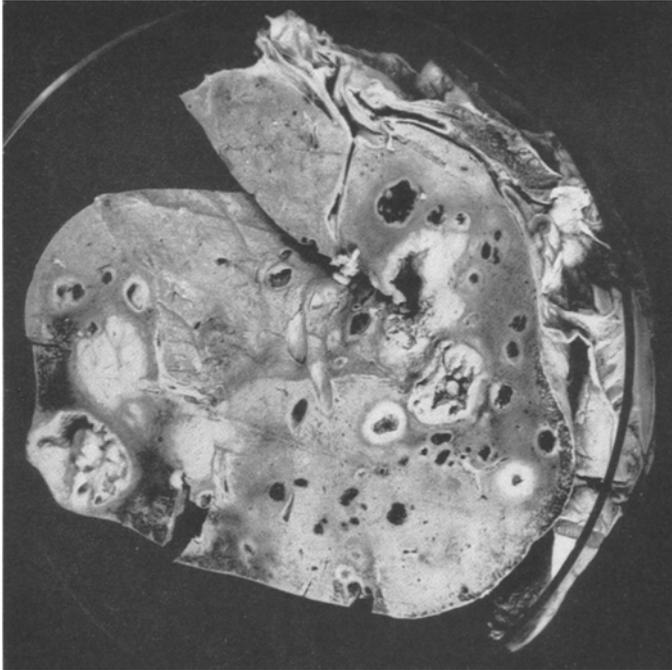


Abb. 1.

Infiltration. In dem dem Magen anliegenden Teil zeigt das Zwischengewebe große Konglomerattuberkel mit zentralem käsigem Zerfall, epitheloiden Knötchen am Rande, Riesenzellen und lymphoide Infiltration in der Umgebung. *Leber*. Das Lebergewebe überall mit Knötchen verschiedener Größe durchsetzt; zum Teil zentrale käsige Nekrose; am Rande der Knötchen epitheloide Wucherungen mit *Langhansschen* Riesenzellen; in ihrer Umgebung Lymphocyten. Andere Knötchen sind stark eitrig infiltriert und stellenweise käsig zerfallen. Kleinzellige Infiltration und kleine Eiterherde in der *Glissonschen* Kapsel. *Im Eiter der Leber Tuberkelbacillen*. Die Aussaat auf Nährböden negativ.

Milz. Hyperplasie der Pulpa. Blutungen und ungleiche Blutfüllung. Follikel o. B.

Anatomische Diagnose. Akute fibrinös-eitrige exsudative Peritonitis. Chronische tuberkulöse fibröse Peritonitis. Multiple tuberkulöse Magen fisteln. Multiple tuberkulöse Leberabscesse. Thrombose der A. pancreat. Hyperplasie der Milz. Konglomerattuberkel der Dura mater. Tuberkulose eines bronchialen Lymphknotens.

Analyse des Falles.

Größte Aufmerksamkeit verdienen die Magen fisteln und die multiplen Leberabscesse. Abgesehen von der Seltenheit dieser Formen an sich sind diese Veränderungen hinsichtlich der Verbreitungswege der Infektion von hohem Interesse. Das Vorhandensein der tuberkulös veränderten Drüse in der Lunge berechtigt zur Annahme, daß von ihr aus die Infektion hämatogen oder lymphogen in die Bauchhöhle vordrang und die tuberkulöse Peritonitis hervorrief. Ferner stellten wir die peritonitischen Verwachsungen und Narben zwischen Magen, Duodenum, Pankreas und Leberpforte infolge einer Perigastritis und Periduodenitis fest. Diese Vernarbungs- und Schrumpfungsvorgänge waren durch die damit einhergehenden Verengerungen der Gefäßlichtungen scheinbar die Ursache der Thrombosebildung in Arterien der Bauchspeicheldrüse und der Magenwand.

Histologisch sehen wir, daß gerade dort thrombosierte Gefäße zu finden sind, wo sich Fistelgänge gebildet haben. Gefäßthrombose in der Magengegend aber bewirkt ischämische Nekrose, die den Weg zur Verbreitung der Tuberkulose ebnete und zur Bildung tuberkulöser Fistelgänge führte. Der Verlauf spricht dafür, daß die Infektion aus der Bauchhöhle per continuitatem auf den Magen übergegangen ist. Ein ähnlicher Verbreitungsweg der tuberkulösen Infektion in den Magen wird mehr oder weniger beweisend von *K. Keller*, *Chiari* und *Rowsing* angegeben.

Hinsichtlich der multiplen tuberkulösen Fisteln, die aus der Bauchhöhle in den Magen führen, fanden wir in der uns zugänglichen Literatur nichts Ähnliches. Wenn auch diese Fisteln klinisch keine große Bedeutung hatten, da sie ja blind endeten, so ist dieser Befund in anderer Hinsicht nicht belanglos. Denn sie bestätigen nicht nur die Möglichkeit der Bildung von Fisteln überhaupt, sondern unter ungünstigen Bedingungen auch von tuberkulösen Geschwüren.

Die Übertragung der Infektion in die Leber konnte sowohl hämatogen als auch lymphogen stattgefunden haben. Die bedeutende Vergrößerung der Milz ist bei Fehlen einer sekundären Infektion auf die Eigenartigkeit und erhebliche Verbreitung des tuberkulösen Prozesses zurückzuführen. Bemerkenswert ist auch die Lokalisation der Infektion in der harten Hirnhaut.

Klinisch waren die bei der Sektion erhobenen Befunde im Magen und in der Leber nicht erkannt worden. Auch anderen Untersuchern war es ähnlich ergangen, die sich mit diesem Material beschäftigt haben. Rückblickend sei jedoch darauf hingewiesen, daß einige Symptome während des Lebens von gewisser Bedeutung für die Diagnose hätten sein können. Zu diesen rechnen wir: In bezug auf den Leberabsceß: Erstens den hohen Stand der oberen Lebergrenze, der dort von Bedeutung ist, wo die Abscesse an der konvexen Oberfläche der Leber liegen. Auch

muß hier erwähnt werden, daß die geringfügige Bauchwassersucht und Auftreibung des Leibes an und für sich den hohen Stand der Leber nicht erklären konnten. Die Schmerzhaftigkeit der Leber ist offenbar kein notwendiges Anzeichen tuberkulöser Leberabszesse; zweitens die intermittierende Temperatur, die lange Zeit fast ständig vorhanden war mit Schwankungen von 35,9—39,0, und durch die tuberkulöse Peritonitis allein nicht zu erklären ist; drittens schließlich das Vorhandensein der bedeutenden Milzvergrößerung.

Die anamnestischen Angaben können in Anbetracht der gefundenen Veränderungen folgendermaßen gedeutet werden: Die tuberkulöse Peritonitis bestand scheinbar seit langer Zeit (ungefähr seit 4 Jahren); nach *Cornet* hat $\frac{1}{4}$ der Fälle von tuberkulöser Peritonitis eine Dauer von 1—5 Jahren. Es ist anzunehmen, daß die in der Anamnese erwähnten langdauernden blutigen Durchfälle auf Stauung im Darm zurückzuführen sind. Scheinbar waren schon zu Beginn der blutigen Durchfälle die Verwachsungen an den oben beschriebenen Stellen der Bauchhöhle und im Gebiete der Leberpforte vorhanden. Diese Verwachsungen konnten die Ursache einer Verengung der Pfortader oder ihrer Ausgangsvenen und damit der Stauung in den Organen der Quellgebiete sein. Daher die Stauung im Darm, die zu den Durchfällen führte; daher die Milzstauung, die dann Ursache für die kleinen Blutungen und für die Milzvergrößerung war. Das traumatische Moment, dem Patient eine große Bedeutung zuschrieb, kann insofern eine Rolle gespielt haben, als bei den Verwachsungen und Stauungserscheinungen sowie der Spannung der Bauchdecken die Kraftanstrengung (Heben der Last) ein Zerreißen von kleinen Gefäßen mit nachfolgendem blutigen Durchfall hervorgerufen haben konnte und vielleicht den Prozeß infolge anatomischer Schädigung der primären Herde zum Aufflackern gebracht haben konnte.

Bedeutungsvoll ist auch die Tatsache, daß eine derartige Ausbreitung der Tuberkulose der Bauchhöhlenorgane sowohl in unserem Falle als auch in den ähnlichen beschriebenen Fällen bei fast vollkommener Unversehrtheit der Lungen stattfindet.

Schlußfolgerungen auf Grund unseres Falles und des Schrifttums.

1. Die tuberkulöse Infektion kann bei Bauchfellentzündungen durch Entstehung von Perigastritis und Perioduodenitis in die Wand der entsprechenden Organe per continuitatem eindringen.

2. Die Thrombenbildung in den perigastrischen (und periduodenalen) Verwachsungen (infolge Veränderungen und Zerrungen der Gefäßwände) befördert das Eindringen der Infektion auf diesem Wege.

3. Außer der beschriebenen Form der Magentuberkulose kann der extragastrale Prozeß zur Bildung seltener multipler tuberkulöser Magen fisteln führen.

4. Klinisch äußerten sich in unserem Falle die blind endenden Fisteln des Magens nicht; sie wurden durch die Symptome der Gastritis, Perigastritis und Periduodenitis verdeckt.

5. Tuberkulöse Leberabscesse können als seltene Erkrankungen die tuberkulöse Peritonitis verwickelter gestalten.

6. In der klinischen Symptomatologie der tuberkulösen Leberabscesse ist bei Abscessen an der oberen Leberfläche neben Schmerzhaftigkeit und Temperatur der hohe Stand der oberen Lebergrenze sowie die grau-gelbe Hautfärbung wichtig. Schmerzhaftigkeit des Organs kann fehlen.

Schrifttum.

Chiari: Wien. med. Wschr. 1878, Nr 24. — *v. Combier et S. Murard*: Presse méd. 1923, Nr 3/4. — *Flekseder, R.*: Wien. med. Wschr. 1927, Nr 19. — *Gerlach*: Z. Tbk. 38, H. 3. — Wien. med. Wschr. 1926, Nr 18 u. 19. — *Gruber*: *Lubarsch*' Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, 1. — *Keller, K.*: Beitr. klin. Chir. 1914. — *Konjetzky*: in *Lubarsch*' Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, 2. — *Kummel*: Dtsch. med. Wschr. 1918, Nr 3. — *Lotheisen*: Beitr. klin. Chir. 1912. — *Maximowitsch*: Zbl. Chir. 1927, Nr 36. — *Müller, Johannes*: Handbuch der Tuberkulose. — *Semaine méd.* 1902, Nr 19. — *Rev. de Chir.* 1905, Nr 5, 6, 7. — Beitr. klin. Tbk. 64, H. 3/4 (1926); 63, H. 3. 26. — *Severin*: Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 28. — *Spring, Karl*: Frankf. Z. Path. 32 (1925). — *Turpin, B.*: Progrès méd. 1926, Nr 37.

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Beiträge zur Kenntnis der Lunge als neurovascularen und neuromuskularen Organs nach Beobachtungen an der Lunge des lebenden Kaninchens.

Von

Ernst Reinhardt,

früherem Assistenten der Anstalt, jetzigem Assistenten des Pathologischen Instituts der Universität zu Berlin.

(Eingegangen am 7. Dezember 1933.)

A. Einleitung.

Die vorliegende Abhandlung führt nicht den Beweis der Innervation der Lungenstrombahn und der Muskulatur der Lunge, der bronchialen und der intraacinalen, sie sieht vielmehr diesen Beweis als vollständig erbracht an durch die experimentale Methode der Forschung. Von den älteren Darstellungen seien nur diejenigen von *Ricker* und *Hesse*¹ und von *Ricker*² angeführt, die zu diesem Ergebnis kommen, das auch die späteren zusammenfassenden Mitteilungen, z. B. die der Handbücher der Physiologie, vermitteln. Auf diesem Boden stehen sämtliche neueren und neuesten Veröffentlichungen, die sich mit der Lungenstrombahn und der Muskulatur insbesondere der Bronchen beschäftigen, mögen sie von Physiologen, Pharmakologen oder Klinikern stammen.

Hiermit ist die Grundlage angegeben, auf der sich die Erklärung der folgenden Beobachtungen ergeben wird, sowohl die der einzelnen Befunde, als die der Lunge als Organ gewidmete, dem Schlußabschnitt vorbehaltene.

Die Untersuchungen, deren Ergebnisse hier mitgeteilt und zu Schlüssen verwandt werden, sind mit der Methode der mikroskopischen Beobachtung im lebenden Tier angestellt worden. Sie sind in ihrem größeren, der Strombahn gewidmeten Teil eine Fortsetzung der Untersuchungen, die in der hiesigen Anstalt an der Strombahn anderer Organe mit der gleichen Methode vorgenommen worden sind, und reihen sich auch denjenigen der neuesten Zeit an, die, auf Beobachtungen namentlich mit der *Reinschen* Stromuhr³ gestützt, wichtige Ergebnisse über den kleinen Kreislauf gebracht, insbesondere bestätigt haben, daß dieser kein Anhängsel des großen Kreislaufs, sondern wie dieser vom Nervensystem abhängig ist. Indem die Methode das Mikroskop benutzt, führt

¹ *Ricker, G. u. W. Hesse*: Virchows Arch. **217**, 267 (1914). — ² *Ricker, G.*: Slg klin. Vortr. **1919**, Nr 763/767. — ³ *Rein, H.*: Erg. Physiol. **32**, 28 (1931).

sie über das enge Gebiet, das der anderen Methode zugänglich ist und im wesentlichen im Nachweis der Vermehrung oder Verminderung des die Lunge oder den Lungenlappen durchströmenden Blutes besteht, in verschiedenen Richtungen hinaus. Einmal dadurch, daß das Mikroskop, als Gegenständen von mikroskopischen Dimensionen gewidmet, das Verhalten der kleinsten Gefäße und Capillaren der Lunge ermittelt, ein Verhalten, das keineswegs in diesen „terminalen Gebieten“ der Lungenstrombahn stets gleichsinnig ist; zweitens, indem es den Ablauf der funktionalen Prüfung dieser zu beobachten gestattet: in beiden Fällen stellt es Einzelheiten fest, die von der summarischen Registrierung z. B. der Stromuhr nicht erfaßt werden. Das Mikroskop ist schließlich allein befähigt, das Strombahnverhalten in kleinsten Teilen eines Lappens, in Acini oder Gruppen von solchen zu ermitteln und so Vorgänge zu enthüllen, die in einer das Blutvolumen eines ganzen Lappens aufzeichnenden Kurve nicht erscheinen: wie sehr es der Pathologie hierauf ankommen muß, braucht kaum erwähnt zu werden, da sie es sehr häufig mit Prozessen in kleinsten Lappenteilen zu tun hat, auf die, kraft der weitgehenden, relativen Selbständigkeit der einzelnen terminalen Gebiete, sich Strombahnvorgänge beschränken, die anders wie mikroskopisch nicht feststellbar sind, Vorgänge, zu denen auch die Exsudation von Blutbestandteilen gehört. Es wird sich auch in dieser Mitteilung ergeben, daß die Vorzüge dieser Methode beträchtlich sind; als ein sehr wichtiger sei hier schon erwähnt, daß es mit ihrer Hilfe gelingt, dem Begriff der Vermehrung des Blutes, der Hyperämie, einen weit reicheren Inhalt zu geben, als ihn die Messung der Durchströmung einer Lunge oder eines Lappens vermittelt.

Ist somit für die Untersuchung des Kreislaufes die mikroskopische Untersuchung unentbehrlich, so ist sie es nicht minder für die Untersuchung der Lunge als eines sich erweiternden und verengernden Organs. Dies wird sich aus dem folgenden ergeben: es gelingt nur so, an kleinen und kleinsten Lungenteilen auf sie beschränkte Ausdehnungsänderungen festzustellen, die sich jedem anderen Nachweis entziehen.

B. Die Methode der mikroskopischen Beobachtung der Lungenvorgänge.

Untersuchungen im auffallenden Licht¹ haben uns gänzlich unbefriedigt gelassen.

Die Lunge des Frosches wurde in einer Reihe von Versuchen als für die gestellten Ziele ungeeignet erkannt und die des Kaninchens verwendet als eines Tieres, dessen Strombahnverhalten in anderen Organen an der hiesigen Anstalt gut bekannt ist; an der Lunge von Säugetieren gewonnene Kenntnisse sind allein geeignet, für die Physiologie und Pathologie des Menschen verwandt zu werden, auf den es uns allein ankommt.

¹ *Olkon, D. M. and Minas Joannides: Arch. int. Med. 45, 201 (1930).*

Das Verfahren *Halls*¹, bei dem die aus dem Brustkorb herausgehobene, unter Überdruck stehende Lunge im durchfallenden Licht mikroskopiert wird, ist deshalb unanwendbar, weil durch das Herausheben eine starke (peristatische) Hyperämie der Lungen bewirkt wird, dieselbe, die in der bei eröffnetem Thorax kontrahierten Lunge besteht.

Auch die Methode *Wearns*²: Beobachtung durch die freigelegte Pleura bei Durchleuchtung der Lunge der Katze mittels einer unter dem Zwerchfell liegenden Lampe hat einen Nachteil, den des starken Grades der Zerreißlichkeit der Pleura, die sehr sauber dargestellt werden muß, indessen, auch wenn dieses gelungen ist, die mikroskopische Untersuchung leicht beeinträchtigt. Die Pleura costalis des Kaninchens ist mindestens ebenso zerreißlich wie die der Katze. Für beide Tierarten kommt der weitere Nachteil des Verfahrens hinzu, daß das — kleine — Beobachtungsfeld nur nach einer vorbereitenden Operation gewechselt werden kann; schließlich: es können bei diesem Verfahren örtliche Reizungen nicht gesetzt werden, auf deren Wirkungen es sehr ankommt.

Bei dieser Sachlage blieb nur übrig, unter Benutzung des Durchleuchtungsverfahrens *Wearns*, das von dem sehr dünnen Zwerchfell des Kaninchens nicht im geringsten gestört wird, das Unterdruckverfahren anzuwenden und von der Vorderseite des Brustkorbes her mit größter Vorsicht die Intercostalweichteile im gewünschten Umfange zu beseitigen oder dazu Rippenstücke zu reseziieren, woran die Untersuchung im durchfallenden Licht angeschlossen wurde. Die Operation und die Beobachtung wurden in einem luftdicht abgeschlossenen, mit einer gut arbeitenden Luftpumpe verbundenen Zinkblechkasten vorgenommen, in dem Raum für das Versuchstier und zwei Beobachter (Verf. und Prof. *Ricker*) war; durch die Decke des Kastens führten die Leitung für die körperwarmer physiologische Kochsalzlösung und die Lichtleitung. Der Kopf des Kaninchens ragte aus dem Kasten unter zweckmäßiger Abdichtung des Halses heraus; es konnte außerhalb des Kastens der Vagosympathicus durchtrennt, konnten reizende Gase zugeführt und Injektionen in die Ohrvene vorgenommen werden. Als Narkoticum haben wir anfangs Urethan, später, und zwar fast ausschließlich Somnifen, dessen leichtere Narkosewirkung Vorzüge bringt, verwandt.

Als Stativ des Mikroskopes ist das größte Verschiebbarkeit ermöglichende XB (Zeiß) verwandt worden. Es wurde 75—100fache Vergrößerung (schwache Objektive, starke Okulare) benutzt. Als Lichtquelle diente teils eine sehr kleine Glühbirne mit geringer, das Beobachtungsfeld nicht nachweislich beeinflussender Wärmewirkung; in der Regel wurde das außen versilberte Röhrchen der Zeißschen Skleralampe benutzt, dessen nach oben gebogener Endteil die Leitung des in das Röhrchen eintretenden Lichtes durch (das Zwerchfell und) die Lunge ermöglicht. In einem sehr kleinen Teil der Versuche ist das Mikroskopieren unterblieben und mit Zeißschen Lupenbrillen (bei $3\frac{1}{2}$ facher Vergrößerung) beobachtet worden: das Verfahren ist von nicht zu unterschätzendem Werte, wenn es durch mikroskopische Untersuchungen ergänzt wird.

Die freigelegte Lungenoberfläche muß feucht bleiben; da hierfür die Anwesenheit zweier Versuchspersonen in dem aufs engste bemessenen Kasten sorgt, die zu Temperaturen von 25° und mehr und Sättigung der Luft mit Wasser führt, wurde von der Berieselung mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung nur selten Gebrauch gemacht; sie erübrigt sich im allgemeinen und kann nötigenfalls durch Bedecken des Brustkorbfensters mit einem von körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung getränkten Tupfer in Beobachtungspausen ersetzt werden.

¹ *Hall, Harry L.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, 2198 (1922/23).

² *Wearn, Joseph T., Barr and German*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 3250 (1926/27).

Das Verfahren erlaubt, eine genügend lange Zeit zu beobachten, ohne daß Änderungen des Ausgangszustandes eintreten; solche bleiben entweder ganz aus oder treten nur bei sehr großem Brustkorbfenster nach Rippenresektion in 10 bis 20 Min. und später auf. Deshalb wurde möglichst danach getrachtet, nur kleine Brustkorbfenster in Intercostalräumen anzulegen und die Versuchsreize an den Anfang zu setzen. Das Verfahren gestattet eine genügende Beurteilung der Weite der Alveolen und der Weite der Capillaren sowie der Geschwindigkeit ihres Blutes; dasselbe gilt für die kleinsten Venen, die wir *Venulae* nennen werden und die intracinal verlaufen, und die größeren Venen, die interacinal verlaufen und „kleine Venen“ heißen werden. Die (pulmonalen) Arterien sind nicht so häufig sichtbar, als daß sie hätten regelmäßig erwähnt werden können; es rührt das davon her, daß sie mit den der Beobachtung entzogenen Bronchiolen senkrecht und stark schräg auf die Pleura gerichtet sind, mithin sehr häufig mehr oder minder in der optischen Achse liegen. Es konnte indessen die bekannte Tatsache bestätigt werden, daß diejenigen Arteriensegmente, die als Arteriolen zu bezeichnen sind, äußerst kurz sind und sich unvermittelt in das reiche Geflecht der Capillaren der Alveolen auflösen. In nur einem Fall, in dem die Arterie abnorm, nämlich auf eine längere Strecke subpleural verlief, sind an ihr wichtige Beobachtungen gemacht worden, die später angeführt sind.

Unter Vernachlässigung zahlreicher Vorversuche werden im folgenden 50 Versuche verwandt werden, die nach der nötigen Einübung in das immerhin schwierige Verfahren angestellt worden sind. Das Verhalten der Strombahn und das der Alveolen sind zeitlich so aneinander geknüpft, daß sie gemeinsam dargestellt werden müssen; es handelt sich um Änderungen der Weite und des Inhaltes, Änderungen, die in bezug auf die Strombahn vielseitiger sind als die der Alveolen und daher für jene im folgenden den größeren Raum beanspruchen werden.

Aus dem Gesagten ergeben sich ohne weiteres klar die Grenzen der der Methode zugängigen Beobachtungen. Sie werden, was die Strombahn angeht, erweitert werden durch Schlüsse, deren Grundlage das Kreislaufverhalten in anderen, besser beobachtbaren Organen ist. In bezug auf die Strombahn, mehr noch die Alveolen und ihren Inhalt, Exsudat im weitesten Sinne des Wortes, sind Ergänzungen herbeigeführt worden durch die mikroanatomische Untersuchung, die in jedem Falle ausgiebig angeschlossen worden ist, insbesondere die der Versuchsfelder.

C. Beobachtungen und ihre Erklärung.

a) Physiologischer Teil.

Die im Unterdruckkasten freigelegte, atmende Lunge sieht blaßrosa und zugleich gelblich aus; der gelbe Ton beruht auf ihrem starken Gehalt an Elastinfasern. Man sieht mit dem unbewaffneten Auge und mit Benutzung der Lupe keine Strombahnen, selbstverständlich keine Capillaren, aber auch keine Gefäße, da die kleinsten Venen zu klein sind und die größeren Gefäße zu tief liegen. Man bemerkt keine Schwankungen des Blutgehaltes bei der Vergrößerung durch die Einatmung und bei der Verkleinerung durch die Ausatmung. Der seitliche und mediale Rand des rechten Mittel- und Unterlappens, von dessen besonderem Verhalten im folgenden viel die Rede sein wird, unterscheidet sich bei dieser Betrachtungsweise nicht von den übrigen Lungenteilen. Die Alveolen sind nirgends sichtbar. In allen Beziehungen ist das Aussehen der Lunge gleichmäßig; insbesondere weist die völlig gleichmäßige

Tönung auf eine in allen Teilen des Organs gleichmäßige Durchströmung mit Blut hin, das die schwache Rosafärbung verursacht.

Aus der geringen Stärke des Rots darf nicht auf geringen Blutgehalt geschlossen werden, da die farblose Luft abschwächend wirkt; dieser Einfluß muß zumal für schwache Kreislaufsänderungen stets in Rechnung gestellt werden; maßgebend sind nur die mikroskopischen Befunde an der Strombahn.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt ein wesentlich komplizierteres Verhalten. Sie enthüllt zunächst einen Unterschied in der Weite der Strombahn, der mit Unterschieden in der Weite der Alveolen, wie sie die vom Atemzentrum durch die von ihm rhythmisch innervierte Skelettmuskulatur des Brustkorbes hergestellte Atmungstätigkeit, wie sie die später zu berücksichtigende innervierte Lungenmuskulatur mit sich bringt, gesetzmäßig verbunden ist. Es ergibt sich, zunächst in allgemeinsten Fassung, daß die Capillaren bei der Einatmung enger sind als bei der Ausatmung, während deren sie weiter, aber nicht sehr weit oder erweitert sind. Die Geschwindigkeit der Strömung ist sowohl im engeren Einatmungs- als im weiteren Ausatmungszustande so, daß das Blut in den Capillaren leicht rötlich, in den Venen gelblich, stets aber homogen aussieht; die Enge ist also nicht so stark, daß die Erythrocyten in ihrer Bewegung gehemmt und dadurch auch nur schwach sichtbar werden. Die Capillaren sind gestreckt, geschlängelte Capillaren fehlen in der normalen Lunge.

Die nähere Beschäftigung mit dieser Beziehung zwischen Durchströmungs- und Weiteänderung der Lunge lehrt, daß die Einatmungsischämie und die Ausatmungshyperämie für die mikroskopische Beobachtung zeitlich mit den Weiteänderungen nicht streng zusammenfallen: die Einatmungsischämie setzt nämlich kurz vor dem Beginn der Erweiterung der Alveolen, der Einatmung, die Ausatmungshyperämie kurz vor dem Beginn der Verengerung der Alveolen, der Ausatmung, ein, im Augenblicke der kürzesten Atmungspause, auf die die Ausatmung folgt. Diese Weiteänderungen fallen stärker und schwächer aus, wenn sich im Laufe der Beobachtung die Atmungsbewegungen zeitweilig verstärken oder abschwächen; aber auch hierbei lassen sich Eigentümlichkeiten des Verhaltens der Strombahn feststellen, die mit den Graden der Weite der Lunge nicht zusammenfallen: in einer weiten großen Lunge ist die Weite der Strombahn in der Ausatmung kürzer und schwächer als in einer kleinen Lunge; in einer engen kleinen Lunge, deren Exkursionen schwach zu sein pflegen, ist die Enge während der Einatmung kürzer und schwächer als in einer großen weiten Lunge.

Selbst unter diesen in der Breite des Physiologischen gelegenen Schwankungen der atmenden Lunge gehen die Weiteänderungen der Strombahn und die der Lunge nicht Hand in Hand: sie sind also nicht von der Beanspruchung ihrer Elastizität allein abhängig. Diese

Beanspruchung der Strombahn wird nicht in Abrede gestellt, insbesondere nicht für gewisse starke Grade des Strombahnverhaltens, weder ihres muskelfaserhaltigen noch ihres muskelfaserfreien (capillaren) Teiles, sie ist aber nicht die einzige und nicht die entscheidende Ursache der Strombahnweiteänderungen.

Es folgen Beobachtungen, die dem Druck der Kammer in seinen Beziehungen zur Atmung gewidmet sind.

Ein negativer Druck von $2-2\frac{1}{2}$ ccm Wasser erhält in der Regel die Lunge des Kaninchens ruhig und gleichmäßig atmend in einer mittleren, als normal betrachteten Größe, die während der Einatmung ein wenig zu-, bei der Ausatmung ein wenig abnimmt, ohne daß die Lunge bei jener in das Thoraxfenster hinein- oder aus ihm hervortritt, oder bei dieser von der an den Bewegungen teilnehmenden Brustwand zurücksinkt. Zuweilen reicht jedoch ein Druck von $1\frac{1}{2}$ ccm Wasser aus und in anderen Fällen ist ein solcher von 4 ccm Wasser erforderlich, um die normale Form der Atmung zu unterhalten. In jedem Falle führen geringe Senkungen des Druckes Verengung, größere Erweiterung herbei, beide in schwachem Maße: diese Änderungen vollziehen sich aber nicht allmählich, nicht parallel mit der Änderung des Druckes, sondern sie treten plötzlich ein. Es ist weiter aufgefallen, daß sich eine beobachtete Lunge ohne erkennbaren Anlaß ebenfalls plötzlich verkleinern kann, worauf sie, von der Brustwand abgerückt, auf dieser nun gewonnenen Einstellung ihre in diesem Falle kleinen Exkursionen unabhängig von den Bewegungen jener ausführt. Endlich entstehen ebenfalls unabhängig von Druckänderungen in gleicher Weise Erweiterungen der Lunge und ihrer Alveolen, besonders bei psychischer Erregung des Tieres, die zum Hervortreten der Lunge aus dem Thorax führen können und, nachdem dieser Zustand einige Zeit bei geringen Atmungsexkursionen bestanden hat, von einer Verkleinerung auf die frühere Größe oder eine geringere gefolgt sind.

In allen diesen Änderungen der Größe der Lunge und ihrer mikroskopisch beobachtbaren Alveolen vollziehen sich die angegebenen mikroskopisch festzustellenden Änderungen der Weite der Strombahn, bei größeren Atmungsbewegungen stärker als bei kleineren.

Die Lunge folgt also unter diesen physiologischen Bedingungen der Vergrößerung und Verkleinerung des Brustraumes nicht rein als dehnbares und elastisches Organ mit diesen ihren elastischen Eigenschaften; denn ein genauer Parallelismus zwischen den Änderungen des Kammerdruckes und denen der Lungenweite besteht nicht. Das physikalische Verhalten der Lunge genügt also zum Verständnis der Weiteänderungen nicht, vielmehr muß hierzu die innervierte Muskulatur der Lunge herangezogen werden, und zwar als durch Nerveneinfluß der Verkürzung und der Verlängerung fähiges Gewebe, an der auch die innervierte Muskulatur der größeren Bronchen teilnimmt, wie Untersuchungen von *Macklin* u. a. ergeben haben ¹.

Für die Änderungen sowohl der Strombahn der Lunge als der Weite des Organs reicht somit die mechanische Erklärung nicht aus; beide Systeme müssen unter Berücksichtigung der zwischen ihnen bestehenden Beziehungen getrennt beurteilt werden. Es ist unsere Aufgabe, auf dieser Grundlage weitere, sie festigende Beweise zu bringen.

¹ *Macklin, Charles C.*: Arch. Surg. **19**, 1212 and 1244 (1929).

Unzweideutig dem Physiologischen gehört das Verhalten der medialen Randteile der Lappen an, das sich am deutlichsten am Ober- und Mittellappen und an der obersten Spitze des Unterlappens ausprägt, ist es doch auch bei jungen, im Wachstum begriffenen Tieren vorhanden.

Nach der mikroskopischen Beobachtung ist der Rand stets weit und blaß und erfährt bei Ein- und Ausatmung nur geringe Änderungen um diesen Zustand, geringere als die angegebenen der übrigen Lunge; ferner sind nicht alle Capillaren durchströmt, insbesondere ist bei der Einatmung ein wesentlicher Teil verschlossen. Darin unterscheidet sich der Rand grundsätzlich von den übrigen Lungenteilen: in diesen wurden niemals verschlossene Teile des Capillarnetzes beobachtet (es sei denn, daß sie experimental herbeigeführt worden waren), insbesondere nicht bei der physiologischen Einatmung. Das Capillarsystem der Lunge des Säugetieres ist also als vollständig durchströmt anzusehen, mit Ausnahme ihrer Randteile. Der Übergang zu dem Großteil des Organs erfolgt allmählich, auch in bezug auf die Weite der Alveolen. Diese quantitative Sonderstellung des Randes wird später weiter erörtert werden.

Beim Sterben der Tiere, gleichgültig, wodurch es zustandekommt, werden die Lungen durch die letzte starke Einatmung in den eben kurz für den Rand beschriebenen Zustand oder in den später zu beschreibenden maximalen Grad desselben versetzt; ihm folgt die letzte (verstärkte) Ausatmung, an der der geblähte Rand nur abgeschwächt teilnimmt und so im Tode gebläht bleibt (es gibt also keine terminale Blähung der Lunge). In der letzten Ausatmung ändert sich an der Enge oder dem Verschuß des Capillarsystems nichts. Die letzte Expiration geht also nicht wie alle im Leben vorausgegangenen mit Hyperämie einher. Hier sind kompliziertere Einflüsse wirksam, die das Heranziehen des Verhaltens insbesondere der Herztätigkeit im Sterben nötig machen würden und im Rahmen dieses Aufsatzes nicht erörtert werden können.

Das bisher Gesagte genügt als Grundlage für eine Charakterisierung der Lungenstrombahn; allerdings nur unter Vorwegnahme unten niedergelegter Beobachtungen, nach denen lokal angewandtes Adrenalin auf viele Minuten in maximalem Grade constrictorisch wirkt; hieraus wird auf eine volle Erregbarkeit der Constrictoren für alle die Zustände der Strombahn, die im bisherigen als physiologisch angeführt und erörtert worden sind, geschlossen.

Da nach den einleitenden Bemerkungen die Lungenstrombahn innerviert ist, also Constrictoren und Dilatatoren besitzt, die ihre Weitezustände bewirken, ist in der Verengerung (Ischämie) und in dem Verschuß (Anämie) eine Erregung der Constrictoren zu sehen. Der Ischämie ist somit eine Hyperämie der Lunge gegenüberzustellen, obwohl der Grad der Weite der beobachteten Teile der schnell durchströmten Strombahn gering ist; auf die Weite auch der Arterie ist aus der Schnelligkeit

der Capillarblutströmung zu schließen. Diese Hyperämie ist also eine fluxionale Hyperämie; von den Dilatatoren bewirkt ist sie eine solche, bei der die Constrictoren voll erregbar sind, so daß sich je nach dem Grad ihrer Erregung Ischämie oder Anämie ergibt. Auf der angegebenen Grundlage der Innervation, die berücksichtigt werden muß, ergibt sich also, daß bei der Inspiration Ischämie durch Constrictorenreizung, bei der Expiration Fluxion durch Dilatatorenreizung besteht.

Da immer Einatmungsischämie (verschiedenen Grades) mit Ausatmungsfluxion (verschiedenen Grades) abwechselt, muß das Vorkommen einer Dauerfluxion der Lunge in Abrede gestellt werden. Auf Grund der Beobachtungen, aus denen hervorgegangen ist, daß die Erweiterung und die Verengung der Lunge nicht mit der Ischämie und Hyperämie zusammenfallen, ist die Vorstellung abzulehnen, daß die Fluxion der Grundzustand ist, der durch die Erweiterung der Lunge lediglich mechanisch abgeschwächt wird.

Ischämie, die im Rande zu partialer Anämie gesteigert ist, und fluxionale Hyperämie sind somit die einzigen miteinander abwechselnden Formen des physiologischen Lungenstrombahnverhaltens, die beobachtet und soeben den Constrictoren und Dilatatoren als Erregern zugeschrieben wurden.

b) Pathologischer Teil.

α) Wirkungen chemischer Reize.

I. Wirkungen von Adrenalin.

1. Wirkungen intravenaal gegebenen Adrenalins.

Unmittelbar nach der Injektion von 0,5 ccm Adrenalin in Lösungen von 1:100000 bis 1:10000 in die Ohrvene tritt unabhängig vom Adrenaliningehalt der Lösung eine kurze, maximal 2—3 Min. in Ein- und Ausatmung gleichmäßig anhaltende Blässe des Organs auf, das nunmehr nur seine gelbliche Eigenfarbe aufweist. Zugleich stellt sich ein und bleibt während des abgeblaßten Zustandes bestehen eine leichte Erweiterung der Lunge, deren Bewegungen sich abgeschwächt vollziehen. Mikroskopisch werden die zu erwartenden Befunde erhoben: Anämie der Strombahn, mit Ausnahme der erweiterten Venen, in denen das Blut stillsteht, und Erweiterung aller Alveolen. Hieran schließt sich in den meisten Fällen in dem nun wieder stärker atmenden Organ unvermittelt eine Hyperämie an, die makroskopisch sichtbar, im allgemeinen 1—5 Min. besteht, zuweilen aber auch länger anhält: die Capillaren, zum Teil geschlängelt, und die Venen sind weiter als im Ausgangszustand (vor Einwirkung des Adrenalins), erweitert, das Blut in den Capillaren ist nicht homogen, sondern leicht körnig und dunkler als bei schneller Strömung. In den intraacinalen Venen ist der Wandstrom körnig, der Zentralstrom tiefdunkelrot, homogen. Diese zweite Wirkung der intravenalen Adrenalininjektion, Hyperämie mit Strömungsverlangsamung geringen Grades, besteht jedoch nicht andauernd wie die erste als Anämie bezeichnete, sondern wird kurz vor der Höhe jeder Einatmungsphase von einer leichten Verengung der Capillaren, nicht der Venulae, unterbrochen, die jedoch wesentlich geringer ist als an der Strombahn der im physiologischen Reizungszustand befindlichen Lunge, wobei die Atmungsbewegungen jedoch ebenso ausgiebig ausfallen wie dort (leichter Grad peristatischer Hyperämie).

Die Adrenalinwirkung ist also zweiphasisch mit einer ersten Phase der Anämie und einer zweiten Phase der peristatischen Hyperämie; diese zweite Phase der Adrenalinwirkung kann — wenn auch selten — ausbleiben.

Wiederholungen der Adrenalinapplikation nach vollständigem Ablauf der vorangegangenen Wirkung ergeben, daß die erste Phase der Erregung immer kürzer und schwächer ausfällt und schließlich völlig fehlt. Die zweite Phase ist in diesen Fällen stärker: schon makroskopisch ist eine sehr dunkle Venenzeichnung erkennbar, die in der ganzen Versuchsdauer bestehen bleibt. Mikroskopisch hat eine erkennbare Erweiterung der Alveolen nur am Anfang bestanden und ist bald zurückgegangen; an der Strombahn ist sofort eine starke Erweiterung der Capillaren und Venen beider Kaliber festzustellen, die bei Ein- und Ausatmung gleichmäßig bestehen bleibt. Die Strömung der dunkelroten Blutsäule ist stark verlangsamt, in den größten Venen grobkörnig, und während der Ein- und Ausatmung unterschiedlich: dort steht das Blut fast still, zeigt besonders am Anfang deutlichen Hin- und Rückfluß, hier fließt es verlangsamt, aber kontinuierlich in der früheren Richtung — herzwärts — fort (starker Grad peristatischer Hyperämie).

Die Adrenalinwirkung läuft nach einmaliger Einspritzung in das Blut im allgemeinen zweiphasisch ab: die erste Phase ist eine Anämie, Wirkung maximaler Reizung der Constrictoren, die zweite eine Hyperämie mit Strömungsverlangsamung in erweiterter capillarer Strombahn, eine peristatische Hyperämie leichten Grades. Wiederholung der Reizung hat ergeben, daß die erste Phase, bei einmaliger Reizung meist stärker als die zweite, zuweilen auch nur allein auftretend, zunehmend an Stärke und Dauer abnimmt und schließlich ausbleibt, die zweite dagegen mit jeder neuen Injektion stärker und länger auftritt, und zwar als peristatische Hyperämie starken Grades.

Diese peristatische Hyperämie, aus den Untersuchungen über den örtlichen Kreislauf vieler Körperteile bekannt¹, besteht darin, daß Arterienverengung (verschiedenen Grades) in den sich anschließenden mehr oder minder stark erweiterten Capillaren und Venen Verlangsamung der Blutströmung verschiedenen Grades — mechanisch — bewirkt; Steigerung jener Verengung zum Verschluß bewirkt Stase des Blutes in dem sich anschließenden, stärksten erweiterten Teil des terminalen Strombahngebietes, woher der Name für die geringeren Grade des Zustandes genommen ist. Die peristatische Hyperämie unterscheidet sich von der fluxionalen außer durch die Verlangsamung in den erweiterten Teilen der terminalen Strombahngebiete dadurch, daß auf diese je nach dem Grade der Hyperämie constrictorenerregende Reize herabgesetzt wirken oder unwirksam sind. So wirkt die inspiratorische Constrictorenreizung, die in der normalen Lunge Verengung der Capillaren und Venulae (nicht der Venen) für die ganze Zeit der Inspiration hervorruft, bei der in der zweiten Phase der Adrenalinwirkung bestehenden peristatischen Hyperämie nur abgeschwächt, und zwar auf die Venulae gar nicht, auf die Capillaren an Dauer und Stärke erheblich vermindert nach einmaliger Injektion, nach mehrmaliger Injektion, stärkerem Ausfall der zweiten Phase der Adrenalinwirkung, entstanden also durch Summation der Reizungswirkungen, so, daß in der Inspirationsphase die Erweiterung der Capillaren und Venen bestehen bleibt, deren Constrictoren also für diesen (leichten) Grad der Constrictorenreizung unerregbar sind. Daß dieser Reiz an den terminalen Gebieten aber wirksam wird dort, wo noch erregbare Constrictoren vorhanden sind, nämlich an den Arteriolen, ist aus dem Befunde des Stillstandes des Blutes in den erweiterten Capillaren und Venen im Inspirationsstadium zu erschließen, der nach den Erfahrungen an anderen Strombahngebieten nur durch vorübergehenden Verschluß der im peristatischen

¹ *Ricker, Gustav*: Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie). Berlin: Julius Springer 1924. — *Loeffler, L. u. M. Nordmann*: Virchows Arch. 257 (1925) u. a. a. Ö.

Zustand verengten und mit erregbaren Constrictoren versehenen Arterien bewirkt sein kann, wie es an anderer Stelle (S. 340) dieses Aufsatzes auch für die Lunge nachgewiesen werden wird.

Adrenalin, örtlich angewandt, wirkt auf diese erweiterte, verlangsamt durchströmte Capillarbahn nicht so, wie wir es später für die normale Strombahn mitteilen werden, nämlich mit einer ersten langen, allgemeinen Phase des Verschlusses, sondern diese bleibt je nach dem Grade der Hyperämie aus, oder sie tritt für einige Augenblicke nur fleckweise auf, zum Beweis dafür, daß der bereits aus der Verlangsamung des Capillarblutes zu erschießende Charakter der Hyperämie als peristatische Hyperämie besteht, als Herabsetzung und Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren, auf deren herabgesetzte Erregung die Erweiterung zurückzuführen ist, und durch die sich diese von der fluxionalen, die mit Beschleunigung einhergeht, unterscheidet. —

Dieses erste Beispiel chemischer Reizung zeigt die rein quantitative Seite der Wirkungen von Reizen. Vom Adrenalin in seinen sehr weit auseinanderliegenden Dosen ist nämlich an der *Regio pankreatica*¹ nachgewiesen, daß schwächste Fluxion, mittlere Anämie, stärkste die peristatische Hyperämie mit Ausgang in Stillstand und Stase bewirken; die gleichen Beziehungen zwischen Reizungsstärke und Wirkung auf die innervierte Strombahn sind für so viele verschiedene Reize qualitativ verschiedener Natur nachgewiesen worden, daß die Erfahrungen in dem Stufengesetz zusammengefaßt werden konnten, dessen wichtigster Inhalt soeben für die Adrenalinwirkungen als Beispiel angegeben wurde. Im folgenden werden die verschiedenen Grade der peristatischen Hyperämie, desjenigen Typus, dem die Exsudationen zugeordnet sind, im Vordergrund stehen.

Für die in der dem Physiologischen gewidmeten Einleitung erwähnten Durchströmungsbefunde ergeben sich aus dem Gesagten die expiratorische Hyperämie als schwächere, die inspiratorische Ischämie als stärkere Reizungswirkung. —

Die Wirkung größerer intravenaal gegebener Dosen von Adrenalin fällt in das Gebiet dessen, was man den „*Adrenalinshock*“ genannt hat, worunter man den sehr raschen oder nur raschen Eintritt des Todes versteht, der unter stärkster Erweiterung der hyperämischen Lunge eintritt und zwar unter Auftreten von starker Liquordiapedese in die Alveolen, die mit Erythrodiapedese in mehr oder weniger starkem Grade abwechseln kann. Dieser akuten Form steht eine zweite, die des protrahierten Shocks, zur Seite.

Die Dosen, die *Luisada*² in seinen Versuchen als geeignet gefunden hat, sind durchweg größer als die vorher angewandten und schwanken je nach dem Gewicht des Tieres zwischen 0,13 und 0,55 mg (für 1000 g Tier durchschnittlich 0,35 mg) einer 1%igen Lösung. Bei der Anwendung gleicher Dosen wie bei *Luisada* wurde hier ein verschiedener Ablauf der Wirkung des Adrenalinshocks gesehen und bestätigt, daß der verschiedene Ablauf von verschiedenen, später ausführlich zu würdigenden Faktoren abhängt. Eine Zuordnung der Verlaufsformen zu bestimmten Dosen besteht nicht.

Im folgenden sind also 2 Verlaufsformen unterschieden, die akute (I.), meist in Minuten zum Tode führende, die mit Ödem und Infarzierung meist der ganzen Lungen einhergeht, und die subakute (II.), die erst in Stunden zum Tode führt, ohne daß Exsudation auftritt.

I. Etwa 10–30 Sek. nach der langsam ausgeführten Injektion tritt ein inspiratorischer Atmungsstillstand mit maximaler Erweiterung der Lunge und der Alveolen auf; an der Strombahn ungefähr gleichzeitig Verschuß aller Capillaren und Verengung, in den Randpartien auch Verschuß der Venulae, eine Wirkung, die bis zu einer Minute anhalten und den Atmungsstillstand während der ersten flachen

¹ cf. *Ricker*: l. c. S. 75. — ² *Luisada, Aldo*: Arch. f. exper. Path. **132**, 296; **132**, 313 (1928).

Atemzüge überdauern kann. Unter zunehmender Unruhe, Niesen und Schreien des Tieres wird jetzt, nach 1—2 Min. die Atmung schneller, bleibt aber flach; es treten klonische Krämpfe auf. Unter Bestehenbleiben der Erweiterung der Lungen und der Alveolen ist gleichzeitig die Anämie einer peristatischen Hyperämie des vorher beschriebenen starken Grades gewichen: sie bleibt jedoch nicht bestehen, sondern schwächt sich, und zwar bald und plötzlich, entweder zu einem etwas geringeren Grad ab, in dem Flüssigkeit durch die Capillarwand in die Alveolen austritt, oder aber sie verstärkt sich bis zu Stillstand und Stase, wobei Erythrocyten durch die Capillarwand in die Alveolen eintreten, häufig in sehr großer Zahl, so daß sie die Alveolen völlig ausfüllen, infarzieren können. Im Falle der mit Liquordiapedese verbundenen Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie, des gleichen Grades, der hier auf einmalige Reizung in gleicher Stärke als die zweite Phase eintritt wie vorher auf mehrmalige Injektion schwächerer Lösungen, wurden die schon beschriebenen Beobachtungen in der Regel nicht an diesen Tieren, sondern an solchen gemacht, die mit einem „subakuten“ Verlauf längere Zeit am Leben blieben und diesen Befund nicht allgemein in der ganzen Lunge, sondern in einzelnen Teilen aufwiesen (s. unten): in jenem Falle, dem der Liquordiapedese, des Ödems, tritt nach einer geringen Abnahme der Erweiterung der Capillaren und Venen eine kontinuierliche, um ein geringes weniger verlangsamte Strömung des Blutes auf, was auf Nachlassen der vorgeschalteten Verengung der Arteriolen schließen läßt, und unmittelbar im Anschluß daran erfolgt eine Ausfüllung der Alveolen mit trüben, grauen Massen, die zum Teil stärker lichtbrechende Kügelchen (offenbar Luft) enthalten; dabei werden die Capillaren unsichtbar und die Venulae in ihrer Begrenzung unscharf, ein Beweis dafür, daß das sog. Lungenödem auch im Lungengewebe selbst — als echtes Ödem — vorhanden ist. In diesem Falle, dem der Infarzierung, tritt unter weiterer Zunahme der Verlangsamung der Strömung und maximaler Erweiterung der Capillaren und Venen auf das dreifache der normalen Weite allmählich auch in der Expiration der Stillstand des Blutes auf, nachdem kurz vorher Erythrocyten ziemlich schnell, meist in Gruppen durch die Capillarwand hindurchgetreten waren. Dem Stillstand konnte Stase des Blutes folgen, bei der der Inhalt der erweiterten Capillaren homogen wurde und eine rostbraunrote ¹ Farbe annahm.

Während dieses soeben ausführlich beschriebenen Zustandes tritt Schaum vor den Mund des Tieres, meist von rötlicher, manchmal auch von roter Farbe; die klonischen Krämpfe gehen in tonische über, die Atmung steht still und der Tod des Tieres tritt einige Minuten nach der Injektion ein, ohne daß sich der Befund in der Lunge irgendwie geändert hätte. Die örtlich angestellte Adrenalinreaktion mit einer Lösung 1:1000 wirkt hierbei so, daß in allen Teilen, in denen die Liquordiapedese statthat, ein kurzes inspiratorisches Ablassen auftritt, in den anderen Teilen, denen mit Erythrodiapedese, die Zahl der Stasecapillaren sich vermehrt. Der im Leben vorhanden gewesene Befund bleibt im Tode bestehen. Bei der Sektion sind die Lungen stark vergrößert, blutreich, auf die Schnittfläche entleert sich teils schaumige, teils luftfreie, teils klare, teils blutige Flüssigkeit; dazu treten in einzelnen Fällen dunkelrote infarzierte Bezirke. Mikroanatomisch: alle Alveolen weit und teils mit Ödemflüssigkeit, teils mit Erythrocyten oder mit beidem gefüllt. Die erythrocytenhaltigen Alveolen, deren Capillaren erweitert sind, liegen nahe den Septen, entfernt von den Bronchioli terminales, in den peripherischen Teilen der Lungenacini, häufig also auch subpleural; die Capillaren der mit Ödemflüssigkeit gefüllten Alveolen sind zum Teil blutleer (durch im Tode erfolgten Verschuß, wie beobachtet wurde).

II. Bei der subakuten Form setzt nach einer kürzeren und weniger ausgesprochenen oder sogar nur fleckweise auftretenden ersten Phase der Anämie und

¹ Durch Methämoglobinbildung?

bei kürzer anhaltendem Atemstillstand bald die zweite Phase mit einem starken Grade peristatischer Hyperämie ein, der im Gegensatz zur akuten Form in der ganzen Beobachtungszeit bestehen bleibt und von einer der anfänglichen Erweiterung folgenden leichten Verengung der Lunge begleitet ist. Lokal angewandtes Adrenalin verstärkt den bestehenden Zustand zu Stillstand oder Stase des Blutes in erweiterter Strombahn, die vorübergehen oder andauern. Die starken Erscheinungen der Erregung fehlen bei dieser Form; es kann sogar eine gewisse Herabsetzung der Erregbarkeit des Tieres gegenüber äußeren Reizen bestehen.

Auch bei dieser II. Form des (protrahierten) Adrenalinshocks kann der Tod eintreten, meist aber erst Stunden nach der Injektion des Adrenalins. Die anatomische Untersuchung ergibt in solchen Fällen, außer einer Hyperämie der Lunge bei geringer Verkleinerung der Alveolen und der Lunge, zuweilen Stasecapillaren, in den Alveolen selten vereinzelte Erythrocyten und Alveolarepithelien.

Der Befund dieser II. Form des Adrenalinshocks entspricht also im wesentlichen dem Befund, der nach mehrmaliger intravenäler Applikation schwächerer Lösungen gefunden wurde; auch im Ausfall der lokalen Adrenalinreaktion mit einer Lösung 1 : 1000, die eine Verstärkung des bestehenden Grades peristatischer Hyperämie, Stillstand und Stase hervorbringt.

Außer diesen beiden reinen Verlaufstypen gibt es eine Mischform, bei der Ödem und Infarzierung in erweiterten Lungenteilen abwechseln mit Hyperämie in leicht verkleinerten Lungenteilen; Umfang und Verteilung der so oder so veränderten Teile beider Lungen sind von Fall zu Fall verschieden. Die Allgemeinerscheinungen pflegen dabei weniger heftig zu sein als bei der akuten Form, der Tod tritt später ein, so daß an diesen Versuchstieren die bei der akuten Form im lebenden Tier mikroskopisch nur schwer zu gewinnenden Ergebnisse vervollständigt werden konnten.

Vor Besprechung der Ergebnisse muß angegeben werden, unter welchen Umständen die beiden Formen in reiner oder mehr oder weniger überwiegender Form auftreten. Alle Tiere, denen die Shock erzeugende Dosis Adrenalin ohne Narkose und ohne die vorherige Operation der Eröffnung des Brustkorbes und der Pleurahöhle gegeben wurde, zeigten die akute Form des Adrenalinshocks; ferner auch die Tiere, die nur eine schwache Somnifennarkose erhalten hatten. Es mußte also nach der Injektion so schnell wie möglich (es ist in etwa einer halben Minute möglich gewesen) der Brustkorb eröffnet werden, um die Beobachtung vorzunehmen. In allen anderen Fällen war die subakute Form überwiegend festzustellen, bei Injektion nach Eröffnung der Pleurahöhle oder in Urethannarkose, die wir neben der Somnifennarkose angewandt haben und die stärker als jene wirkt.

Diese auffällige Beobachtung bestätigt die Ergebnisse von *Luisada*¹, der Ausbleiben des Adrenalinlungenödems nach Gaben von Morphium und von anderen Narkotica gefunden hat, und die von *Wichels* und *Lauber*², die das gleiche Fehlen nach Eröffnen der Brusthöhle feststellen konnten. Schließlich wird nach Beobachtungen von *Glaß* u. a.³ an Tieren mit experimentalen Mittelhirnverletzungen ebenfalls die mit Lungenödem einhergehende Form des Adrenalinshocks vermißt.

¹ *Luisada, Aldo*: Arch. f. exper. Path. **132**, 296 und 313 (1928). — ² *Wichels, P. u. H. Lauber*: Z. klin. Med. **119**, 42 (1932). — ³ *Glaß, A.*: Arch. f. exper. Path. **132**, 325 (1928). *Sternberg, Hermann* u. *Maurice Tamari*: Arch. f. exper. Path. **132**, 342 (1928).

Wie bereits bemerkt, gleicht die II. subakute Form des Adrenalin-shocks völlig der Wirkung wiederholter Adrenalininjektionen schwächerer Konzentrationen. Die Summation der Reizung schwächerer Reize hat also die gleiche Wirkung wie einmalige stärkere Reizung. Diese Wirkung ist als die Normalform des Einflusses des Adrenalins auf die Strombahn der Lunge zu bezeichnen, einer Erregung, die peripherisch angreift, nämlich am örtlichen Nervensystem der Gefäße und Capillaren des Organs, so wie es allgemein als die zunächst in Betracht zu ziehende Wirkungsweise des Adrenalins angesehen wird. Erfahrungsgemäß kommt *diese* Wirkung — in allen Organen — auch in tiefer Narkose zustande, die jene „Endorgane“ des Strombahnnervensystems wenig oder gar nicht in ihrer Erregbarkeit herabsetzt. Als sich örtlich, durch direkte Reizung vollziehend, wird sie von reflektorischen Einflüssen, wie sie die breite Thoraxeröffnung, „Kollaps“ der Lunge u. a. mit sich bringen oder von Eingriffen in das Zentralnervensystem in ihrem Entstehen und Ablauf nicht gehemmt; sollte ein der hohen Dosis zuzuschreibender zentraler Einfluß im Spiele sein, so kann er als in Hemmung leichten Grades, sei sie reflektorisch oder areflektorisch-zentral bedingt, vorgestellt werden. Hierauf scheint die Herabsetzung der allgemeinen Erregbarkeit der Tiere hinzuweisen.

Demgegenüber dürfte es sich in der durch Einschaltung desjenigen Grades der peristatischen Hyperämie, dem Liquordiapese zugeordnet ist, komplizierten Verlaufsform nicht um einen rein oder ganz vorwiegend örtlichen Angriff des Adrenalins handeln. Eine zentrale Wirkung des Adrenalins heranzuziehen als der hohen Shockdosis neben der örtlichen Wirkung zukommend kann mit der Begründung geschehen, daß wacher und nur schwach narkotisierter Zustand es sind, die den komplizierten Verlauf ermöglichen, ein Zustand also, dem sowohl reflektorische als areflektorisch-zentrale Erregung des Strombahnnervensystems zugeschrieben werden darf. Die Tatsache, daß Krämpfe auftreten, ist als nur mit Beteiligung des Zentralnervensystems irgendwie vereinbar geeignet, diese Annahme zu stützen.

Noch zwei weitere Schlüsse lassen sich den Beobachtungen entnehmen. Die Wirkungen des Adrenalins brauchen nämlich nicht gleichmäßig zu sein, sondern können in Teilen der Lunge verschieden stark ausfallen, Teilen, die aus Acinusgruppen verschiedener Größe bestehen. Obwohl also das Adrenalin, wie bestimmt anzunehmen, gleichzeitig und gleichmäßig alle Teile der Lunge erreicht, kann es auf ihre Teile verschieden stark einwirken. Diese Erscheinung, die viele Seitenstücke in der Physiologie und Pathologie des Kreislaufs hat, scheint nicht anders verständlich wie mit der Annahme, daß beim Eintreffen der Reize verschiedene — physiologische — Grade der Erregbarkeit des Strombahnnervensystems aus zentraler oder peripherischer Ursache bestehen; vielleicht auch Grade der Erregung, auf welche freilich das, wie früher

betont, makro- und mikroskopisch gleichmäßige Aussehen der normalen Lungenstrombahn keinen Rückschluß erlaubt. Dieses selbständige Reagieren von Strombahnprovinzen der Lunge wird im folgenden des öfteren festgestellt und des näheren erörtert werden.

Wesentlich auffälliger als für die normale Lunge ist das Auseinanderfallen der Weiteänderungen der Lunge und ihrer Strombahn für die Lunge, die unter Adrenalinwirkung steht, und zwar gilt dieses für alle Grade der Wirkung dieses Mittels. Die beiden Phasen des Kreislaufverhaltens entsprechen nicht den Phasen des Atmungsverhaltens; so ist die stärkste Erweiterung der Lunge im Anfangsstadium der starken Adrenalinwirkung nicht etwa mit gleichlanger Anämie verbunden, sondern jene reicht in die Phase der Hyperämie hinein, während unregelmäßige Atmung einen Einfluß auf diese nicht auszuüben vermag, auch nicht die letzte Inspiration des Lebens, die die Lunge maximal erweitert, ohne ihre Hyperämie in Anämie zu verwandeln. Atmungs- und Kreislaufverhalten sind also weitgehend unabhängig voneinander, beide werden gleichzeitig im ganzen Organ und seinen Teilen getrennt von einem vorgeordneten System aus erregt, als welches nur das gesamte Nervensystem der glattfasrigen Muskulatur der Lunge und das ihrer Strombahn in Betracht kommen.

Da den physiologischen Weiteschwankungen, soweit sie von der Lungenmuskulatur abhängig sind, neurogene Kontraktion und Dilatation zugrunde gelegt wurden, liegt es nahe, für die akute Form des Shocks von einer nervalen Parese der Lungenmuskulatur zu sprechen, der die starke Kontraktion derselben in der zweiten protrahierten Form gegenübersteht.

2. Wirkungen des örtlich angewandten Adrenalins.

Es wurden (stets frisch hergestellte) Lösungen 1 : 1000 bis 1 : 10000 angewandt, die, mit physiologischer Kochsalzlösung angefertigt, nicht völlig auf dem Beobachtungsfeld stehen bleiben, sondern zum Teil in die Pleurahöhle abfließen; hierdurch wird der Ablauf der örtlichen Wirkung nicht beeinflusst. Daneben wurden auch Adrenalin-Gelatinelösungen gebraucht, die vermöge ihrer Viscosität auf dem Beobachtungsfeld stehen bleiben; sie wirken ebenso, wie die rein wässrigen Lösungen, deren Anwendung etwa 2 Min. betragen hat.

Auch bei lokaler Anwendung verläuft die Adrenalinreaktion auf die Strombahn in der normalen Lunge zweiphasisch und zwar in demselben Sinne wie bei der intravenalen Anwendung, nämlich mit einer ersten Phase, der schwächeren Kreislaufänderung: Anämie, und einer zweiten Phase, der stärkeren: peristatistischer Hyperämie; dies ist leicht makroskopisch wahrzunehmen, und mit den angegebenen Methoden mikroskopisch zu bestätigen. Der Unterschied gegenüber der Einwirkung vom Blut aus besteht lediglich darin, daß die erste Phase länger anhält, zwischen 5 und 27 Min., ein rein quantitativer Unterschied also, der in sehr großen zeitlichen Schwankungen auftritt; und daß die zweite Phase, die der peristatistischen Hyperämie, eine ebenfalls stark wechselnde Dauer besitzt, die durchschnittlich größer ist als bei intravenaler Anwendung, bei etwa gleicher Stärke. Ebenso wie bei der Wirkung vom Blut aus kann die zweite Phase bei Wirkung vom Gewebe aus ausbleiben, und zwar ist dies anscheinend häufiger der Fall. Weder zu den zeitlichen

Schwankungen noch zu diesem Ausbleiben kann eine Erklärung gegeben werden; es ist nur der Schluß erlaubt und geboten, daß die zweite Phase von der ersten nicht abhängig ist. Auch in anderen Organen kann die zweite Phase auf intravenale, häufiger auf örtliche Anwendung des Adrenalins — bei ebenfalls großen Schwankungen der Dauer — ausbleiben, nur in dem Sinne zu erklären, daß die den beiden Phasen zugrunde liegende nervale Reizung wie über die Dauer der Phasen so über ihr Entstehen irgendwie entscheidet.

Eine örtliche Erweiterung der Alveolen in dem mit Adrenalin benetzten Gebiete wurde nicht deutlich festgestellt. Eine allgemeine Beeinflussung der Atmung kommt durch die örtliche Anwendung nicht zustande, ebenso fehlt das Auftreten des Ödems durch Liquoradiapedese und der Erythrodiapedese in der starken Form, wie es bei intravenaler Anwendung der hohen, die I. (akute) Form des Shocks erzeugenden Dosis zu beobachten ist: ein weiterer triftiger Grund, an der zentralen Wirkung des Adrenalins zur Erklärung des Adrenalin-Lungenödems beim akuten Verlauf des Adrenalinshocks festzuhalten.

II. Wirkung der Einatmung von reizenden Dämpfen.

Als Dämpfe, die — mittels eines vor die Nase gehaltenen Tupfers — kurz eingeatmet wurden, sind bei in leichter Urethan- oder Somnifennarkose befindlichen Tieren verwandt worden: Chloroform, Äther und Ammoniak; die Wirkungen haben unter geringen quantitativen Eigentümlichkeiten übereingestimmt.

Als erstes tritt sofort eine maximale Erweiterung der Lunge ein, die einige Augenblicke in diesem Zustand unbewegt verharret. Hierauf folgen vertiefte Atmungsbewegungen, bei sehr kurzem Vorhalten des reizenden Stoffes nur wenige; hierbei fällt die starke expiratorische Verkleinerung der Lunge auf. Daran schließt sich — zuweilen auch unter Vermittlung schwacher, kurzer Atembewegungen — deren normale Form an.

Die Strombahn ist während jener maximalen Erweiterung makro- und mikroskopisch anämisch; sehr bemerkenswerterweise überdauert die Anämie die Erweiterung und kann auch nach kürzester Applikation des Reizes 1 Min. fortbestehen, in die Zeit der Atembewegungen hinein. Es schließt sich die zweite Phase an, die der peristatischen Hyperämie, während deren das respiratorische Abblassen verkürzt und weniger stark ist. Der Grad der Hyperämie ist verschieden stark, nie sehr stark. Die Dauer entspricht ungefähr der der veränderten Atmung.

Wird die Inhalationsreizung nach Ablauf ihrer Wirkung wiederholt, so fällt diese für die Atmung und die erste Phase des Kreislaufverhaltens kürzer aus, oft schon bei der zweiten, regelmäßig bei der dritten Wiederholung; die erste Phase der Strombahnwirkung kann sogar ganz wegfallen. Dagegen wird die zweite Phase, die der peristatischen Hyperämie, mit jeder Wiederholung stärker und länger; sie tritt nicht mehr in einem leichten Grad auf, sondern in einem starken, beginnend sogar häufig mit Stillstand des Blutes in erweiterter Strombahn im Anschluß an die erste Phase, besonders im Inspirationszustande.

Läßt man das Mittel längere Zeit einatmen, so bleibt nach der ersten Phase der Anämie die zweite Phase der peristatischen Hyperämie in starkem Grade gleichmäßig bestehen, und überdauert die Zeit der Inhalationswirkung, unbeeinflußt von den Atmungsbewegungen.

Aus diesen Angaben geht abermals hervor, daß die Atmungsänderungen und die Änderungen der Durchströmung voneinander unabhängig sind; ferner, daß auch auf diese Art der Reizung die Strombahnänderung in derselben zweiphasischen Form abläuft, die bereits vorher beobachtet wurde, und daß auch hier durch Additionswirkung die erste Phase unterdrückt wird. Qualitativ denkbar verschiedenen Stoffen kommt also

dieselbe Wirkungsform zu, mit leichten als quantitativ aufzufassenden Eigentümlichkeiten.

Die Wirkung dieser Inhalationsreize auf die Strombahn und Muskulatur der Lunge kommt zunächst reflektorisch von den Schleimhäuten der Luftwege, mit der Schleimhaut der Nase beginnend, zustande; dazu ist eine direkte (areflektorische) Wirkung auf das doppelte Nervensystem in Betracht zu ziehen. Diese beobachteten Wirkungen auf die beiden innervierten Systeme haben sich in dieser Versuchsgruppe allgemein und gleichmäßig vollzogen. Die zwar starken aber kurzen initialen Weiteänderungen der Lunge geben keinen Anlaß von mehr zu sprechen als von Steigerungen des physiologischen in Kontraktion und Dilatation bestehenden Verhaltens.

β) *Wirkungen mechanischer Reize.*

I. **Wirkung mechanischer Reize auf die normale Lunge.**

Die mechanischen Reize sind in vierfacher, ansteigender Stärke vorgenommen worden: durch Berühren ohne Drücken mit einem biegsamen Kanüledraht, durch Berühren mit einer Nadel, durch Berühren auf der Unterlage der vom Zwerchfell bedeckten Lichtbirne, durch Quetschen des Lungenrandes mit der anatomischen Pinzette. In der Regel hat die mechanische Beeinflussung durch den Draht oder die Nadel in einem feinen Strich bestanden, seltener in einem „Punkt“; Unterschiede in der Wirkung, die nicht auf diese formalen Eigentümlichkeiten hätten zurückgeführt werden müssen, haben sich nicht ergeben.

Als Folge der Reizung in allen 4 Stärken treten stets im Bereich der mechanischen Beeinflussung Kreislaufs- und Formänderungen der Lunge auf. Für die Formänderungen hat sich zunächst ergeben, daß die mechanische Reizung je nach der Form der Berührung eine Delle oder Furche setzt, deren Tiefe, soweit wir erfahren haben, nicht abgestuft werden kann: sie fällt bei leisester Berührung ohne jeden Druck ebenso tief aus wie bei stärkerer Berührung, und zwar etwa $\frac{1}{2}$ mm tief. Delle und Furche sind breiter als es der Berührungsstelle entspricht; sie sind auch tiefer, als daß sie durch leiseste Berührung fast ohne Druck erzeugt werden könnten; zudem treten sie nach bloßer Berührung auf. Die Dellen sind zuweilen von einem schon mit unbewaffnetem Auge sichtbaren Rand erweiterter Alveolen umgeben. Mikroskopisch sind bei der Betrachtung im *auffallenden* Licht die an die (unsichtbare) Pleura anstoßenden Alveolen ebenso groß wie die in der nicht veränderten Umgebung gelegenen oder nur wenig kleiner; sie sind in dieser Größe auch im durchfallenden Licht erkennbar an den Konturen der Alveolen. Es muß also auf eine Verkleinerung der Alveolen in den tieferen Schichten geschlossen werden, was mikroanatomisch bestätigt werden kann: die Untersuchung der vertieften Stelle nach Härtung in Formalin, in dem sie erhalten bleibt, zeigt direkt unter der Pleura mittelweite Alveolen, während die weiter in der Tiefe gelegenen allmählich an Größe abnehmen, bis sie schließlich in der Umgebung des nächstgelegenen subpleuralen Bronchiolus terminalis ebenso wie dieser verschlossen sind.

Als erste unmittelbar eintretende Wirkung auf den Kreislauf, und zwar nur der schwächeren mechanischen Reizungen, ist eine kürzeste, schwache Blässe zu beobachten, nicht mechanisch, mit Verdrängung des Blutes erklärbar, da die Blässe, beruhte sie hierauf, auch bei etwas stärkerer Berührung hätte auftreten müssen, vielmehr auf eine schwache erste Phase der Constrictorenreizung zurückzuführen; im peripherischen Teil der Furche deutlicher, früher und länger zu beobachten als im zentralen Teil der gereizten Stelle und sich nach innen zu ausbreitend und vom

Zentrum her verschwindend, kann sie nicht anders aufgefaßt werden. Diese erste Phase spielt sich in kürzester Zeit, in einigen Sekunden, ab.

Danach entsteht in der Tiefe der Furche, d. h. also in dem Streifen, den der biegsame Draht berührt, gestreift hatte, eine dunkle Rötung, die sich, kaum festgestellt, sehr rasch bis zum Rand der Furche ausbreitet; sie erhält dann einen außerhalb derselben gelegenen Hof von hellerer, gelblich-rötlicher Farbe, der zu seiner Ausbildung mehrere Minuten bedarf. Demgemäß ist zwischen der stärkeren *Herd*- und der schwächeren *Hofröte* zu unterscheiden; jene entsendet in den nächsten Minuten kurze schmale Ausläufer in den Hof, die ebenfalls dunkelrot gefärbt sind; dieser erhält gleichfalls Ausläufer in die unverändert gewesene Umgebung, schwächer rosa gefärbt als der geschlossene Teil des Hofes, aber mit stärkerem Blutgehalt als das normal gebliebene und bleibende, rosagelblich gefärbte Lungengewebe der Umgebung. Daneben entstanden außerhalb des Hofes rote Fleckchen, als dem Hof im weiteren Sinne des Wortes zugehörig¹.

Mikroskopisch im lebenden Tier ist die Strombahn in der Furche ein ungünstiges Objekt: man sieht über den in der Tiefe verkleinerten Alveolen infolge der mit dieser einhergehenden starken Annäherung der beträchtlich erweiterten, dazu geschlängelten Capillaren aneinander keine Einzelheiten; auch stört, daß es sich um schräg verlaufende Flächen handelt, die untersucht werden müssen. Dagegen kann man im Dellenrand, weil in ihm die Alveolen in der Tiefe nur sehr wenig oder gar nicht verkleinert sind, feststellen, daß zunächst in den stärksten erweiterten Capillaren und Venen das Blut stillsteht; in diesen kann „*va et vient*“ (respiratorischen Ursprungs) beobachtet werden. Es besteht also ein stärkster Grad peristatischer Hyperämie; er schwächt sich rasch auf einen starken Grad ab, so, daß in der Inspirationsphase das Blut stillsteht oder sich nur in ihrem Beginn und Ende wie in der Exspirationsphase bewegt, nämlich mit körnigem Blutstrom in noch stark erweiterter Strombahn der Capillaren und Venulae, mit stark verlangsamtem Wandstrom in den größeren Venen, deren Zentralstrom tiefdunkelrot gefärbt und deutlich gestrichelt ist. Im Gebiete des Hofes (das die Ausläufer des Herdes enthält, in denen das gleiche Kreislaufverhalten besteht wie im Rande der Furche) stellt man im Bereich der hier zuweilen erweiterten Alveolen einen leichten Grad peristatischer Hyperämie fest, der peripherwärts abnimmt und erlischt.

Die mikroanatomische Untersuchung bestätigt den Befund der Atelektase und Hyperämie im Bereich der Furche und ergänzt ihn dahin, daß sehr spärliche erweiterte Capillarstrecken mit homogenem, wie Erythrocyten gefärbtem Inhalt vorkommen: Stasecapillaren; ferner dahin, daß in den Alveolen Erythrocyten und (durch Fixierung geronnener) Liquor („Ödem“) fehlen.

Die stärkeren mechanischen Reizungen unterscheiden sich in ihrer Wirkung von der schwächeren makroskopisch im lebenden Tier durch das tiefere Rot, insbesondere des Herdes, mikroskopisch durch den stärkeren Grad peristatischer Hyperämie im Hof und das längere Bestehenbleiben des stärksten Grades peristatischer Hyperämie im Dellenrand, der dem Herde zugerechnet werden muß; hier wird das Austreten von Einzelnen Erythrocyten aus stärksten erweiterten, stärksten geschlängelten, während der Einatmung stockend, sonst stärksten verlangsamte durch-

¹ Über die Begriffe „Herd“, „Hof“, sowie den später erwähnten der „Zone“ (S. 339) wird auf die nachstehende Abhandlung verwiesen, da der Raum eine eingehende Darstellung der dort für die Hautstrombahn dargestellten Begriffe nicht gestattet: *Reinhardt, Ernst u. Gustav Ricker: Virchows Arch.* 288, H. 2 (1933). — Wir betonen ferner, daß kein Teil der Körperstrombahn so bequem wie die Papillarkörperstrombahn den Nachweis erlaubt, daß die peristatische Hyperämie aller Grade und Stillstand sowie Stase — nicht durch Blutveränderungen, sondern — durch dem erweiterten Teil vorgeschaltete Verengung und Verschluss entstehen, also mechanisch.

strömten Capillaren beobachtet. In solchen Capillaren kann nach dem Austreten einzelner Erythrocyten das Blut völlig stillstehen, woran sich im Laufe einiger Minuten die Homogenisierung der jetzt mehr braunroten¹ Blutsäule anschließen kann. Mikroanatomisch ist die Anwesenheit von Erythrocyten in allen Teilen des Herdes, allerdings nur in geringer Menge, festzustellen, während Stasecapillaren in viel reichlicherer Menge als bei schwächeren Reizungen gefunden werden.

Wird schließlich die größte von uns angewandte Form der mechanischen Reizung gebraucht, die Quetschung des geblähten Randes mittels einer anatomischen Pinzette, so entsteht die Delle nicht im Rand, sondern hiluswärts von diesem, also im nicht direkt mechanisch beeinflussten Gebiet, mit einem Befund, der dem eben beschriebenen entspricht; hierauf wird bei der zusammenfassenden Darstellung des Randverhaltens zurückgekommen werden. Die durch die Quetschung unmittelbar entstandene Wirkung lassen wir unberücksichtigt.

An der Strombahn antwortet die Hyperämie im Herd auf Constrictorenreizung im allgemeinen nicht, weder auf Adrenalin (intra-venal und örtlich gegeben), noch auf Einatmung von Dämpfen oder auf die bei der Tötung des Tieres auftretende: die Constrictoren der durch die mechanische Reizung erweiterten Strombahnteile mit Ausnahme des Hofes bei durch schwache Reize erzeugter Hofhyperämie sind unerregbar. Es handelt sich indessen nicht nur hierum, sondern zugleich um eine Verstärkung der peristatischen Hyperämie, die sich besonders am vermehrten Auftreten von Stasecapillaren bemerkbar macht. Es kommt also zu einer Addition der Adrenalinwirkung, die in ihrer zweiten Phase ebenfalls in peristatischer Hyperämie besteht, zu der durch die mechanische Reizung bewirkten. In einigen Fällen hat sich der Herd nach Adrenalinapplikation vergrößert auf Kosten des Hofes: hier hatte sich also, bei den Wirkungen der starken mechanischen Reizung unter Fortfallen der ersten Phase der Adrenalinwirkung, bei den durch schwächere mechanische Reizung erzeugten nach verkürzter und unvollständiger erster Phase, in der zweiten Phase die schwächere Hofhyperämie zur stärkeren Herdhyperämie in dem an den Herd angrenzenden Teil des Hofes additiv gesteigert. Ferner trat in einigen Fällen (besonders bei schwächerer mechanischer Reizung) eine leichte Verkleinerung (Einengung) der Herdröte ein: hieraus geht hervor, daß die peripherischen Teile des Herdes erregbare Constrictoren besitzen können, in der nicht direkt gereizten *Zone*² des Herdes, in der die Reizung schwächer ausgefallen war. Wiederholung der örtlichen Einwirkung des Adrenalins brachte die Rötung nicht nur wieder zum Vorschein, sondern verstärkte sie, was nach den früheren Angaben über die Wiederholung der Adrenalinwirkung verständlich ist. Auf die Hofröte, die schwächer als die Herdröte ist, wirken die Constrictorenreizungen ebenfalls anders ein wie auf die normale Lunge: sie rufen nur kürzeste Anämie, meist nur fleckweise, zuweilen auch gar keine Anämie oder Ischämie hervor, worauf der frühere Zustand zurückkehrt. Die Erregbarkeit der Constrictoren ist also herabgesetzt.

¹ Vgl. Anm. S. 332. ² Vgl. Anm. S. 338.

In einem Versuch dieser Gruppe wurde eine (durch abnorme Anlage) abnorm verlaufende Arterie mikroskopisch beobachtet. Sie lief auf eine durch mechanische Reizung entstandene rote Delle zu, deren Strombahn sichtbarlich von ihren Ästchen versorgt wurde und die den oben beschriebenen stärksten Grad peristatischer Hyperämie mit Stillstand und Stase, die deutlich festzustellen waren, aufwies. Die Arterie, weit davon entfernt, wie ihr Versorgungsgebiet, erweitert zu sein, mußte als stark verengt bezeichnet werden, da sie nur „körnig“, d. h. mit in Abständen verlangsamt bewegten, einzeln im Plasma hintereinandergereihten Blutkörperchen durchflossen war. Diese Arterie, wie gesagt außerhalb der Delle gelegen, erfuhr rhythmische Änderungen ihres verengten Zustandes, indem sie während der Inspiration enger war als während der Exspiration; dies steht in Einklang damit, daß die capillare Strombahn während der Inspiration enger ist als während der Exspiration. Der Zufallsbefund der stärksten verengten Arterie vor einem in stärkster peristatischer Hyperämie mit partialer Stase befindlichen Strombahngebiet steht in Übereinstimmung mit Untersuchungen an geeigneteren Objekten (solchen, die die terminalen Strombahngebiete vollständig, auch deren Arterien zu untersuchen gestatten), nach denen die vorgeschaltete Arterienverengung, die sich bis zum Verschuß steigern kann, die Ursache der Verlangsamung der Blutströmung ist, die sich bis zum Stillstand und Stase steigert; eine andere (nichthypothetische) Erklärung ist bisher nicht gegeben worden wie diese, die Bewegung des Blutes allein aus den Weiteänderungen herzuleitende; von ihr wird auch in dieser Abhandlung Gebrauch gemacht. Die beobachteten, mit den Atmungsphasen verbundenen Weiteänderungen der verengten Arterie erklären die schwache Vorwärtsbewegung des in den Herdcapillaren und -venen stillstehenden Blutes bei der Exspiration; konnte sich doch der Blutdruck in dem expiratorisch um ein sehr geringes weiteren Zustand der Arterie schwach zur Geltung bringen.

Die Anfangswirkung z. B. des Chloroforms: stärkste Erweiterung der Lunge (verbunden mit Anämie) hat Gelegenheit gegeben, das Verhalten der Furchen bei dieser stärksten Erweiterung kennen zu lernen. Hierbei kann die Furche verschwinden, während die Hyperämie bestehen bleibt oder nur der Hof verschwindet; sie bleibt aber häufiger unter Anhalten der Hyperämie bestehen ebenso wie oft nach Tötung des Tieres, also nachdem es die letzte stärkste Inspiration vollzogen hatte. Die Dauer der Furchen und Dellen, die aus den Volumänderungen der Atmung ausgeschaltet sind und den stärksten experimental herbeigeführten Erweiterungen der Lunge zu widerstehen vermögen, kann Stunden betragen, unterliegt aber offenbar großen Schwankungen, wie Beobachtungen sowohl im lebenden Tier als nach Tötung ergeben.

Im medialen Rand mit seinen durchschnittlich weiteren Alveolen, mit seiner stärkeren Ischämie fallen die Dellen und Furchen kleiner aus und erhalten einen kleineren Hof, wobei im vertieften Teil (Herd) die Hyperämie denselben stärksten Grad erreicht wie anderswo. Diese normale Beschaffenheit des Randes kann man der ganzen Lunge durch Erhöhung des negativen Druckes (auf 3,5—4 cm Wasser) mitteilen: Wechsel zwischen Verschuß der Strombahn oder stärkster Verengung bei der Einatmung und nur geringe Zunahme der Weite bei der Ausatmung; auch in einer solchen Lunge entstanden außerhalb des Randes nur so flache Dellen, daß sie erst mikroskopisch da nachzuweisen waren,

wo makroskopisch nur ein kleinster roter Fleck vorhanden war. Infolge der geringen Verengerung der tiefer gelegenen Alveolen waren Strombahnbeobachtungen am lebenden Tier auch im Herd, der kleiner war als nach der mechanischen Reizung der normalen Lunge und von einem ebenfalls kleinen Hofe umgeben war, anzustellen, eine Möglichkeit, die an der größeren Delle der normalen Lunge nicht gegeben war; sie haben das bestätigt, was oben angegeben worden ist.

II. Wirkungen mechanischer Reize auf die cocainisierte Lunge.

Die folgenden Untersuchungen gestatten in den Vorgang der Entstehung der Dellen und der gleichzeitig entstehenden Kreislaufsänderungen einen tieferen Einblick.

Mit einer 10%igen Cocainlösung wurde die Pleura pulmonalis in einem umschriebenen Bezirk anästhesiert durch Einwirken einer mit Gelatine eingedickten Lösung für 10—15 Min. Für diese Lösung wurden an der Lunge die für die gleichen Konzentrationen an der Conjunctiva des Kaninchens von *Ricker* und *Regendanz*¹ erhobenen Befunde bestätigt, daß nämlich diese hypertonische Lösung Kreislaufsänderungen hervorbringt, hier schwächeren Grades als in der Bindehaut, nämlich nur den leichten Grad peristatischer Hyperämie. Mechanische Reizungen einer so anästhetisch gemachten Pleura pulmonalis ließen makro- und mikroskopisch auch nach starker Reizung eine Delle vermissen; es fehlte ferner makroskopisch stets eine Rötung, selbst wenn Reizungen der größten angewandten Stärke vorgenommen wurden. Nur mikroskopisch waren bei der Beobachtung *während* der Reizung ausschließlich um die direkt subpleural gelegenen und direkt berührten Alveolen Kreislaufsänderungen zu beobachten: ganz kurze, kaum sekundenlange Blässe, der bei stärkster mechanischer Reizung nach maximaler Erweiterung der Capillaren und Venulae, in die das Blut nach Abklingen der Anämie langsam einströmte, Austritt von roten Blutkörperchen in die Alveolen, Stillstand und Stase des Blutes in erweiterter Strombahn folgten; bei geringerem, aber immerhin noch starkem Grade der Reizung wurde ebenfalls nach kurzer Blässe und nach vorübergehendem (minutenlangem) Stillstand des Blutes in erweiterter Strombahn ein starker Grad peristatischer Hyperämie beobachtet. Die Kreislaufsänderung betraf, wie gesagt, nur die direkt berührten Alveolen und war bei Strichen mit feinstem Kanülendraht nur 1 Alveole breit. War die Anästhesie nur unvollständig, so waren, wie in der geblähten Lunge und im medialen Rand, nur mikroskopisch erkennbare Dellen und Furchen vorhanden, in denen auch die Kreislaufsänderung sehr gering an Ausdehnung war und keinen Hof aufwies.

Die Delle entsteht also durch eine Kontraktion der Lungenmuskulatur. Alle Eigenschaften der Delle: die die Berührungsstelle überschreitende Breite, ihr Bestehenbleiben bei den normalen Atmungsphasen, auch bei gesteigerten, sogar im Tode, ihr Auftreten außerhalb des durch Quetschung gereizten Bezirkes — lassen sich nicht mit Modellierung eines — elastischen — Organs erklären, es muß sich um eine — nerval bedingte — Kontraktion handeln, um eine solche, die auf die angewandten mechanischen Reizungen von verschiedener Stärke maximal ausfällt und mit dieser ihrer Eigenschaft ihre Unabhängigkeit von der direkten Wirkung der mechanischen Einflüsse auf das elastische Lungengewebe beweist.

¹ *Ricker, G. u. P. Regendanz: Virchows Arch.* 231 (1921).

Hiermit steht in Einklang der mikroanatomische Befund: der Bronchiolus terminalis des an die Pleura anstoßenden Acinus unter der Berührungsstelle, stets der tiefste Punkt der Delle, ist verschlossen, desgleichen die in dem pleurawärts gerichteten kegelförmigen Ausschnitt aus dem kugelförmig zu denkenden Acinus gelegenen Ductus alveolares und die innersten, bronchiolusnahen Alveolen; die nächstfolgenden sind schon etwas weiter und die subpleuralen Alveolen normal weit. Dieser stets in gleicher eindeutiger Weise erhobene Befund, der am lebenden Tier, soweit es möglich ist, bestätigt wurde, findet seine Erklärung in der vorhandenen, vom Bronchiolus terminalis in den Acinus sich hineinerstreckenden Lungenmuskulatur¹, deren Kontraktion die Delle hervorruft: als Fortsetzung der Längsfasern der Bronchiolen über diese hinaus zwischen den Ductus alveolares und den Alveolen verlaufend, verursacht sie, von der Pleura pulmonalis aus in Verkürzung versetzt, durch Verschuß dieser Luftwege und Verkürzung des Bronchiolus die Delle. Die größere Menge der Muskelfasern in dem zentralen Teil der Acini erklärt den hier stärkeren, die im übrigen geringere Menge den geringeren, subpleural sogar fehlenden Ausfall der Kontraktionsfolgen (Verengerung oder Verschuß der Alveolen). Auch die Erweiterung der Alveolen, in der Umgebung der Delle, in den der Delle benachbart gelegenen Acini, als erhabener Ring um die eingesunkene Delle, findet bei Berücksichtigung der innervierten Lungenmuskulatur eine Erklärung: es dürfte sich um eine größere Weiteinstellung der gleichen Muskelfasern handeln, Folge einer peripherisch schwächeren Wirkung der gleichen Reizung, deren Ergebnis eine das Maß der inspiratorischen Erweiterung überschreitende Erweiterung der Lungenalveolen ist; das mikroanatomische Präparat bestätigt diesen Befund und ergänzt ihn dahin, daß an dieser Erweiterung der Bronchiolus terminalis der benachbarten Lappchen und der pleurawärts gerichtete Kegelausschnitt besonders teilnehmen.

Es handelt sich also bei der Delle um einen an der innervierten Lungenmuskulatur stattfindenden Vorgang, der nicht kleinste Einzelteile der Lunge, ihre Alveolen, sondern Acinusausschnitte in quantitativ verschiedener Weise so betrifft, daß man von einem Kontraktionsherd und einem Dilatationshof sprechen kann.

Die Tatsache, daß Cocain die Entstehung der Delle verhindert, sowohl die auf Berührung, als die durch kurzen Druck auf die Pleura entstehende, läßt über den bereits gezogenen allgemeinen Schluß, daß sie nervalen Ursprungs ist, hinaus keine andere spezielle Auffassung zu, als die, daß sie reflektorisch entsteht: dies gilt ohne Einschränkung für die Delle auf Berührung und wird durch die anästhesierende Wirkung des Cocains bewiesen, während für die stärkeren mechanischen Reizungen daneben eine Herabsetzung oder Aufhebung auch der direkten Erregbarkeit des Nervensystems der Lungen- und Bronchiolusmuskulatur durch das Cocain in Betracht gezogen werden muß. Die Delle beweist also das *Bestehen eines pleuropulmonalen Reflexes mit motorischer Wirkung auf die Lungen- und Bronchiolusmuskulatur.*

¹ Literatur über die Lungenmuskulatur: Müller, Eduard: Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg 1913. — Lohmann, A. u. Eduard Müller: Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg 1913. — Baltisberger, Wilhelm: Z. Anat. 61, I (1921). — v. Spee, Graf Ferdinand: Verh. anat. Ges. Erg.-H. zu Bd. 66 (1928) des Anat. Anz. 1928, 302. Luisada, Aldo: Beitr. Klin. Tbk. 73, H. 6 (1930); 77 (1931).

Die Cocainwirkung hat aber auch das Auftreten des Hofes und der Zone verhindert und den Herd stark verkleinert, ohne in ihm den starken bis stärksten Grad der peristatischen Hyperämie herabzusetzen, der im Grunde der Delle einer normalen, mit erregbaren zentripetalen Nervenfasern versehenen Lunge entsteht. Hieraus ergibt sich, daß Hof und Zone allein reflektorischen Ursprungs sind; ergibt sich für den Herd, der durch direkte (areflektorische) und indirekte (reflektorische) Erregung entsteht, daß das dem Angreifen des Cocains am Nervensystem zuzuschreibende Wegfallen des Reflexes es ist, das den Herd verkleinert; vielleicht kommt auch hier als mitwirkend eine direkte Nervenwirkung des Cocains in Betracht, die freilich, wie wir gesehen haben, an der Strombahn der normalen, unter physiologischer Erregung stehenden Lunge nicht bemerkbar ist, aber an der vom abnormen mechanischen Reiz getroffenen verwirklicht sein könnte.

Die mikroanatomische Untersuchung nach Cocainisierung mechanisch gereizt gewesener Stellen hat in der angegebenen sehr geringen Ausdehnung die zu erwartenden Befunde der stärksten (peristatischen) Hyperämie ergeben.

Neben dieser Aufhebung des pleurogenen Reflexes auf die Lungenmuskulatur und Lungenstrombahn, einer Aufhebung, die gemäß der Stärke der Cocainwirkung, der Dauer ihrer Einwirkung und auf Grund der Beobachtungen als vollständige anzusehen ist, wurden auch Folgen unvollständiger Reflexhemmung beobachtet als in schwächerer Ausbildung jenes voll ausgeprägten Komplexes bestehend. Die gleichen Reflexhemmungen in verschiedenem Maße haben aber auch der geblähte mediale Rand und die künstlich als ganzes geblähte Lunge außerhalb des Randes geboten: für den Rand muß also auf eine ihm natürliche, von Haus aus eigene, für die im pathologischen Grade geblähte Lunge auf eine ihr in diesem Zustande zukommende herabgesetzte reflektorische Erregbarkeit gegenüber mechanischer Reizung geschlossen werden.

Bei dem großen Interesse, das der Sonderstellung des Randes gegenüber dem Großteil der Lungen als einer physiologischen Eigentümlichkeit des Organes zukommt, stellen wir hier das von jenem Ermittelte zusammen:

Der Rand der Lungenlappen (des Ober- und Mittellappens und der vordersten Spitze des Unterlappens) hat erweiterte Alveolen; da sie zugleich verringerte respiratorische Weiteschwankungen aufweisen, ist auf eine herabgesetzte Funktion der Muskulatur des Randes, auf eine nervale Parese derselben zu schließen als den beiden Merkmalen zugrunde liegend. Im Rand fallen die reflektorisch entstehenden Dellen flacher und kleiner aus: mit der Parese ist also eine Herabsetzung der reflektorischen Erregbarkeit der Muskulatur verbunden. Die Strombahn des Randes als der expiratorischen Fluxion entbehrend ist der sie erzeugenden schwachen (schwächsten) Erregung, der der Dilatatoren, nicht zugänglich; sie ist in diesem Sinne minder erregbar und dabei zugleich verstärkt erregt, da die Ischämie und Anämie auf stärkerer Erregung beruhen als die Fluxion. Da nicht nur die Delle, sondern auch die begleitenden Kreislaufsänderungen dem Umfang nach im Rand abgeschwächt ausfallen, besteht in ihm auch für das Nervensystem der Strombahn eine herabgesetzte reflektorische Erregbarkeit. In demselben Rande können stärkste nervale Reize stärkste Kreislaufsänderungen erzeugen.

Die Eigenschaften des Lungenrandes können durch starke Erweiterung der Lunge dem ganzen Organ mitgeteilt werden. In der hyperämischen, durch Kontraktion verkleinerten (atelektatischen) Lunge kann nur eine sehr kleine, kaum sichtbare Delle erzeugt werden, während die Hyperämie — durch die zusätzliche Reizung — stark zunimmt; ein Hof ist ausgeblieben. Weitere Versuche sind hierüber nötig, da sich die unsrigen auf ein Beispiel, den zweiten Akt der Chloroformwirkung beschränkt haben.

Starke (pathische) Änderungen der Weite der Lunge in den beiden Richtungen, deren sie fähig ist, ändern also die Erregbarkeit des Nervensystems sowohl der Lungenmuskulatur als der Strombahn ab, und zwar im Sinn einer Herabsetzung.

γ) Wirkungen der Durchtrennung des Vagosympathicus und der Vagisympathici.

I. Wirkung der Nervendurchtrennung auf die normale Lunge.

Die folgenden Beobachtungen sind in 2 Gruppen von Versuchen gewonnen worden, von denen die größere 2. diejenigen Versuche enthält, in denen im lebenden Körper nicht nur die makroskopische, durchaus nicht unfruchtbare Besichtigung angestellt worden ist (1. Gruppe), sondern auch die mikroskopische (wie stets an der rechten Lunge). Im Anschluß daran werden die anatomischen Befunde mitgeteilt werden, die in nach der Operation getöteten oder verstorbenen Tieren erhoben worden sind, vorwiegend in solchen Lungen, die zur makro- und mikroskopischen Untersuchung im lebenden Tier nicht verwandt worden waren.

Die Operation hat sich nicht auf die Durchtrennung des Vagus beschränkt, weil dieser auch beim Kaninchen nicht streng gesondert vom Sympathicus verläuft; im mikroskopischen Sinn ist die Trennung erst recht nicht gegeben. Der Kürze halber wird im folgenden von Neurotomie, einseitiger und zweiseitiger, gesprochen werden.

Unter Verzicht auf die Wiedergabe von Protokollen werden die Wirkungen der ein- und zweiseitigen Neurotomie zusammenfassend dargestellt, sowohl die im lebenden Tier, als die bei der Sektion erhobenen Befunde, und im Verlaufe der angeschlossenen Besprechung ergänzt.

1. *Befunde im lebenden Tier. Einseitige Neurotomie* wirkt zweiphasisch mit einer sofort eintretenden ersten Phase: Atmungsstillstand etwa für eine halbe Minute und diesen überdauernde, bis in die sich anschließenden verkürzten Atemzüge hineinreichende etwa eine Minute bestehende Anämie, — und mit dieser unmittelbar folgender zweiter Phase mit mäßiger Verkleinerung der Lunge bei abgeschwächten Atmungsexkursionen und peristatischer Hyperämie leichten Grades. Die Wirkung der einseitigen Neurotomie ist zeitlich begrenzt und an der stets beobachteten rechten Lunge nach links- oder rechtsseitiger Neurotomie in gleicher Stärke festzustellen.

Zweiseitige Neurotomie beeinflusst die Atmung in der ersten Phase in gleicher Weise wie einseitige Neurotomie, die Anämie ist verkürzt auf 20—30 Sek. Dagegen bleibt die zweite Phase der Kreislaufs-

wirkung bis zum Tode bestehen und tritt in zwei verschiedenen Graden auf: mit einem sofort einsetzenden starken Grade peristatischer Hyperämie, verbunden mit einer nur sehr geringen Abnahme der initialen Erweiterung der Lungenalveolen und der ganzen Lunge, einer peristatischen Hyperämie, die sich nach Bestehen von wechselnder Länge, wie auch beim Adrenalinlungenödem beobachtet und dort im einzelnen beschrieben, in den der Liquordiapedese zugeordneten Grad der peristatischen Hyperämie abschwächen oder zu dem mit Erythrodiapedese verbundenen verstärken kann. Bei diesen Tieren sind die Allgemeinerscheinungen heftiger, der Tod tritt früher ein als bei der folgenden Gruppe unserer Versuchstiere. In der zweiten Gruppe begann nach einer kürzeren ersten Phase die zweite Phase mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie wie nach einseitiger Neurotomie. Im Laufe von frühestens 40 Min. bis einige Stunden nach der doppelseitigen Neurotomie kann sich dieser mit gleichmäßiger Verengung der Lunge verbundene Befund fleckweise verstärken ebenfalls zu einem starken Grade peristatischer Hyperämie, wobei die Verengung der Alveolen im gleichen Bereiche zunimmt, zu starker Atelektase bis Anektase.

2. Entsprechend diesen im lebenden Tier gewonnenen Befunden wurden folgende Befunde bei der *anatomischen Untersuchung* erhoben:

a) Leicht hyperämische Lungen mittlerer oder leicht verminderter Größe, besonders bei frühzeitig verstorbenen Tieren, bei denen die beobachtete fleckige Verstärkung des leichten Grades noch nicht zu der fleckigen Verstärkung der Hyperämie mit Atelektase geführt hatte.

b) Stark hyperämische Lungen mittlerer oder leicht verminderter Größe mit Atelektasen und Hepatisationsbefunden. Diese überwogen bei später, jene bei früher gestorbenen oder getöteten Tieren. Zwischen Atelektase und Hepatisationsbefund wurde dabei makro- und mikroskopisch jeder Übergang gefunden, wie im einzelnen später ausgeführt werden wird. Atelektasen und in ihnen (nach aufgetretener Stase) eingetretene Exsudation von Erythrocyten, Liquor und Leukocyten werden in ihren ersten Stufen bereits vor dem Eintreffen der Fremdkörper beobachtet, auf die in jedem Falle im Trachealausstrich und Schnittpräparat sorgfältig untersucht wurde und die in der Regel nach 8 Stunden, frühestens 5 Stunden nach der doppelseitigen Neurotomie gefunden wurden.

c) Stärkst erweiterte Lungen mit stärkster Hyperämie und eiweißreichem, zuweilen stark erythrocytenhaltigem Ödem, auch einzelnen infarzierten Bezirken bei Tieren, die nach heftigen Allgemeinerscheinungen früher starben als die in der zweiten Gruppe erwähnten, den Eingriff am längsten Überlebenden. Hier trat der Tod spätestens nach 8 Stunden ein.

Von Befunden an anderen Organen sei erwähnt, daß meistens eine starke Hyperämie der Milz, Leber und Nieren bestand, in einzelnen Fällen nicht nur eine ausgesprochene Stauungs-, sondern sogar eine

ausgesprochene Stauungs- und Fettleber, sowie eine Erweiterung des Herzens.

Ergänzende Befunde werden bei der hier angeschlossenen Besprechung der Ergebnisse nachgetragen werden.

Die ein- und zweiseitige Neurotomie wirkt also zweiphasisch auf die innervierte Strombahn und ebenfalls auf die innervierte Muskulatur der Lunge. Die erste Phase der Strombahnwirkung besteht in Anämie; diese tritt, ebenso wie bei anderen zweiphasisch ablaufenden Vorgängen, unabhängig von der sie begleitenden Erweiterung der Lunge auf und kann vor oder nach dem Ende des Atmungsstillstandes beendet sein.

Die erste Form der zweiten Phase der zweiseitigen Neurotomiewirkung beginnt mit einem stärkeren Grade peristatischer Hyperämie als die zweite Form, nämlich sofort mit einem starken Grade peristatischer Hyperämie. Dieser kann verschieden lange Zeit (Minuten bis Stunden) auf gleicher Stufe verharren, ändert sich dann aber ähnlich, wie wir es für das Adrenalin-Lungenödem beschrieben haben: es tritt einerseits Abschwächung dieses Grades zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden ein und zwar plötzlich, andererseits kommt es zu einer Verstärkung des starken zum stärksten Grade so, daß nach Erythrodiapedese Stillstand des Blutes in erweiterter Capillarbahn erfolgt. Diese Befunde traten in unseren Versuchen im allgemeinen lange vor dem Eintreffen der Fremdkörper in den Bronchiolen auf. Der beschriebene Ablauf der zweiten Phase muß also auf die Wirkung der Durchtrennung der Nervenstämmе allein bezogen werden.

Mikroanatomisch ist die ganze Lunge (wie im lebenden Tier) erweitert, Bronchiolen ebenso wie Alveolen; eine meist leukocytenfreie, nach Härtung geronnene¹, also eiweißhaltige Flüssigkeit, der Erythrocyten beigemischt sein können, innerhalb der Acini in deren peripherischer Zone, fern von den Bronchiolen reichlicher als in der unmittelbaren Umgebung der Bronchiolen, im zentralen Teil der Acini, füllt die Alveolen aus. Die Bronchen und die Bronchiolen sind dabei frei von Inhalt angetroffen worden, es sei denn, die in den Alveolen vorhandene Flüssigkeit sei als in sie eingetreten zu erschließen gewesen. Der vom Inhalt angegebene Befund kann die ganze Lunge betreffen, aber auch nur einzelne Lappen oder Teile derselben und pflegt dann in beiden Lungen ungefähr symmetrisch aufzutreten.

Die zweite Form des Ablaufs der zweiten Phase der zweiseitigen Neurotomiewirkung beginnt, wie gesagt, mit einem schwächeren Grade der peristatischen Hyperämie, der verschieden lange Zeit anhält. Im Gegensatz zu der ersten Form des Ablaufes tritt nicht eine Erweiterung, sondern eine Verengung der ganzen Lunge nach der anfangs ebenfalls bestehenden Erweiterung auf. Diese Verengung kann sich örtlich zu einer Atelektase verschiedenen Grades — in einzelnen Acini — verstärken unter gleichzeitiger Verstärkung der peristatischen Hyperämie zu einem starken und stärksten Grade. Diese als dunkelrote Fleckchen

¹ Allen Angaben über den Eiweißgehalt liegt die Schätzung gemäß dem Aussehen des durch Formol und Alkohol entstandenen Niederschlages zugrunde.

imponierenden Bezirke, ähnlich den Dellen, nur viel flacher als nach der mechanischen Reizung, können symmetrisch gelegen sein, wie die Sektion ergibt, und schon vor dem Eintreffen der Fremdkörper bestehen, frühestens 40 Min. nach der zweiseitigen Neurotomie (nach Beobachtung im lebenden Tier). Diese Flecken nehmen an Zahl zu dann, wenn Fremdkörper in den Bronchiolen nachgewiesen werden können: dies war in unseren Versuchen frühestens nach 5 Stunden der Fall, so spät, weil wir den Tieren keine Nahrung zuführten; hervorgerufen wird das Auftreten der Fremdkörper in den Luftwegen, die aus Mundspeichel, Speiseteilen oder Mageninhalt bestehen können, durch die Lähmung der Schlund- und Ösophagusmuskulatur und der Stimmbänder.

Als erster Befund bald nach Eintreffen der Fremdkörper ist in einzelnen Lungenacini mikroanatomisch folgendes festzustellen: um verengte oder durch Fremdkörper ausgefüllte Bronchioli terminales, die daneben Bronchialepithelien und Leukocyten enthalten können, sind die Ductus alveolares stärkst verengt, die Capillaren in ihrer Wand erweitert, stark geschlängelt, stellenweise der Capillarinhalt homogen; Inhalt der Ductus ebenso wie der der gleichbeschaffenen innersten Alveolen zuweilen einige Epithelien oder einige Erythrocyten. — Einige Stunden später, etwa nach 8 Stunden hat sich die Atelektase vergrößert durch Verengerung auch der sich anschließenden Alveolen des Acinus (mit Ausnahme seiner Randalveolen). Im Zentrum ist dabei der Bronchiolus völlig von Leukocyten ausgefüllt, in seiner Umgebung die Alveolargänge und die innersten Alveolen voll von Erythrocyten und einzelnen Leukocyten in eiweißreicher Flüssigkeit; sie sind ebenso wie der Bronchiolus weiter als vorher, aber höchstens mittelweit. — Schließlich fanden wir bei den am spätesten gestorbenen Tieren, die schon makroskopisch auf der Schnittfläche miteinander verschmolzene hepatisierte Stellen aufwiesen, Befunde im ganzen Acinus, und zwar in seinen verschiedenen Teilen unterschiedliche: Bronchiolen, Ductus alveolares und innerste Alveolen sind erweitert und angefüllt von Leukocyten zwischen spärlichem feinfädigem Fibrin mit sehr zahlreichen Pneumokokken; die Capillaren sind meist weit, ihr Inhalt teils homogen, teils aus einzeln erkennbaren roten und zahlreichen weißen Blutkörperchen bestehend. Um diesen zentralen Teil des Acinus ist eine 1. Zone vorhanden, die in den jetzt ebenfalls weiter gewordenen Alveolen in eiweißreicher Ödemflüssigkeit meist ohne Fibrin Erythro- und Leukocyten neben spärlichen Pneumokokken enthält, während der die 2. Zone bildende peripherische Teil der Acini, anstoßend an die Peripherien der benachbarten Acini, den Befund des spärliche Erythrocyten enthaltenden Ödems bietet. Dieser Befund pflegt ausgesprochen erst nach 17–24 Stunden verwirklicht zu sein.

Für die zweite Form des Ablaufs der zweiten Phase muß also als Wirkung der zweiseitigen Neurotomie festgestellt werden, daß die ihr eigentümliche fleckige Verstärkung des an sich leichten Grades peristatischer Hyperämie zu einem starken bis stärksten Grade unter gleichzeitiger Atelektase des Acinus bei genügend langem Bestehen in partialen Eintritt von Stase nach vorangegangener Erythrodiapedese übergehen kann, der die Leukodiapedese (nach Lösung der Stase) folgt. Über die Beziehung der Leukodiapedese zu einem bestimmten Grade peristatischer Hyperämie sind in anderen Organen, so dem Mesenterium und der

Conjunctiva¹ des Kaninchens, sichere Erfahrungen gesammelt worden, die an der Lunge zu bestätigen technisch nicht möglich gewesen ist; für diese aber, ebenso wie für jedes andere Organ, ist die gleiche Entstehung der Leukodiapedese, Austritt von weißen Blutkörperchen durch die Wand der Venulae nach Lösung der roten Stase, zu erschließen.

Die Übersicht über den Gesamtprozeß, der sich an die beiderseitige Neurotomie sofort anschließt und bis zum Tode währt, hat ergeben, daß auf ein gemeinsames kürzestes Anfangsstadium: Erweiterung der Lunge und Ischämie oder Anämie — ein Zustand folgt, in dem das Organ entweder erweitert bleibt, stark peristatisch hyperämisch ist und im späteren Verlauf durch alveolare Erythro- und Liquordiapedese besonders stellenweise verändert ist; oder verkleinert und zunächst schwächer von derselben Hyperämie befallen ist, um im weiteren Verlauf eine größere oder kleinere Zahl von atelektatisch und verstärkt hyperämischen Teilen zu erhalten, in denen die Alveolen zunächst Erythrocyten, darauf Leucocyten und Fibrin enthalten. Jener Verlauf ist der kürzere, akute, dieser der längere, subakute zum Tode.

Jenes kürzeste Anfangsstadium ist unzweifelhaft die Wirkung der Durchtrennung der Nervenstämmе als einer kürzesten mechanischen Erregung, die sich im zentrifugalen Stumpf an Strombahn und der Muskulatur zur Geltung bringt. Es handelt sich dabei um eine verstärkte Inspiration und eine, wie wir gesehen haben, zu ihr gehörige Ischämie-Anämie, die erste Phase jeder nicht allzustarken Wirkung auf die Strombahn. Daß sich an diese erste die zweite Phase der peristatischen Hyperämie schließt, muß ebenfalls noch als Wirkung der Durchtrennung als einer mechanischen Reizung aufgefaßt werden, da bei allen submaximalen Erregungen diese zweite Phase der ersten folgt: es handelt sich um eine gesetzmäßige Folge, die sich in vielen Organen bei Erregungen des Strombahnnervensystems einstellt (z. B. für die Adrenalinwirkung kennzeichnend ist); diese zweite Phase — als nicht ausnahmslos eintretend, als in ihrer Dauer von der ersten weitestgehend unabhängig — kann nicht als Wirkung der ersten in dem Sinn aufgefaßt werden, daß etwa die Verminderung oder Aufhebung der Durchströmung mit Blut, wie sie Ischämie und Anämie mit sich bringen, die zweite zu erklären vermag. Die lange Dauer dieser Phase (bis zum Tode) kann also nur als eine Eigentümlichkeit der Wirkung des schweren, dauerhaft bestehenden bleibenden Eingriffes in das Strombahnnervensystem bezeichnet werden, den die Durchtrennung mit sich bringt.

Die gleiche Durchtrennung der Nervenstämmе ruft also zwei quantitativ völlig verschiedene Wirkungen des Kreislaufverhaltens in der zweiten Phase hervor. Ebenso ist das Verhalten der Lungenweite verschieden: der akuten Form ist eine Erweiterung der Lunge mit Abschwächung der Atmungsexkursionen (durch Parese), der subakuten

¹ Ricker, G. u. Paul Regendanz: Virchows Arch. 231, 1ff. (1921).

eine Verengerung mit ebenfalls geringen Schwankungen (durch Dauerkontraktion) zugeordnet; diese Eigentümlichkeiten entsprechen den gleichen als Folge des Adrenalinshocks beobachteten verschiedenen Ablaufsformen der zweiten Phase. In Übereinstimmung steht aber auch der verschiedene Ausfall der allgemeinen Wirkungen der Neurotomie: in derjenigen Gruppe von Tieren, die die stärkere Form der Lungenwirkungen aufwies, hat die Durchschneidung zuweilen einen sofortigen Zustand starker, zum Teil als psychogen anmutender Erregung bewirkt, der, nachdem die minutenlang aussetzende Atmung einem besonders ausgeprägt abnormen Verhalten derselben Platz gemacht hatte, mitunter nach tonischen Krämpfen in raschen Tod ausging. Hiervon hat sich stark unterschieden das oben zugrunde gelegte Verhalten der anderen Tiere, bei denen derartige stürmische Erscheinungen gefehlt haben.

Es ist hier nicht der Ort, in eine Analyse und Erklärung dieser und anderer Wirkungen der doppelseitigen Neurotomie einzutreten; wie für den Adrenalinshock muß auch für die Wirkung der Neurotomie daran festgehalten werden, daß es sich um im Nervensystem stattfindende Vorgänge handelt, worauf auch das häufig symmetrische Auftreten der Befunde hinweist, um Vorgänge, die bei der Neurotomie in erster Linie als im distalen Stumpf und seiner Endausbreitung in beiden Systemen zustandekommen. Mehr kann zu diesen Besonderheiten des Ablaufs der doppelseitigen Neurotomie außer der Feststellung der Übereinstimmung mit ähnlichen Besonderheiten des Ablaufs des Adrenalinshocks nicht bemerkt werden. Weitere Untersuchungen über dieses Gebiet sind erforderlich.

II. Wirkungen der mechanischen und der Senföleirregung auf die Lunge nach der zweiseitigen Neurotomie.

Diese Versuchsreihe hat die Aufgabe, das Verhalten der Lungen nach zweiseitiger Neurotomie zu untersuchen, wenn sie Reizen ausgesetzt ist, die neben der direkten (areflektorischen) eine ausgesprochene reflektorische Wirkung zustande bringen.

Oben wurde (S. 341f.) durch experimentale (mehr oder minder vollständige) Aufhebung der reflektorischen Erregbarkeit der Pleura nachgewiesen, daß die Delle am Entstehen verhindert wird und der sie begleitenden Kreislaufsänderung des Hofes und der Zone verlustig geht.

Zu verschiedenen Zeiten nach der Nervendurchtrennung, die die beschriebenen Zustände der Atmung und des Kreislaufes nach sich gezogen hatte, fällt die Delle abgeschwächt aus, die Hyperämie verstärkt: es hat sich bei dieser nicht um den Herd und den — schwächer ausfallenden — Hof gehandelt, sondern um einen vergrößerten, in seiner ganzen Ausdehnung gleichmäßig beschaffenen, mit der stärksten erreichbaren Kreislaufsänderung versehenen Herd. Mikroskopisch im Bereich der Delle verengte Alveolen in tiefrotem Grund als feinstes Mosaik erkennbar. Außerhalb der Delle Stillstand und Stase des Blutes in den stärksten erweiterten Capillaren und Venen. In einigen Alveolen spärliche Erythrocyten. — Hieran schließt sich unvermittelt der der Neurotomie zuzuschreibende allgemeine Lungenbefund.

War dies die sofortige Wirkung der mechanischen Reizung, eine Wirkung, deren Dauer mehrere Stunden beträgt, so hat die mikroanatomische Untersuchung nach Ablauf dieser Zeit (in der sie die entsprechenden Befunde ergeben hatte) gelehrt, daß sich im gleichen Bereich und zwar im atelektatisch gebliebenen Lungengewebe fibrinhaltiges, leukocytenreiches Exsudat eingestellt hatte. Seine Ausbildung hatte ungefähr die gleiche Zeit erfordert, die notwendig ist, die auf Fremdkörperwirkung sich einstellenden Hepatisationsbefunde im atelektatischen Gebiet entstehen zu lassen; war die mechanische Reizung sehr bald nach der zweiseitigen Neurotomie vorgenommen worden, so war der mikroskopische Befund der Hepatisation früher verwirklicht als im Falle der Mitwirkung der Fremdkörper, da diese mehrere Stunden brauchen, um in die Bronchiolen zu gelangen.

Nach dieser Erfahrung wurden Kontrollversuche an Lungen mit intakten Nerven angestellt: es hat sich ergeben, daß Wiederholung der mechanischen Reizung an derselben Stelle, die 24 Stunden zuvor in der gleichen Weise gereizt worden war, nach Ablauf von weiteren 24 Stunden gleichfalls den Hepatisationsbefund bewirkte, während einmalige, auch noch so starke Reizung der gleichen Art sich als dazu unfähig herausgestellt hat.

Wir kommen auf diese Beobachtungen der Wirkung mechanischer Reizung nach zweiseitiger Neurotomie später erläuternd zurück und gehen nun zur Darstellung der Wirkung eines chemischen Stoffes nach demselben Eingriff über, des *Senföls*, das an vielen Stellen des Körpers stark reflektorisch wirkt. Es ist in allen Versuchen in der Verdünnung 25 : 100 Olivenöl verwandt worden.

Auf die Pleura der *normalen Lunge* gebracht, entfaltet das Senföl seine hyperämische Wirkung von dem sofort auftretenden, kaum merklichen Grad peristatischer Hyperämie an allmählich zunehmend so, daß in etwa 10 Min. im benetzten Gebiet ein starker Grad peristatischer Hyperämie, während dessen Liquor in die Alveolen austritt, in den stärksten Grad übergeht, in dem es zu Stase in zahlreichen Capillarstrecken kommt; hierbei treten Erythrocyten in einen Teil der Alveolen aus. Um diesen dunkelroten Bezirk zeigt sich ein dunkelroter Hof mit gefüllten Venen; mikroskopisch mit demselben Befund in schwächerer Ausbildung, insbesondere mit körniger Strömung in den erweiterten Capillaren. Um sicher zu gehen, daß es sich nicht um die Wirkung von Dämpfen handelte, wurde in diesen Versuchen der benachbarte Teil des Intercostalgewebes, in dessen Bereich die Lunge während der Entstehung des Herdes und des Hofes der Pleura costalis anliegend sich bewegt hatte und also mit den Senföldämpfen nicht in Berührung gekommen war, operativ entfernt und danach ebenfalls den Hof wahrgenommen, ebenso, wenn die benachbarte Rippe reseziert und die anstoßenden Weichteile entfernt wurden; durch weitere Resektion von Brustwandteilen wurde festgestellt, daß die ganze Lunge, soweit sie ohne Störung zu Gesicht gebracht werden konnte, den Hofbefund aufwies, eine Hyperämie, die durch die üblichen Prüfungen als peristatische zu bestätigen war. In einem anderen Versuch hat auch die andere (linke) Lunge an der Hofhyperämie gleichen Grades teilgenommen.

Die Beobachtungen über die *Senfölwirkung in der Lunge nach zweiseitiger Neurotomie* ergeben, daß das ebenso angewandte Senföl einen roten Flecken in derselben langsamen Entwicklung erzeugt, dessen mikroskopischer Befund im wesentlichen, mit geringer Abschwächung dem oben für die im normalen Zustand mit Senföl behandelte Lunge als Herdbefund beschriebenen entsprochen hat. Hieran schloß sich in nur einem Versuch eine sehr schmale Zone mit verengten Capillaren und Venulae. Ein Hof mit peristatischer Hyperämie (schwächeren Grades als im Herd, aber immerhin mittleren bis starken Grades), wie er in der normalen Lunge auftritt, hat gefehlt.

Der Vergleich der Senfölwirkung in der normalen Lunge und in der durch die zweiseitige Neurotomie beeinflussten ergibt also, daß in jener ein Herd mit einem die ganze Lunge umfassenden Hof entsteht, jener mit Stillstand und Stase als

Endsteigerung von peristatischer Hyperämie, dieser mit einem schwächeren Grade derselben Hyperämie, und daß in der Lunge nach zweiseitiger Neurotomie nur ein Herd, etwas schwächeren Grades als in der normalen Lunge, entsteht.

Die Versuche mit der mechanischen Reizung und die mit der Senfölsreizung haben also für die Strombahn dargetan, daß nach der zweiseitigen Neurotomie der Hof ausbleibt: da dieser durch reflektorische Erregung entsteht, ist sein Ausbleiben aus der Unterbrechung der Reflexbahn, die die zweiseitige Neurotomie gesetzt hatte, verständlich. Der allein entstandene Herd ist also auf die direkte Erregung des Strombahnnervensystems zurückzuführen; warum er auf die mechanische Reizung größer und stärker, nach der chemischen (Senföls-)Reizung etwas schwächer ausgefallen ist, ist der Erklärung ebenso entzogen, wie die geringere Größe der immerhin nicht ausgebliebenen Delle mechanischen Ursprungs und das (unerwähnt gelassene, hier nachzutragende) Ausbleiben einer Delle im Bereich des Senföltropfens.

In einer Lunge mit Unterbrechung der Reflexbahn durch die zweiseitige Neurotomie besteht nur eine direkte nervale Erregbarkeit der Strombahn, die zu stärkerer Erregung verhelfen kann als sie mittels einer zugleich auch reflektorisch erregbaren Strombahn entsteht.

Diese Erkenntnis verschafft eine Erklärung dessen, was in der nunmehr wieder aufzunehmenden Erörterung der Wirkung der zweiseitigen Neurotomie bisher unberücksichtigt gelassen wurde: der Steigerung der peristatischen Hyperämie in denjenigen Teilen der reflektorisch nicht mehr beeinflussbaren Lunge, deren Bronchiolen Fremdkörper (belebte und unbelebte) aufgenommen hatten, einer Steigerung auf den höchsten Grad, von dem auf Grund herangezogener experimentaler Erfahrungen das spätere Auftreten der leukodiapedetischen, fibrinliefernden Exsudation in die Alveolen des zugleich atelektatisch gewordenen Bezirkes abhängig gemacht wurde. Diese Steigerung entsteht also durch direkte, areflektorische Erregung durch die akzedente, als mechanisch und chemisch vorzustellende Reizungswirkung jener Fremdkörper. Diese Reizungswirkung erstreckt sich auf die Muskulatur der Bronchiolen und Infundibulargänge und bewirkt durch Kontraktion den starken Grad der Atelektase, und erstreckt sich auf die Strombahn in dem angegebenen Sinne. Der Kontraktion der Bronchen folgt dann eine Erweiterung derselben, die wir auf nervale Lähmung zurückführen.

Nur diesen Befund, den des leukocytenreichen, fibrinhaltigen Exsudates in verengten Alveolen, hat man häufig als pneumonisch bezeichnet und von Vaguspneumonie gesprochen, die überwiegend als bakterielle Wirkung aufgefaßt worden ist. Wir stellen fest, daß es sich lediglich um eine Steigerung des Prozesses, um eine bestimmte Ablaufsform desselben handelt, die die Fremdkörper bewirken, von denen nicht nur Bakterien in Betracht kommen: wurde doch der unspezifische Charakter des Vorganges dadurch nachgewiesen, daß er nach wieder-

holter mechanischer Drahtreizung derselben Stelle der Lunge mit unversehrten Vagisympathici ebenso aufgetreten ist wie in der Lunge nach zweiseitiger Neurotomie auf einmalige mechanische Reizung. Da nach den angeführten Ergebnissen mehrmalige mechanische Reizung summativ wirkt, ferner Verlust der reflektorischen Erregbarkeit mit verstärkter Wirkung der direkten Erregung in der nach zweiseitiger Neurotomie bereits hyperämischen Lunge einhergehen kann, ist die mit Leukodiapedese und Fibrinausfall verlaufende *Stufe* des Ablaufes die Wirkung des ihr zugrundeliegenden stärksten, mit partialer Stase einhergehenden Grades peristatischer Hyperämie, die in den beiden angegebenen Fällen additiv entsteht. —

Aus Gründen der Kürze kann nicht auf die Literatur der „Vagus-pneumonie“ eingegangen werden, auch nicht auf die aus der Gegenwart, die nicht wesentlich die Ergebnisse *Traubes* (1871)¹, *Genzmers* (1874)², *Freys* (1877)³ und *Zanders*⁴ bereichert hat. Es bleibt nach den vorliegenden Untersuchungen dabei, daß die Durchtrennung der Nervenstämmе, eine Reizung dieser Nerven, wie schon *Zander* erkannt hat, auch die der Vagi allein, entweder die „neuroparalytische Hyperämie“ *Genzmers* bewirkt, die Erythro- und Liquordiapedese in die erweiterten Alveolen liefert: die hier als akut bezeichnete, früh tödlich endigende Form, die ebensowenig mit Fremdkörpern zu tun hat, als zunächst die andere, späteren Tod herbeiführende Form, in der Atelektase und Erythrodiapedese bestehen: zu dieser zweiten subakuten Form des Ablaufs tritt erst, sozusagen als Komplikation, die örtliche Steigerung der peristatischen Hyperämie auf den stärksten Grad, eine Steigerung, die die Fremdkörper bewirken und deren Abklingen die „pneumonisch“ genannte Form der Exsudation, Leukocyten und Fibrin, liefert.

Wir haben überdies einige wenige mikroanatomische Beobachtungen zur Verfügung, die lehren, daß schon vor der Zeit des Eintreffens der Fremdkörper der sog. Pneumoniebefund entstehen kann: als allein auf die Nervendurchschneidung zurückzuführender Prozeß, der abnorm stark eingesetzt und die ihm zukommende Verlaufsform vollzogen hatte.

Die Mitteilung der Ergebnisse von Beobachtungen, die auch nach der zweiseitigen Neurotomie die Sonderstellung des Randes der Lunge bestätigt haben, und zwar im Rahmen dessen, was an früheren Stellen hervorgehoben wurde, muß unterbleiben, da unsere Beobachtungen infolge der technischen Schwierigkeiten nicht systematisch auf den Rand gerichtet gewesen sind. So bleibt nur noch eine Seite unseres Themas zu erörtern übrig: die Lokalisation der Produkte der Exsudation im

¹ *Traube, M.*: Beiträge zur Pathologie und Physiologie, Bd. I, S. 1 f. Berlin 1871.
² *Genzmer, Alfred*: Pflügers Arch. 8 (1874). — ³ *Frey, Otto*: Die pathologischen Lungenveränderungen nach Durchschneidung der Nervi vagi. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1877. — ⁴ *Zander, Richard*: Pflügers Arch. 19, 263 (1879).

weitesten Sinne des Begriffes im Acinus, wie sie uns die mikroanatomischen Präparate als gesetzmäßig enthüllt haben.

In typischer Ausbildung des Höhestadiums (um die 20. Stunde) befinden sich im Bronchiolus und in dem sich anschließenden zentralen Teil des Acinus dichtgedrängte Leukocyten, dazu Fibrin, während in der sich anschließenden Zone, der ersten peripherischen, in den hier um ein geringes minder verengten Alveolen, die Leukocyten spärlicher sind, das Fibrin zu fehlen pflegt und eine eiweißreiche Flüssigkeit anwesend ist; hierauf folgt die zweite peripherische Zone mit nicht verengten, sondern vom Anfangsstadium her erweitert gebliebenen Alveolen, die (schwächer eiweißhaltige) Ödemflüssigkeit enthalten. Bakterien, insbesondere Pneumokokken, sind zahlreich im zentralen Teil, spärlich in der ersten peripherischen Zone und fehlen in der zweiten.

Da die Reflexbahn unterbrochen ist, ist die skizzierte Wirkung zurückzuführen auf den Reizzuwachs, den die Bakterien (oder andere Fremdkörper) bringen. Dieser Reizzuwachs ist mit direkter Wirkung dieser auf die Strombahn erklärt worden, die je nach dem Grade der Arteriolenverengung einerseits, der Capillarerweiterung, die in einem und demselben Netz nachweislich verschieden sein kann, andererseits verschiedene Formen des Exsudats liefert: für diese ist maßgebend der Grad der Erweiterung und Verlangsamung: der stärkste Grad ergibt Exsudation von Leukocyten und (wenig) fibrinliefernder Flüssigkeit, der schwächere Grad eine minder große Zahl von Leukocyten in einem flüssigen Exsudat, aus dem kein Fibrin ausfällt, der noch schwächere Grad zellfreie, eiweißärmere Flüssigkeit, das sog. Lungenödem. Im Acinus schwächt sich die direkte Erregung der innervierten Strombahn in ihren Graden vom Bronchiolus, dem Ort der Reizung durch die Fremdkörper her — zonenförmig — ab.

Es sei noch angemerkt, daß — außer dem *Cheyne-Stokesschen* Atmungstypus — das zuerst von *Luisada*¹ als Wirkung der zweiseitigen Neurotomie beschriebene Auseinanderfallen der (unregelmäßigen) Periodizität der Tätigkeit der Atmungsmuskulatur und derjenigen der Lungenmuskulatur auch in den hier erwähnten Versuchen zeitweilig aufgetreten ist.

D. Schlußbemerkungen.

Der verfügbare Raum verbietet, die einzelnen Ergebnisse der Untersuchungen an der Lunge als ganzem Organ und an ihren Teilen zusammenzustellen; er verbietet auch, so notwendig und wichtig es wäre, die Beobachtungen in den Rahmen dessen, was der Physiologie von der Lunge als innerviertem Organ bekannt ist, einzureihen und in ihm zu erörtern. Es muß genügen festzustellen, daß die Unentbehrlichkeit der mikroskopischen Untersuchung der Lunge des lebenden Säugetiers eindringlich dargetan worden ist, und mit einigen allgemeinen Bemerkungen zu schließen.

¹ *Luisada, Aldo*: Beitr. Klin. Tbk. 73; 77 (1931).

Dazu werde an die Einleitung unseres Aufsatzes angeknüpft, in der die Innervation der Strombahn und der Muskulatur als experimental nachgewiesen hingestellt wurde. Wenn ein um die histologische Erforschung des vegetativen Nervensystems und seines Teiles, des Strombahnervensystems hochverdienter Forscher, *Stöhr*¹, in diesen Tagen der Auffassung Ausdruck verliehen hat, daß heute die anatomischen Feststellungen die Annahme des nervalen Einflusses auf „wohl jede einzelne Zelle“ der gesamten Strombahn des Körpers rechtfertigen, so kann dieser Ausspruch eines Anatomen denen, die in Überschätzung der anatomischen Methode der Physiologie glauben, Nerven nur da anerkennen und berücksichtigen zu dürfen, wo sie bis in die letzten Verzweigungen färbbar sind, entgegenhalten werden in dem Sinne, daß die angegebene Grundlage auch vom histologischen Standpunkt aus geboten ist. So erwünscht der Nachweis der Beschaffenheit der Verbindung der nachgewiesenen Nerven² der Alveolargänge mit den zwischen diesen gelegenen Lungencapillaren und den zugehörigen Lungenskelfasern ist, er kann abgewartet und es darf schon jetzt behauptet werden, daß die Beobachtungen ohne die vorgenommene Berücksichtigung des auf keine Weise ausschaltbaren Nervensystems nicht zu erklären sind. Demgemäß und gegenüber den Wirkungen, die auch von den extrapulmonalen Nervenstämmen nachweislich ausgehen, muß man an der Existenz des Nervensystems der Lungenstrombahn und Lungenskelfasern als an einer Tatsache festhalten und darf diesen Bestandteil des Organs bei der Erörterung keines einzigen Vorganges der Lunge, von der der normalen Lunge über die Tuberkulose bis zum Lungencarcinom, unbeachtet lassen. Unter somit vollberechtigter Ablehnung der Lehre von der (anervalen) Reizbarkeit der „aktiven Zellindividuen“ *Virchows*, einer Ablehnung, die auch die heute verbreitete abgeschwächte Fassung trifft, daß die Reize (außer an der Zelle) „auch“ am Nervensystem angreifen, unter Verwerfung auch der gangbaren Lehre als einer teleologischen: das Nervensystem „regele“ die Tätigkeit der Zellen, wurde den Beobachtungen eine naturwissenschaftlich-kausale Erklärung dadurch gegeben, daß Relationen zwischen den Reizen und dem von ihnen allein beeinflussten Nervensystem einerseits,

¹ *Stöhr, Philipp jr.*: Dtsch. med. Wschr. 1933, 1625. Mit großem Nachdruck weisen wir auf die Abhandlung seines Schülers *Karl August Reiser* hin: Z. Zellforsch. 17 (1933), die das „Terminalreticulum“ der Nerven der glatten Muskulatur, insbesondere der Media (und Intima) behandelt. — Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Vegetatives Nervensystem, Bd. 4, Teil 1, S. 265f. Berlin: Julius Springer 1928. — *Glaser, W.*: Die Nerven der Bronchialwand. — Z. Anat. 83 (1927). *Okamura, Sh.*: Z. Anat. 92, H. 1.

² Literatur über die Innervation der Lunge. — *Larsell and Dow*: Amer. J. Anat. 52 (1933). — *Takino, Matsuichi*: I.—III. Mitt. Acta Scholae med. Kioto 15, Fasc. 4 (1933). Aus den Angaben *Takinos* geht hervor, daß die Bronchien ein „intrinsic nervous system“, ein intramurales Nervensystem besitzen wie Herz, Magen und Darm.

der Strombahnwand und Muskulatur andererseits aufgezeigt und begründet wurden; dabei hat sich eine Grenze zwischen dem, was man der Physiologie und dem, was man der Pathologie zurechnet, nicht ergeben. Zu dieser Auffassung, derjenigen der Relationsphysiologie und -pathologie haben diese Untersuchungen einige bestätigende, spezielle Belege gebracht, von denen nur die lediglich quantitativ verschiedene Wirkung qualitativ verschiedener nervaler Reize, das Zutreffen des Stufengesetzes auf die Strombahn auch der Lunge und die maßgebende Rolle der terminalen Strombahngebiete des Organs für seinen Stoffwechsel genannt seien.

Diese sind es, denen noch einige Worte gewidmet werden sollen. Es hat sich herausgestellt, daß es die innervierten terminalen Strombahngebiete, bestehend aus Arteriolen, Capillaren und Venulae, sind, in denen sich die örtlichen Strombahnänderungen vollziehen und in Beziehung treten zum außerhalb der Strombahn gelegenen Gewebe, dessen muskulärer Teil als ebenfalls innerviert erkannt wurde; es hat sich weiter herausgestellt, daß sich diese örtlichen Strombahnvorgänge — in der Lunge — nur dann einstellen, wenn es sich nicht um das gleichmäßige Verhalten derselben unter physiologischen Umständen handelt, sondern um das abgeänderte, das stärkere Reizungen hervorbringen, die man als pathologische bezeichnet, sei es, daß die übrige Lunge unbeeinflusst erscheint, sei es, daß sie gleichmäßig schwächer beeinflusst wird. Die pathologische Anatomie verfügt über eine sehr große Kenntnis von umschriebenen morphologischen Befunden, die in relationspathologischer Auffassung sämtlich Wirkungen neurogener Funktionen sind: diesem Nachweis zufolge entstehen sie in den terminalen Strombahngebieten mit ihrer weitgehenden Selbständigkeit, neben der die ebenfalls große Selbständigkeit der in ihrem Bereich gelegenen Muskulatur der Endbronchiolen und der Alveolen steht, die man als terminale Lungenmuskulatur zusammenfassen kann. Diese Selbständigkeit der beiden Systeme, von denen das vasculare als das blutführende die Quelle ist, aus der alle Teilvorgänge schöpfen, ist in der verschiedenen Erregbarkeit ihres Nervensystems begründet; daneben steht, um die an anderen Stellen des Körpers gewonnenen Erfahrungen auf die Lunge anzuwenden, die ebenfalls weitgehende Selbständigkeit des Verhaltens der Arterien und der Venen ebenso wie der Bronchen, der eine — kalibermäßig — segmentale, proximalwärts abnehmende nervale Erregbarkeit zugrunde liegt.

Hiermit soll die Richtung gewiesen sein, in der sich die künftige, insbesondere pathologische Erforschung der Lunge zu bewegen hat, als eines neurovascularen und neuromuskularen Organs, dessen vom exorganischen peripherischen Nervensystem vermittelte Beziehung zum Zentralnervensystem den Organcharakter sprengt und beseitigt.

(Aus dem Pathologischen Institut der Charité Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Zur Frage der medullären Lymphadenose.

Von

Dr. A. F. Zanaty (Kairo).

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Februar 1934.)

Die Leukämien gehören zu den Krankheiten, die ihren Namen nicht ihrem eigentlichen Wesen, sondern nur einem ihrer Symptome verdanken. Nach den Studien *Ehrlichs* u. a. über die Mutterzellen der Blutkörperchen und ihre Bildungsstätten, letztere heute als blutbildende Organe zusammengefaßt, sollte der Name Leukämie im alten Sinne des Wortes als Erkrankung des Blutes selbst, so wie der Begriff des „Blutes als Organ“ in der neuen Nomenklatur vermieden werden. Diese Studien nämlich schaffen uns Klarheit über die Genese der Blutzellen. Wir wissen jetzt, daß keine im Blut zirkulierende Zelle sich da zu vermehren vermag. Denn alle diese Zellen stammen von Mutterzellen ab, die normalerweise in bestimmten Organen festgehalten werden, unter pathologischen Umständen jedoch in die Blutbahn gelangen oder von verschiedenen Organen gebildet werden können. Die „Leukämien“ werden jetzt als eine Erkrankung dieser Blutbildungsstätten aufgefaßt, mit oder ohne nachfolgende Veränderung des Blutbildes. In letzterem Fall aber ist ihr Name nicht mehr berechtigt; darum spricht man jetzt besser von Leukosen, d. h. Myelosen oder Lymphadenosen, die leukämisch, subleukämisch oder aleukämisch verlaufen können, je nachdem, ob die Leukocytenzahl des Blutes stärker oder weniger stark erhöht ist oder normal bleibt. Man versuchte, diese aleukämische Erscheinung morphologisch (aber nicht biologisch) zu erklären und behauptete, daß die lokale Zellwucherung im kranken Organ in diesen Fällen so rasch und aggressiv vor sich geht, daß die Zellabführungswege verstopft würden; unter dem Einfluß von Sepsis oder von Röntgenstrahlen (auch spontan, dann meist präagonal) könnten sie aber jederzeit wieder durchlässig werden und ein leukämisches Blutbild zulassen. Solche Formen von „aleukämischen Leukämien“ mit regionaler Tumorbildung nähern sich bereits den echten Tumoren.

Seit *Epstein* kennen wir noch eine Besonderheit im Krankheitsverlauf: er beschrieb als erster einen Fall von akuter Lymphadenose. Es stellte sich später heraus, daß die akuten bzw. subakuten Formen vorwiegend bei Lymphadenose, und zwar meist solcher bei jugendlichen Patienten auftreten.

Abgesehen von den im vorstehenden erwähnten Klassifizierungen der Leukämie weisen mehrere Forscher (*Naegeli, Pappenheim, Hirschfeld* u. a. m.) noch auf unterschiedliche Verlaufsformen bei lymphatischer Leukämie hin, je nachdem welches Organsystem oder Organ als am stärksten befallen im Vordergrund steht. Man spricht in diesem Sinne z. B. von einer Hautform (alleiniges oder vorwiegendes Befallensein der Haut), einer Milzform (vorwiegendes Befallensein der Milz). *Neumann* macht auf die Erkrankung des Knochenmarks bei Leukosen aufmerksam. Daß die Lymphadenose ihren Ausgangspunkt von irgendeinem Teil des lymphatischen Apparates nimmt, wird von fast allen Untersuchern anerkannt. Umstritten aber ist das Vorkommen einer Form von lymphatischer Leukämie, in der vorwiegend das Knochenmark befallen ist, und die als „medulläre Form“ der Lymphadenose zu bezeichnen wäre. *Pappenheim, Waltz* und *Dennig* sahen Fälle mit fortgeschrittener isolierter lymphatischer Erkrankung des Knochenmarks und schlugen für diese Krankheit, da sie aleukämisch verlief, die Bezeichnung „medulläre Pseudoleukämie“ vor.

Wir beschreiben nun im folgenden einen Fall, der die Besonderheiten dieser umstrittenen Krankheitsform deutlich aufweist.

Klinisches (gekürzt).

Klinische Diagnose: Panmyelophthise (aplastische Anämie).

Es handelt sich um einen 19jährigen jungen Mann (G. H.); Familiengeschichte o. B. Als Kind Masern. Alkohol- und Nicotinsucht liegen nicht vor. Ebenso besteht keine venerische Infektion.

Er war immer ziemlich blaß, fühlte sich körperlich aber durchaus kräftig. Vor 7 Wochen bekam der Pat. eine starke Erkältung. Bei einem Nachtmarsch wurde er von heftigem Regen durchnäßt. Am nächsten Morgen hatte er starke Schmerzen in den Leistenbeugen und in der rechten Kreuzbeingegend. Er konnte nicht gehen und lag 14 Tage zu Bett. Er wurde mit Wärme und Massage behandelt, stand dann wieder auf, wurde aber von Tag zu Tag zusehends blasser. Außerdem traten dumpfe, ständig anhaltende Schmerzen im Hinterkopf auf, die aber bei aufrechter Körperhaltung meist verschwanden. Nach körperlicher Anstrengung ermüdete der Pat. schneller als früher. Niemals Magenbeschwerden. Stuhl regelmäßig, Appetit gut.

Der behandelnde Arzt schickte den Pat. in die Medizinische Poliklinik des Charitékrankenhauses Berlin, die ihn mit der Diagnose Aleukie zur stationären Behandlung in die I. Medizinische Klinik desselben Krankenhauses überwies.

Befund. Pat. 1,76 m groß, 55,6 kg schwer, befindet sich in mäßig gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Hautfarbe blaß. Kein Ödem, kein Exanthem, auch keine nachweisbaren Drüsenanschwellungen, kein Ikterus, keine Cyanose. Fettpolster leidlich. Knochenbau mittelstark, Muskulatur mäßig entwickelt. Kopf nicht druck- oder klopfempfindlich. Tonsillen nicht belegt, nicht gerötet, etwas groß und zerklüftet. Am Halse keine Struma, keine nachweisbaren Drüsenanschwellungen. Lungen ohne krankhaften Befund. Am Herzen findet sich ein deutliches systolisches Geräusch über allen Ostien, am stärksten an der Basis. Puls beschleunigt. R.R. 90/40. Bauchdecken gespannt. Leber und Milz nicht nachweislich vergrößert (Milz perkutorisch I Querfinger oberhalb des Rippenbogens). Leib nicht druckschmerzhaft, ohne Resistenzen. Urin ohne krankhaften Befund.

Blut. Senkung 35/80, Hämoglobin 35%, Leukocyten 3800, Erythrocyten 2245000, Blutungszeit 50 Sek., Gerinnungszeit fängt an bei 3½ Min., ist bis 6 Min. komplett. Dicker Tropfen (—), keine Polychromasie.

Differentialblutbild. 15. 6. 33: Hämoglobin 44%, Erythrocyten 1880000, Leukocyten 3600, Basophile —, Eosinophile —, Myelocyten —, Jugendliche —, Stabkernige —, Segmentkernige 5, Lymphocyten 92, Monocyten 3. — 20. 6. 33: Hämoglobin 40%, Erythrocyten 1510000, Leukocyten 5600, Basophile —, Eosinophile —, Myelocyten —, Jugendliche —, Stabkernige 4, Segmentkernige 4, Lymphocyten 89, Monocyten 3. Wa.R. negativ, Kahn negativ, Blutgruppe II/A.

Verlauf. Pat. bekommt 4mal Bluttransfusionen von 300 ccm wöchentlich ohne schwere Komplikationen. Hämoglobinbefund bessert sich nicht. Pat. bekommt dazu 3mal täglich Mucotrat und Salzsäurepepsin. Da nach der letzten Transfusion vom 7. 7. 33 in den folgenden Tagen kein erneuter Hämoglobinanstieg stattfindet, auch Polychromasie nicht steigt, wird die Indikation zur Splenektomie als gegeben angenommen und der Pat. der Chirurgischen Klinik überwiesen. Am 15. 7. 33 bekommt der Kranke eine Bluttransfusion von 300 ccm und 3 Tage später wird die Milz entfernt. Operation wird gut überstanden. 2 Tage später wird der Puls plötzlich schwächer und schwächer, der Kranke sieht blaß aus, verfällt sichtlich und stirbt im Verlauf einer Viertelstunde.

Sektion (S.-Nr. 853/33). Wir geben die für uns wichtigsten Befunde wieder: Leiche eines großen, schlanken, kräftig gebauten Mannes in mittlerem Ernährungszustand. Haut bleich. Am Penis keine Narben. Operationswunde sauber.

Bauchsitus. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fließt reichlich rötlichgelbe, klare Flüssigkeit heraus. Die Leber schneidet mit dem Rippenbogen ab. Wurmfortsatz frei beweglich. Milz nicht vorhanden. Operationsfäden am Fundus des Magens und am Pankreasschwanz. Übrige Bauch- und Beckenorgane an richtiger Stelle. In der Bauchhöhle finden sich etwa 600 ccm rötliche, etwas trübe Flüssigkeit. Zwerchfellstand links 4. Intercostalraum, rechts 4. Rippe.

Lungen ein wenig gebläht. Thymus stark verfettet. Die linke Pleurahöhle enthält 350 ccm, die rechte etwa 200 ccm einer rötlichen, etwas trüben Flüssigkeit. Der rechte Unterlappen ist mit der Brustwand geringfügig verwachsen. Herz größer als die Leichenfaust, links gut kontrahiert, rechts schlaff. In den Kammern und der Arteria pulmonalis reichlich Cruor, Speckhautgerinnsel und flüssiges Blut. Rechtes Herz erweitert, Klappenapparat intakt. Herzmuskel auf dem Schnitt gleichmäßig rotbraun. Die *Lungen* sind etwas zu schwer, an den Rändern leicht gebläht, an den paravertebralen und unteren Partien dunkelrot, stark blutartig und von festerer Konsistenz. Hilusdrüsen nicht vergrößert. Bronchien enthalten hellrötliche, schaumige Flüssigkeit. *Halsorgane:* Der Zungengrund zeigt starke Ausbildung der Follikel, die Tonsillen sind stark vergrößert, sehr zerklüftet und von dunkelblauroter Farbe. Die linke Tonsille entleert auf Druck weiche, gelbliche Pfröpfe. Die Schleimhaut der Speiseröhre und der Luftröhre ist außerordentlich blaß. Die paratrachealen Lymphdrüsen sind nur ganz geringgradig vergrößert, mittelfest, graugelblich, mit schwärzlichen Einlagerungen. Von den oberen Halslymphknoten sind nur zwei ein wenig vergrößert, von fester Konsistenz und rotgelber Farbe. Schilddrüse klein, von gehöriger Form und Beschaffenheit. Thymus ziemlich fest, auf dem Schnitt blaßrosa, feingekörnt. *Bauchorgane:* Milzvene enthält flüssiges Blut und etwas Cruor. *Milz* (in der Chirurgischen Klinik exstirpiert und von letzterer dem Pathologischen Institut überwiesen) nicht wesentlich vergrößert, von bräunlichbläulicher Farbe. Follikel deutlich. (Zwei Nebennilzen von mittelfester Konsistenz und bräunlichbläulicher Farbe fanden sich an der linken Seite des großen Netzes.) *Leber* vergrößert, von teigiger Konsistenz, von regelrechter Form. Oberfläche glatt. Leberunterfläche schwarzgrün. Übrige Oberfläche und Schnitt gelblichbräunlich, blaß und feucht; undeutliche Läppchenzeichnung. Gallenblase o. B. *Nebennieren* sind gehörig. *Nieren*

regelmäßig groß, auffallend blaß. An den *Beckenorganen* fällt nur die starke Blässe der Schleimhäute auf. Die *Lymphdrüsen* im Bauchraum, sowie die Achsel- und Leistendrüsen sind nicht vergrößert. *Magen-Darmkanal*: Im Dickdarm gelblicher Kot, im Dünndarm gelbliche Flüssigkeit. Darmschleimhaut graugrün; die Dünndarmschleimhaut zeigt eine fleckige schwärzliche Verfärbung. Magen sehr weit; unter der verdickten, graugrünen Schleimhaut zahlreiche kleine Blutungen. Das *Knochenmark* in beiden Oberschenkelknochen (Abb. 1) ist allgemein blässer als normal. Die obere Hälfte der Diaphyse und die obere Metaphyse sind durchsetzt von etwa kirschgroßen, unscharf begrenzten, grauweißen, etwas glasigen Knoten (nicht fettig), die nur auf die Marksubstanz beschränkt sind und auf die Knochensubstanz nicht übergreifen. Diese Knoten bröckeln nicht, sind nicht nekrotisch; sie sind leicht schneidbar (keine Verkalkungsherde), von etwa hirntartiger Konsistenz. Die restlichen Teile des Oberschenkelknochenmarks sind durchsetzt von vielen kleinen bis stecknadelkopfgroßen, ebenfalls unscharf begrenzten grauweißen Knötchen. Die größeren wie auch einige der kleinen Knoten sind umgeben von deutlich roten Bezirken. Die *Wirbelkörper* (Abb. 1) sind auf der Schnittfläche zu blaß. An einigen sieht man unscharf begrenzte Teile von weißlicher Farbe und dichterem Gefüge, die einen vermehrten Gehalt an weißen Zellen vermuten lassen.

Organgewichte. Nieren 260 g, Leber 1560 g, Blut 200 ccm, Milz exstirpiert.

Der *Blutausstrich* (aus der Klinik) zeigt auffallende Leukopenie und hochgradige allgemeine Blässe der überwiegend gleich großen und nicht vergrößerten Erythrocyten.

Die wenigen vorhandenen weißen Blutkörperchen sind weitaus überwiegend Lymphocyten (unter 100 Zellen 6 Granulocyten, 5 Stabkernige, 1 Eosinophiler und 94 Lymphocyten). Leukocyten Gesamtzahl 3600.

Lymphocyten. Die Lymphocyten sind im allgemeinen aufgelockert, Kerne chromatinarm, Protoplasma mehr oder weniger reichlich, sehr blaßblau, manchmal Vakuolen enthaltend und ohne *Azurgranula* (nur in einer Zelle fanden wir einige blaßbrüchliche Stäbchen und 2 Granula), öfters mit gezacktem, unregelmäßig zerrissenem Rand.

Differentialbild der Lymphocyten. Unter den 94 Zellen erkennen wir drei verschiedene Typen:

Typ I. (30 Zellen) deutlich größer als ein Erythrocyt (10–11 μ); größer, runder

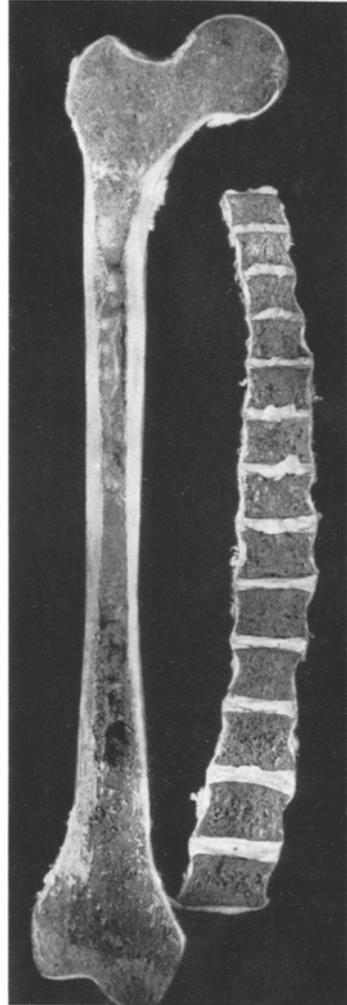


Abb. 1. Oberschenkel: Die dunklen Stellen stellen Herde mit „Erythropoese“, die weißen stellen solche mit „lymphatischer Metaplasie“ dar. Wirbelsäule: Lymphatische Metaplasie besonders stark im 8. und 9. Wirbel von oben gezählt.

Kern, meist ganz wenig blaßblaues Protoplasma, Kerne sehr chromatinarm, Chromatingerüst sehr fein; locker und blaulila.

Typ II. (9 Zellen) deformiert, schollig gebaut, zerrissen, manchmal wie zerflossen oder verwaschen aussehend; oft große, blasse Kerne von Lymphocyten (Protoplasma fehlt).

Typ III. (55 Zellen) wie kleine normale Lymphocyten, nur oft chromatinarm; einige nähern sich in Beschaffenheit und Größe den unter I. beschriebenen Typen.

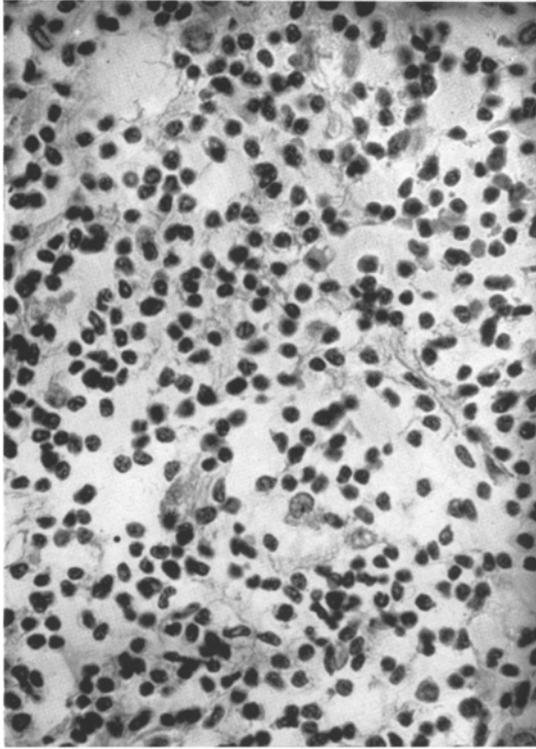


Abb. 2¹. Knochenmark des Oberschenkels: Grauweiße Knoten (Paraffinschnitt, Hämatoxylin-Eosinfärbung): fast vollkommen lymphatische Metaplasie; grobes Reticulum. Opt.: Starke Vergrößerung. Florite 4,5 mm, Ok. 6 Zeiß, Auszug 70 cm.

oft exzentrisch in einem großen, blaßblauen, homogenen Protoplasmahof (Erythroblasten und Normoblasten). Sehr selten findet man einen granulahaltigen Myelocyt oder Promyelocyt. Die Färbung mit *Loefflers* Methylenblau bestätigt den obigen Befund. *Oxydasereaktion* am Tupfpräparat bis auf ganz vereinzelte Zellen negativ.

¹ Schnitte stammen von Paraffinmaterial und sind mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Nur für Oxydase wurden Gefrierschnitte gebraucht und nach *Grahams* Ausstrichmethode gefärbt. *Grahams* Methode (Peroxydase) haben wir ohne Nachfärbung für unsere Schnitte angewandt.

Tupfpräparate vom Knochenmark (Giemsa):

Das Tupfpräparat zeigt auffallend viel Zellen, deren runde oder ovale, oft unregelmäßig konturierte Kerne (meist etwas größer als Erythrocyten), ein lokales feingebauetes, oft 1 bis 2 Nukleolen enthaltendes Chromatingerüst haben. Chromatingehalt oft gering. Das bei vielen Zellen fehlende, sonst meist geringe Protoplasma ist völlig granulafrei, ganz schwach blaßblau und am Rande meist unregelmäßig zerrissen, d. h. diese Zellen ähneln sehr den im Blutausstrich vorkommenden, als Typ I bezeichneten Zellen. Darunter finden sich einige etwas kleinere, chromatinreichere, glatt konturierte Zellen mit größerem Chromatingerüst, im übrigen den vorher unter Typ III beschriebenen Zellen des Blutausstriches sehr ähnlich. Dazwischen liegen ab und zu einzelne Zellen, deren Kerne ein radspeichenähnliches, grobes Chromatingerüst zeigen. Sie sind chromatinreich und liegen

Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnitte.

Femur-Knochenmark (obere Hälfte der Diaphyse) (grauweiße Knoten!) (Abb. 2): Es besteht vorwiegend aus granulafreien Rundzellen mit reichlich ovalen, relativ chromatinarmen Reticulumzellen und Reticulum dazwischen. Die granulafreien Zellen setzen sich zusammen aus nukleolenhaltigen Zellen (Lymphoblasten) verschiedener Größe und Reife bis zu Zellen, die reichlich klumpiges Chromatin enthalten (kleine Lymphocyten). Das Knochenmark ist sehr erythrocyten- und erythroblastenarm, Fettmark nicht vorhanden; nur stellenweise sieht man einige Fettzellen. Im Bereich der makroskopisch sichtbaren weißen Knoten des Oberschenkelmarks ist es zu einer mehr oder minder starken Bildung von Fasern und

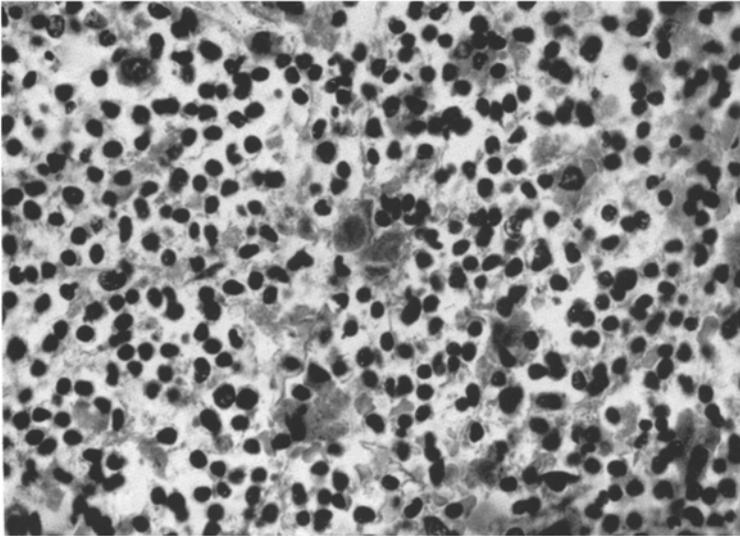


Abb. 3. Knochenmark des Oberschenkels: Rote weichere Anteile: lymphatische Metaplasie, ziemlich reichlich Megakaryocyten. Opt.: Starke Vergrößerung. Florite 4,5 mm, Ok. 6 Zeiß, Auszug 70 cm.

Spindelzellen zwischen dem lymphoiden Gewebe gekommen. Dieses tritt an solchen Stellen an Menge etwas zurück. Die Faserbildung ist teils fleckig und streifenförmig, teils auch über größere Bezirke verbreitet. Capillaren und Sinus sind zusammengepreßt und enthalten oft nur vereinzelte Erythrocyten. Ihre Wandendothelzellen sind stellenweise deutlich geschwollen, zeigen aber keine Mitosen, die auffallenderweise in den lymphoiden Zellen häufig vorhanden sind. Bei *Bielschowsky*-Färbung erscheint das Reticulum vermehrt und geht nur von den Reticulumzellen aus. Die Rundzellen sind in das Netz eingestreut.

Die roten, weicheren Anteile des Oberschenkelmarks (Abb. 3) bestehen ebenfalls aus lymphoidem Gewebe mit feinem Reticulum, enthalten aber einige Granulocyten, ziemlich reichlich Megakaryocyten, sowie Normoblasten und viele Erythrocyten. Eine Bildung von straffen Fasern ist hier nicht zu beobachten. Der Gehalt an feinen Capillaren ist hier etwas reichlicher. *Thymusdrüse* (Abb. 4 und 5): In den Läppchen fehlt die Mark- und Rindenzeichnung vollkommen. Die Läppchen sehen makroskopisch homogen und dunkelblau aus und sind stark vergrößert (0,5–1 cm groß) (normale Größe 0,5–2 mm). Sie zeigen lymphatische Umwandlung und bestehen durchweg aus einem mit Rundzellen (Lymphocyten) vollgestopften Reticulum.

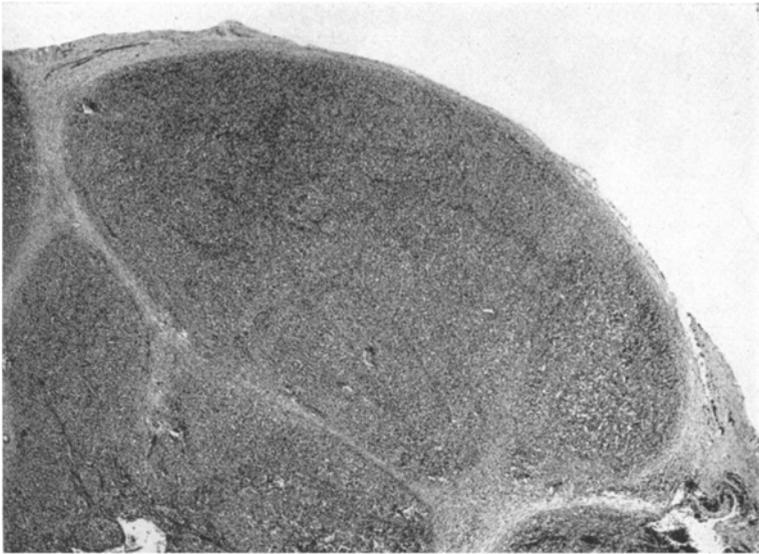


Abb. 4. Thymus: Die vergrößerten Lappchen des Thymus zeigen vollkommene lymphatische Metaplasie. Rechts Durchwanderung der Lymphocyten durch die Kapsel. Opt.: Lupe Zeiß Mikroplan. 2 cm B.W. Auszug 45 cm.

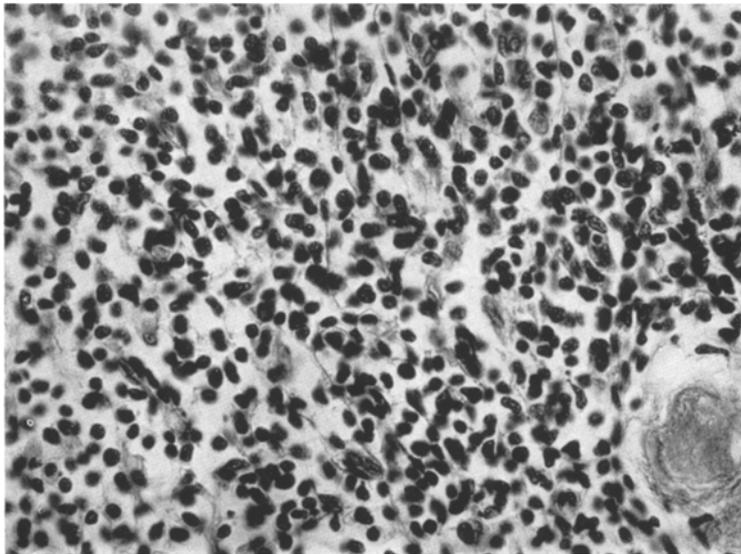


Abb. 5. Thymus: *Hassalsches* Körperchen rechts unten. Verschiedene Stadien der Mitose. Opt.: Starke Vergrößerung. Florite 4,5 mm, Ok. 6 Zeiß, Auszug 70 cm.

Die lymphoiden Zellen sind hier von ähnlicher Größe und Form wie im Knochenmark, vielleicht im Durchschnitt eine Spur kleiner, ihre Kerne jedoch größer und

das Chromatin etwas zu klumpig. Unter den Lymphocyten finden sich zahlreiche Mitosen. An einigen Stellen erscheinen die die Läppchen umgebenden Bindegewebszüge wie von den aus den Läppchen nach außen dringenden Zellmassen zusammengedrückt und in die Länge gezogen. An anderen Stellen ist das die Läppchen bzw. das Organ umgebende Bindegewebe, das im ganzen vermehrt erscheint, so stark mit Lymphocyten infiltriert, daß die Läppchengrenzen nur undeutlich zu erkennen sind. (Makroskopisch war das Organ auffallenderweise mit der Umgebung stark verwachsen.) *Hassal-*sche Körperchen von verschiedener Größe wie auch kleine Herde von Eosinophilen sind ziemlich selten.

Halslymphknoten zeigt weitgehende Aufhebung seiner Struktur, nur hier und da finden sich noch Sinus und einzelne Keimzentren. Im übrigen bietet er das Bild eines strukturlosen lymphatischen Gewebes. *Leber*: Im allgemeinen sieht man keine deutlichen Infiltrate in der Leber. Nur stellenweise zeigt die *Glissonsche Kapsel* einen vermehrten Gehalt von Lymphocyten, der aber im Rahmen des Normalen bleibt. Vereinzelt Lymphocyten auch zwischen den Leberzellbalken (in Capillaren oder in deren Umgebung). Nirgends Vermehrung und Vergrößerung der *Kupfferschen Sternzellen*. Lebergewebe dissoziiert. Mit Sudanfärbung zeigt es eine fein- bis mitteltropfige centroacinäre Verfettung.

Niere. Unter drei untersuchten Blöcken fand sich in einem derselben ein etwa 2 mm großes, in der Nierenrinde gelegenes Infiltrat. Die unmittelbar unter der Kapsel liegenden, herdförmig angeordneten Lymphocyten drängen sich weiter nach der Tiefe zu zwischen die Kanälchen und die Glomeruli, erreichen aber nicht die Markzone.

Wirbelkörper. Die Markräume enthalten lymphoides Gewebe: zartes Reticulum und Rundzellen, die etwas größer als Lymphocyten sind.

Milz (Abb. 6). Die Follikel sind gut mittelgroß, ihre Lymphocyten liegen sehr dicht; hier und da Keimzentren. Begrenzung der Lymphfollikel gegen die rote Pulpa unscharf. Rote Pulpa außerordentlich zellreich, ihr Zellgehalt besteht größtenteils aus Lymphocyten. Sinus nur noch zum Teil erkennbar. Sinusendothelien hier und da etwas hoch und springen knopfförmig in die Lichtung

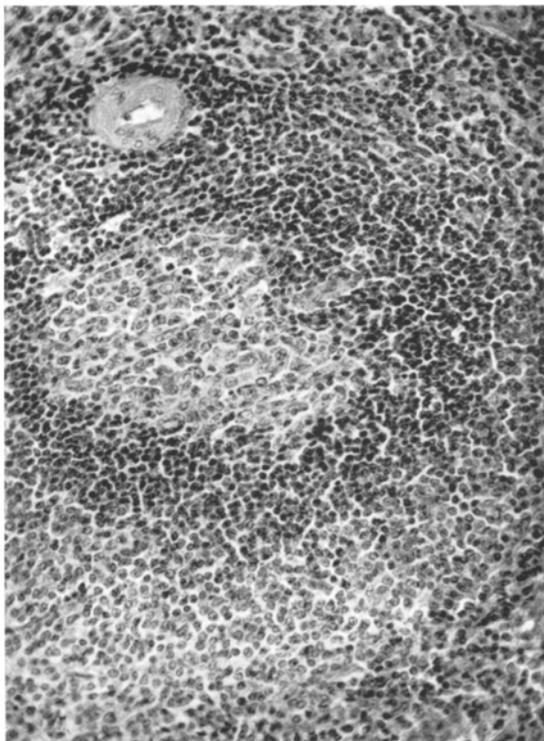


Abb. 6. Milz: Ein *Malpighisches* Körperchen mit Arteriole (exzentrisch) und mit einem Keimzentrum. Daneben ist die Pulpa von den gleichen Zellen durchsetzt, die sich auch im Keimzentrum finden. Opt.: Auszug 57 cm, 20 Apochr.

vor. Ihre Kerne ähneln denen der Lymphocyten in den Pulpasträngen. Zahlreiche Zellen der Pulpastränge sind dicht mit Hämosiderin beladen.

Lunge. Im untersuchten Stück keine leukämischen Veränderungen. Hier und da kleine Rundzellenanhäufungen im peribronchialen Gewebe, die sich jedoch nicht von den Infiltraten bei chronischer Peribronchitis unterscheiden lassen.

Magen und Dünndarm. Schleimhaut zum Teil postmortal verändert; abgesehen von einigen kleinen Rundzellen in der Submucosa sind sämtliche Wandteile o. B.

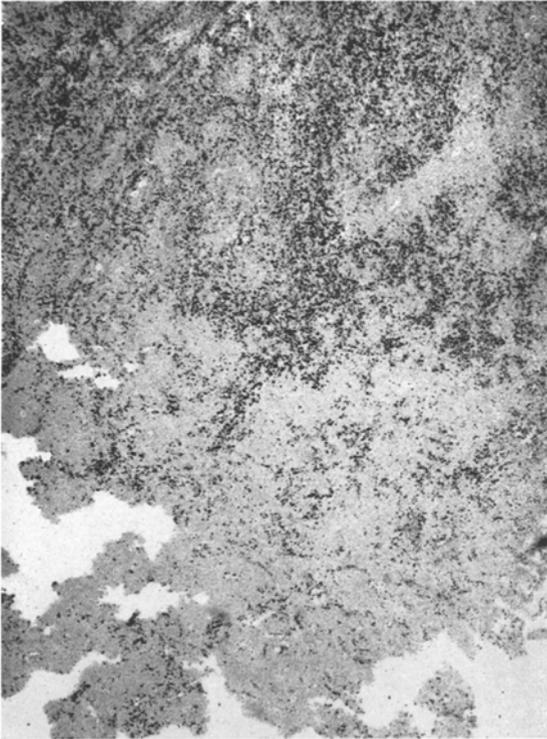


Abb. 7. Femur (Oxydase): Die dunklen Stellen sind oxydase-positive Zellen (im Schnitt dunkelrot). Die weißen Stellen sind oxydase-negative Zellen = Lymphocyten; kein Fettmark. Opt.: Lupe Zeiß Mikroplan. 2 cm B.W. Auszug 35 cm.

Herz. Bei Hämatoxylin-Eosin- und Sudanfärbung ohne krankhaften Befund. *Oxydasereaktion* (Knochenmarkschnitt) an den weißen Stellen bis auf ganz vereinzelte Zellen negativ.

Oxydasereaktion am Milzschnitt (Abb. 8). *Malpighische* Körperchen gut als helle, abgegrenzte Fleckchen zu sehen. Sie sind *bei dem Alter* des Patienten nur wenig vermehrt und vergrößert. Die Pulpa ist mit oxydase-negativen Zellen vollgestopft und enthält nur vereinzelte oxydase-positive Zellen, die bisweilen um die *Malpighischen* Körperchen herum in größeren Zellen zu finden sind.

Aus den vorstehend geschilderten Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß es sich bei unserem Fall vorwiegend um eine lymphatische Metaplasie des Knochenmarks der langen Röhrenknochen und des Thymus handelt,

daneben um eine geringfügige Metaplasie des Knochenmarks der platten Knochen (Wirbelkörper), der Milz und der Niere, sowie um eine fragile solche der Leber und des Magens.

Es fiel uns auf, daß wir, abgesehen von zwei am Hals befindlichen geringgradig vergrößerten, nicht mit der Umgebung infiltrierend verwachsenen Lymphdrüsen keinerlei weitere geschwollene Lymphknoten finden konnten.

An dem klinischen Blutbefund fällt besonders auf:

1. Die lange bestehende hypochrome Anämie, die sich auch durch mehrmalige Bluttransfusionen nicht beeinflussen ließ.

2. Die absolute und relative Lymphocytose bei der deutlich verminderten Leukocytenzahl; von 3600 Gesamtzahl sind 95% Lymphocyten, d. h. 3400 Lymphocyten (normal dagegen sind von etwa 6000 nur 25% Lymphocyten, d. h. 1500); folglich ist die Zahl der Lymphocyten absolut größer als das Doppelte des Normalen.

3. Die qualitative Veränderung der Lymphocyten im Sinne der

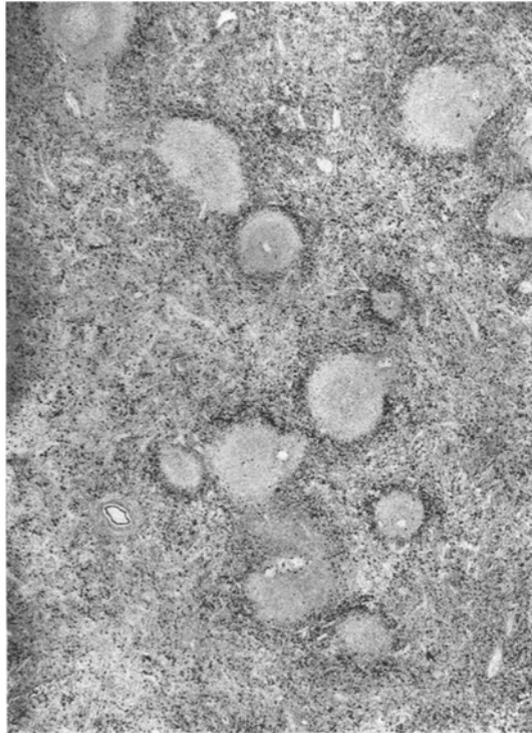


Abb. 8. Milz (Oxydase): Pulpa von oxydase-negativen Zellen durchsetzt. Opt. Lupe Zeiß Mikroplan. 2 cm B.W. Auszug 35 cm.

Vermehrung der unreifen Formen, charakterisiert durch: Größe, Abwesenheit von Azurgranula (*Naegeli*), durch das feine Gerüst der chromatinarmen Kerne, das blasse, zerrissene Protoplasma und vor allem aber durch die freiliegenden zerrissenen Kerne, die fast nur bei Lymphadenosen im Blut zu finden sind.

Alle Untersucher sind sich darüber einig, daß die Lymphadenose eine Systemerkrankung ist. Strittig aber ist die Frage, ob sie nur an einer Stelle oder an mehreren Stellen zugleich entsteht. *Naegeli* vertritt die Meinung, daß sie diffus, d. h. an verschiedenen Stellen des Körpers gleichzeitig ihren Ursprung hat. Er lehnt es ab, die am schwersten erkrankte Stelle als Ausgangspunkt zu betrachten,

da er beobachtete, daß eine primär ergriffene Lymphdrüsengruppe in ihrem Wachstum aufhört, dafür aber eine zweite zu wachsen beginnt und nachher im Vordergrund steht. Andere dagegen meinen, daß leukämische Infiltrate in einem einzelnen Organ anfangen und dort lokalisiert bleiben können. Manche Organe können daher ganz normal bleiben: Milz, Haut, Magen-Darmkanal, eine Gruppe von Lymphdrüsen oder sogar das gesamte Lymphdrüsen-system (*Rössle* beschrieb z. B. Nichtbeteiligung der gesamten Lymphdrüsen bei einem Fall von Lymphadenose). Meist aber befallen die leukämischen Infiltrate später auch andere Organe und entwickeln sich dann zur Systemerkrankung, eine Erscheinung, die von der Dauer der Krankheit und ihrem Verlauf abhängt. Man kann daher nach Meinung dieser Untersucher oft von der am schwersten befallenen Stelle auf den Ausgangspunkt der Krankheit schließen. (Bei unserem Falle ist das Knochenmark am stärksten befallen.)

Naegeli beschreibt in seinem Buch — je nach den klinischen Befunden — verschiedene Typen von Lymphadenose nach den Kombinationsformen der jeweils bei Lymphadenose befallenen Organe; z. B. generalisierte Lymphknotenschwellung und mäßige Milzvergrößerung (die weitaus häufigste Gruppe) oder Vergrößerung von nur einer einzigen Gruppe von Lymphknoten oder starker alleinstehender Milztumor ohne jegliche fühlbare Lymphknoten oder Fehlen jeder äußerlich erkennbaren Vergrößerung von Lymphknoten oder Milz, aber mit typisch leukämischem Blutbild oder (für unseren Fall von Bedeutung) das Bild einer schweren lang dauernden, ungeklärten Anämie ohne klinisch nachweisbare lymphatische Wucherung.

Die Fälle, in denen allein die Haut, die Milz oder ausschließlich eine lokalisierte Lymphdrüsengruppe befallen ist, verlaufen sehr häufig aleukämisch.

Unser Fall, der sonst klinisch kaum leukämische Erscheinungen zeigte, wies nur eine schwere lang dauernde Anämie auf. Da die Leukozytenzahl vermindert war, wurde der Fall als Panmyelophthise angesehen und darum die Milz entfernt. 2 Tage später starb der Patient. Bei der Sektion fiel vor allem die Beschaffenheit des Knochenmarks der Röhrenknochen auf: makroskopisch war das Oberschenkelknochenmark so fest, weiß und zellreich — dabei enthielt es sehr wenig Fett und rote Inseln —, daß an diffuse Metastasen eines bösartigen Tumors, an Lymphosarkomatose oder an Myelome gedacht werden konnte. Aber auch die Thymusdrüse wies auffallende Befunde auf: sie war groß, tumorartig und mit der Umgebung verwachsen; sie zeigte also Veränderungen, die man speziell auch bei Lymphadenose findet (*Marchand, Dionisi, Naegeli*). Damit nähern wir uns der Frage, ob es sich in unserem Falle nicht um die in der Einleitung erwähnte, bisher noch umstrittene medulläre Form von Lymphadenose handeln könnte. Zu dieser Frage sind nun verschiedene Punkte zu berücksichtigen.

Bei den Myelosen ist vor allem das Knochenmark von vornherein betroffen, da es ja beim Erwachsenen die einzige Bildungsstätte der myeloischen Zellreihe ist. Bei den Lymphadenosen hingegen stellt sich die Knochenmarksbeteiligung gewöhnlich erst viel später — in fortgeschrittenen Stadien — ein. Dies erklärt uns den frühzeitigen Beginn der Anämie bei der Myelose und ihr spätes Auftreten bei der Lymphadenose; daher auch die verhältnismäßig bessere Prognose der letzteren. Wir sind deswegen wohl berechtigt, die Anämie, wenn Blutungen und Infektionen als Ursache auszuschließen sind (wie in unserem Fall), bei Leukosen einmal als ein *Symptom* der Knochenmarkserkrankung, dann aber auch als einen Maßstab für ihren Grad und ihre Dauer anzusehen.

Das Knochenmark ist bei fortgeschrittener Lymphadenose gewöhnlich schwer befallen, diffus grau, manchmal auch tiefrot und fest oder weich, je nach dem Zellgehalt (Lymphocyten). In frühen Stadien — dies gilt für leukämische und aleukämische Formen — bilden sich zuerst Infiltrate in Form von Knoten (Lymphome), die meistens die mittelgroßen Gefäße umgeben und selbst von einem roten Hof (hervorgerufen durch eine Zone starker Erythropoese), umgeben sind. Letztere Erscheinung ist eine Folge der durch die Knoten ausgeübten Reizwirkung (*Naegeli, Piny, Sternberg, Banti, Moritz, Marchand, Ziegler*). Das Mark der kurzen Knochen ist meist homogen und hellrot gefärbt; manchmal aber auch so knotenförmig, daß an Myelomknoten zu denken ist. Selten ist es, wenn das Knochenmark in den Endstadien der Krankheit befallen ist; noch weitaus seltener aber ist es, insbesondere bei aleukämischen Formen, wenn das Knochenmark Fettmark bleibt oder als normal (als unbeteiligt) betrachtet werden kann (*Fleischner, Pentzold, MacWeeny, Marchand, Milné*).

Berechtigt ist die Frage, woher die Lymphocyten im Knochenmark stammen. Es ist bekannt, daß das normale Knochenmark keinerlei Lymphgefäße zeigt. Lymphocyten fehlen ganz im kindlichen Knochenmark (*Maximow*). Bei Erwachsenen beobachtet man meist einzelne kleine Lymphocyten, die zwischen den Markzellen liegen. Manchmal bilden sich aber auch Lymphfollikel im Knochenmark gesunder Personen, und hier insbesondere bei Stat. thym. lymphaticus (*Hedinger, Askanazy*). Der Ursprung dieser Lymphocyten im Knochenmark ist noch umstritten. Die Monophyletisten (Unitaristen) beziehen die Entstehung der lymphatischen Infiltrate im Knochenmark auf die Aktivität von Mutterzellen, die von *Maximow* u. a. als Hämocytoblasten bzw. Histiocyten, von *Pappenheim* als Lymphocytoide bezeichnet wurden [nach Erfahrungen mit Gewebekulturen können auch kleine Lymphocyten eine solche Funktion übernehmen (*Maximow*)]. Diese zum reticuloendothelien Apparat gehörigen Zellen befinden sich fast immer in der Adventitia der kleinen Gefäße. Ein Beweis für diese Annahme ist die Beobachtung, daß die kleinen Lymphocytenknötchen bei den obenerwähnten normalen

Fällen meist in der Peripherie der kleinen Gefäße gefunden werden und bei Lymphadenose auch anfangs in der Peripherie der Arteriolen erscheinen, von dort aus in das Gewebe hineindringen und damit die Umwandlung des Knochenmarks hervorrufen (*Banti*). Die Polyphyletisten (Dualisten und Trialisten) begnügen sich mit der Annahme, daß die lymphatische Metaplasie des Knochenmarks von den wenigen Lymphocyten, die immer im Knochenmark vorhanden sind, herrührt oder von einem krankhaft veränderten Funktionsverhalten des reticuloendothelialen Apparates.

Bei unserem Fall war aber das Endothel der Knochenmarkscapillaren — ein Teil des reticuloendothelialen Apparates, folglich neue Zellen produzierend — fast normal, frei von Mitosen und nur stellenweise geschwollen.

Man hat den Eindruck, daß der reticuloendotheliale Apparat gar keinen Anteil an der Produktion der Lymphocyten genommen hat, und daß das vermehrte Reticulum (Fasern und Zellen) sich deutlich in bezug auf Zellform und Lage von den Lymphocyten abhebt; dies spricht gegen den Ursprung der Lymphocyten vom Reticuloendothel bei dieser pathologischen Reizung. Die Vermehrung des Reticulums sehen wir in unserem Falle als Folge einer lang dauernden Reizwirkung an, wie sie auch bei chronischen Entzündungen gefunden wird. Die Entzündungslehre, wie sie von *Marchand*, *Ribbert*, *Ranvier* am Ende des 19. Jahrhunderts aufgestellt wurde, und die besagte, daß die perivascular liegenden Reticulumzellen schwellen, sich mitotisch teilen und in das Gewebe auswandern (Wanderzellen, Histiocyten, Monocyten), veranlaßte *Pappenheim*, die Ableitung der leukämischen Neubildungen von diesen Zellen als möglich anzusehen. Die Beobachtung von lymphocytenähnlichen Mutterzellen im Knochenmark (*Pappenheims* Lymphocytoide), die oben erwähnte Tatsache der perivascularären Anordnung der Infiltrate bei Lymphadenose und die Beobachtung des polyvalenten und aktiven Verhaltens der Lymphocyten im Kulturgewebe (*Maximow*) führten *Maximow* zur Verfechtung der unitaristischen Theorie.

Da sich alle Fachgelehrten darüber einig sind, daß die Lymphadenose in jedem Teil des lymphatischen Systems anfangen kann, ja sogar die lang bestrittene Milzform jetzt anerkannt wird, bleibt nur noch die medulläre Form der Lymphadenose strittig. Bevor wir auf diese näher eingehen, ist die Frage zu beantworten, ob das Knochenmark als Teil des lymphatischen Systems angesehen werden kann. Anders ausgedrückt: Können Lymphocyten normalerweise im Knochenmark gebildet werden? Die Unitaristen (*Pappenheim*, *Wolff*, *Maximow*) geben die Abstammung der Lymphocyten von Knochenmarkszellen zu. Für die Dualisten können die im Knochenmark vorhandenen Lymphocyten oder Lymphfollikel als Bildungsstätten von Lymphocyten in Frage kommen. Die theoretische Annahme, daß eine Lymphadenose im Knochenmark primär entstehen kann, steht demnach weder zum Unitarismus, noch zum Dualismus bzw. Trialismus im Widerspruch.

Im Schrifttum wird von Fällen berichtet, bei denen das Knochenmark auf das schwerste befallen war (*Dennig, Waltz, Pappenheim*). Da diese Fälle oft aleukämisch verliefen, wurden sie als Medullar-Pseudoleukämien bezeichnet. Englische und amerikanische Forscher sind sich aber fast ausnahmslos darüber einig, daß es eine medulläre Form der Lymphadenose gibt, und daß die obenerwähnten Fälle als solche zu bezeichnen sind. *Piny* fügt noch hinzu, daß diese Fälle vorwiegend subakut, seltener akut verlaufen, bis zum Ende aleukämisch bleiben und von Anfang an von schwerer Anämie begleitet sind, da das myeloische Gewebe frühzeitig zugrunde geht. Allerdings kommen diese Fälle selten vor. Fehlen pathologische Lymphocyten im Blute, so sind diese Fälle klinisch von der aplastischen Anämie kaum zu unterscheiden. Bei einem derartigen Fall von *MacCallum* war das Blutbild aber deutlich leukämisch und das ganze lymphatische Gewebe unbeteiligt; jedoch fanden sich vereinzelt Lymphocyten in den verschiedensten Organen, die die Lymphocyten siebähnlich aus dem leukämischen Blut abgefangen hatten. *Ehrlich* hat dieselben Präparate untersucht (1902) und war der Meinung, daß eine solche Leukämie von jedem Träger lymphatisches Gewebes ausgehen könne; deshalb vom Knochenmark ebenso wie von der Haut oder der Darmwand. *Naegeli* ist der Meinung, daß ein ausschließliches Befallensein des Knochenmarks bis jetzt noch nie nachgewiesen wurde; daher lehnt er eine medulläre Form der Lymphadenose ab. Bei den obenerwähnten Fällen von *Dennig, Waltz, Pappenheim* habe entweder die Untersuchung der anderen Organe gefehlt oder es seien doch Veränderungen in den Lymphknoten vorhanden gewesen. Die erste Annahme *Naegelis* machen wir auch gern zu unserer eigenen; denn solange bei Lymphadenose nicht alle Organe untersucht werden, kann der Ausgangspunkt der Krankheit nicht bestimmt werden, wenn auch der Prozeß in einem der untersuchten Organe weitgehend fortgeschritten ist. Daß aber Veränderungen in Lymphknoten vorhanden waren, zwingt uns nicht anzunehmen, daß der leukämische Prozeß in diesen Drüsen angefangen haben muß und daß er nicht an einer anderen Stelle angefangen haben kann. Diese Veränderungen sind im Gegenteil mit zunehmender Krankheitsdauer zu erwarten, solange man noch die Lymphadenose als Systemerkrankung ansieht.

In unserem Fall stehen die Knochenmarksveränderungen im Vordergrund. Sie sind so massiv und so weit fortgeschritten, daß anzunehmen ist, daß der Prozeß dort lange Zeit bestanden hat. Die lange bestehende Blässe bzw. Anämie kann einzig und allein dadurch erklärt werden. Das Knochenmark besteht mikroskopisch hauptsächlich aus Lymphblasten; daneben finden sich kleine Lymphocyten und verschiedene Übergangsformen. Mitosen sind oft vorhanden. Als Nebenbefund fällt die Beschaffenheit des Thymus auf: Verwachsungen und lymphatische Metaplasie mit Mitosefiguren; Befunde, worauf von verschiedenen Untersuchern bei Lymphadenosen besonders hingewiesen wird (*Naegeli*).

Um den Einwand von vornherein auszuschließen, die Krankheit sei primär in der Thymusdrüse entstanden, führen wir folgendes an:

Histologisch weist der Thymus zwei verschiedene Gewebsstrukturen auf, die entwicklungsgeschichtlich und funktionell scharf zu trennen sind. Der epitheliale Teil zeigt sich in den Reticulumzellen der Rinde und konzentriert sich im Mark als *Hassalsche* Körperchen. Dieser Teil entwickelt sich aus dem 4. Kiemenbogen. Neue Untersuchungen über die endokrinen Drüsen und ihre Beziehung zueinander zeigen, daß der epitheliale Teil, der das ganze Leben erhalten bleibt und mit den Immunitätsprozessen in Zusammenhang zu stehen scheint, der funktionell überwiegende Teil ist, während der lymphatische Teil nach der Pubertät verschwindet. Deswegen ist man heute geneigt, die Thymusdrüse als epitheliales Organ mit lymphocytärer Infiltration anzusehen und nicht als einen bedeutungsvollen Teil des lymphatischen Apparates. Nur bei einem kleinen Hundertsatz der häufig auftretenden Hyperplasie der verschiedenen Teile des lymphatischen Apparates zeigt der Thymus auch eine solche. Eine Lymphadenose, die sich in dem Thymus allein entwickelt, ist im Schrifttum niemals beschrieben worden. Die Erkrankung der Drüse tritt vorwiegend bei den chronischen Lymphadenosen, seltener bei subakuten auf und fehlt fast gänzlich bei akuten Fällen. Diese Beobachtung mag darauf hinweisen, daß die Erkrankung der Drüse erst sehr spät, bzw. nur bei fortgeschrittenen Fällen stattfindet. Auch darf man nicht vergessen, daß die Klassifizierung der verschiedenen Formen der Lymphadenose mehr klinisch-histologisch und weniger genetisch ist. Sie gründet sich auf Befunde des am schwersten betroffenen Organs.

Die wenig vergrößerte Milz, deren Pulpa mit Lymphocyten durchsetzt ist und deren *Malpighische* Körperchen im Verhältnis zum Alter des Patienten wenig vergrößert und ziemlich gut begrenzt sind und Keimzentren enthalten (was gegen einen fortgeschrittenen leukämischen Prozeß spricht), betrachten wir als sekundär beteiligt.

Fassen wir diese Veränderungen vergleichend zusammen, so können wir die starke Veränderung des Knochenmarks als Ausgangspunkt, Milz, Niere und die alleinig erkrankte Halslymphdrüse als später befallen betrachten, wodurch sich die systematische Natur der Krankheit zeigt. Die nach klinischer Angabe nur 6 Monate (wahrscheinlich aber länger) bestehende Anämie stützt unsere Behauptung. Die fast ständig aleukämische Natur der medullären Lymphadenose wird vielleicht den Mechanismus der aleukämischen Leukämien beleuchten. Während Megaloblasten, Normoblasten und wahrscheinlich auch Myeloblasten in den Blutcapillaren des Knochenmarks gebildet werden und so unmittelbar in die Blutbahn gelangen, brauchen die Lymphocyten, die im lymphatischen Gewebe gebildet werden, Lymphgefäße, um durch sie die Blutbahn zu erreichen. Wenn Lymphgefäße am jeweiligen Entstehungsort der Lymphocyten fehlen, können diese nicht in die Blutbahn auswandern; sie müssen an ihrem Entstehungsort bleiben und sich dort

anhäufen. Dies ist bei der medullären Lymphadenose der Fall. Einigen Lymphocyten mag es gelingen, entweder durch Wanderung (wenig wahrscheinlich bei Lymphocyten) oder durch Einbruch einen Weg in die Blutbahn zu finden; das zeigt sich in der *qualitativen* Beschaffenheit des aleukämischen Blutbildes. Man kann sich auch vorstellen, daß ein Eindringen von Lymphocyten in die Blutbahn nicht nur durch das Fehlen von Lymphgefäßen, sondern auch durch Verstopfung derselben verhindert wird; dies würde die relative Häufigkeit der aleukämischen Form bei Lymphadenose im Gegensatz zur Myelose erklärlich machen. (Hautform, Milzform und isolierte Lymphdrüsengruppenform verlaufen sehr oft aleukämisch.)

Erscheint diese mechanische und morphologische Erklärung der aleukämischen Lymphadenose einfach und vollständig einleuchtend, so spielen dennoch sowohl im normalen wie im kranken Organismus biologische, in ihrem Wesen noch unbekannte Vorgänge eine Rolle, die die Einfuhr von Zellen in die Blutbahn regeln; denn man findet einmal die unreifen Formen des Knochenmarks nicht im gesunden Blut, weiter gibt es auch eine aleukämische Form der myeloischen Leukämie. Bei der megaloblastischen Metaplasie des Knochenmarks bei perniziöser Anämie sind nur ganz wenige Megaloblasten in der Blutbahn; bei Panmyelophthase findet man manchmal aktives Knochenmark der langen Röhrenknochen.

Wenn wir nun mit *Naegeli* das Vorkommen einer medullären Lymphadenose verneinen wollten, so käme für unseren Fall höchstens die Diagnose Lymphosarkomatose in Frage.

Eine Lymphosarkomatose nach *Kundrat* hat folgende Kennzeichen: Sie beginnt erstens stets in einer Gruppe von Lymphdrüsen und nie systemartig an mehreren Stellen des Körpers zugleich. Ferner ist bei der Lymphosarkomatose das Wachstum nicht nur hyperplastisch, sondern auch örtlich infiltrierend. Drittens verbreitet sich die Krankheit metastatisch, lymphogen oder hämatogen. Wenn Knochenmark, Leber, Milz oder Nieren befallen sind, was ziemlich selten ist, dann finden sich in ihnen umschriebene Herde nach Art echter Metastasen; gerade hier fehlt jene für eine Systemerkrankung so beweisende, regelmäßig in jedem Interstitium anzutreffende lymphatische Zellbildung. Viertens bildet das Blutbild bei Lymphosarkomatose folgende Besonderheiten: Die Anämie ist kein Frühsymptom, das Differentialblutbild zeigt oft keine deutlichen Veränderungen. Sind solche vorhanden, dann sind meist die Neutrophilen infolge der durch Knochenmarksmetastasen gesetzten Reize vermehrt; im übrigen findet sich meist Lymphopenie und keine Lymphocytose, da die Lymphosarkomatose wie auch z. B. die Lymphogranulomatose das lymphatische System destruierende Krankheiten sind; sehr selten und ausnahmsweise kommen bei Lymphosarkomatose vereinzelte pathologische lymphoide Zellen in der Blutbahn vor, die sich deutlich von Lymphoblasten unterscheiden (Größe, Kernstruktur und Farbe). *Naegeli* meint sogar, daß Fälle, die im Schrifttum als Lymphosarkomatose mit

zahlreichen pathologischen Lymphocyten im Blut beschrieben sind, in Wirklichkeit wohl immer Lymphadenosen mit stark aggressivem Wachstum sind.

Vergleichen wir diese Richtlinien mit unseren Befunden, so geht hervor, daß wir unseren Fall nicht als Lymphosarkomatose ansehen können; denn er hat mit dieser nur gemein, daß er keine hämorrhagische Diathese zeigt, die bei Lymphosarkomatose nie vorkommt, die aber auch für die Diagnose einer Lymphadenose nicht unerlässlich ist.

Wir haben oben von einer besonderen, meist subakuten Form von Lymphadenose gesprochen. Es scheinen uns noch einige allgemeine Erwägungen über die Reaktion des lymphatischen Systems erwähnenswert: Während das beim Embryo in den verschiedensten Organen vorhandene myeloische Gewebe von der Geburt an rückgebildet wird, so daß das myeloische Gewebe von nun an nur auf das Knochenmark beschränkt bleibt, setzt mit der Geburt ein starkes Wachstum des beim Embryo noch vollkommen unentwickelten lymphatischen Systems ein und hält bis in das Jugendalter hinein an. Der in lebhaftem Wachstum befindliche lymphatische Apparat des Kindes spricht leicht auf Reize an und antwortet hierauf oft abnorm stark. Daraus erklärt sich:

1. Die physiologische Lymphocytose des Kindes, die meist aus großen (jungen) Lymphocyten besteht.

2. Die starke Lymphocytose bei Infekten (Pertussis, Masern, Tuberkulose). Diese Lymphocytose kann so stark sein (Glandularfieber — oder Pfeiffersches Drüsenfieber), daß sie mit Leukämie verwechselt wird.

3. Das Vorkommen von vorwiegend Lymphadenose bei Kindern und Jugendlichen.

4. Der überwiegend akute bzw. subakute Verlauf dieser Lymphadenose beim Kind und beim Jugendlichen im Gegensatz zum meist chronischen Verlauf dieser Krankheit beim älteren Menschen.

Wir heben zum Schluß noch einmal die Punkte aus dem Blutbefund unseres Falles hervor, die die Diagnose Lymphadenose stützen und geben zugleich für die Diagnostik einige Hinweise:

Wir finden bei subnormaler Leukocytenzahl eine deutlich relative und absolute Lymphocytose, wie sie allgemein bei aleukämischer Lymphadenose häufig ist. Ferner finden wir junge pathologische Lymphocyten, darunter solche mit freien zerklüfteten Kernen (*Schilling* nennt sie zerstrichene Formen oder Kernschatten), die fast nur bei Lymphadenose im Blutaussstrich erscheinen. Im Blutbild fehlt die Polychromasie, d. h. es finden sich keine Reticulocyten. Auch nach wiederholten Bluttransfusionen traten diese nicht auf, d. h. das Knochenmark war nicht mehr reizbar. Solche Befunde weisen auf die Möglichkeit einer Knochenmarkserkrankung hin und erfordern als erstes eine Knochenmarkspunktion, bevor eine so eingreifende Operation, wie die Milzexstirpation, ausgeführt wird. Sorgfältige Analyse des Blutbildes, besonders aber die Analyse der qualitativen Veränderung der weißen Blutzellen, kann oft auf die

leukämische Natur einer Erkrankung hindeuten. Es ist zu bedauern, daß dies in der Klinik oft nicht genügend beachtet wird. In der letzten Zeit haben wir z. B. drei Fälle zur Sektion bekommen, die mit der klinischen Diagnose Endocarditis maligna eingeliefert wurden (klinische Symptome: schwere Anämie, vergrößerte Milz, unregelmäßige Temperaturen) und von denen zwei myeloische, der dritte eine lymphatische Leukämie waren. Nicht zuletzt möchten wir auf die Herstellung von Tupfpräparaten aufmerksam machen, die von uns stets bei der Sektion von Blutfällen gemacht werden; sie ermöglichen einen Überblick über die natürliche Beschaffenheit der Zellen und sie gestatten eine Schnell-diagnose.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall besprochen, bei dem es sich allem Anschein nach um eine medulläre Form von Lymphadenose handelt. Wir halten uns demnach für berechtigt, das Vorkommen der bislang noch bestrittenen medullären Lymphadenose anzunehmen.

Unser Fall zeigt, daß die Anämie das einzige Symptom einer versteckten Leukose sein kann. Allgemein kann gesagt werden, daß bei Leukosen ein Parallelismus zwischen Anämie und Knochenmarkserkrankung besteht (im Sinne einer Ausschaltung der erythropoetischen Funktion des Knochenmarks infolge von starker pathologischer Zellverdrängung); solche zeigt sich am deutlichsten bei medullärer Lymphadenose.

Das Fehlen von Lymphgefäßen im Knochenmark kann vielleicht zur Erklärung der meist aleukämischen Natur der medullären Lymphadenose dienen, da hier die normalen Abführungswege der Lymphocyten in die Blutbahn fehlen.

Schrifttum.

- Banti*: Zbl. Path. 1904, Nr 1. — *Cohnheim*: Virchows Arch. 33. — *Dennig*: Münch. med. Wschr. 1900, 1297; 1901, 140. — *Dionisi*: Fol. haemat. (Lpz.) 7, 368. — *Ehrlich*: Charité Ann. 5, 198; 12 (1885). — *Epstein*: Dtsch. Arch. klin. Med. 44 (1889). — *Fleischer* u. *Penzoldt*: Dtsch. Arch. klin. Med. 26 (1886). — *Graham*: J. metabol. Res. 35 (1916). — *Hirschfeld*: Berl. klin. Wschr. 1916, Nr 14. — Fol. haemat. (Lpz.) 1904. Sammelref. Berl. klin. Wschr. 1905, Nr 32; 1907, Nr 25. — *Hirsch* u. *Alexander*: Berl. klin. Wschr. — *Hirsch* u. *Dünner*: Berl. klin. Wschr. 1915, Nr 1. — *Kundrat*: Wien. klin. Wschr. 1893, Nr 12. — *MacCallum*: Amer. J. med. Sci. 124, 653 (1902). — Text-Book of Pathology, 1932. — *MacWeeney*: Brit. med. J., 25. Febr. 1905. — Lancet 19. Nov. 1904. — *Marchand*: Münch. med. Wschr. 1908, Nr 8. — Berl. klin. Wschr. 1886. — *Maximow*: Text-Book of Histology, 1931. — *Milné*: J. amer. med. Assoc. 1913, 821. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931. — *Nothnagels* Slg. 1913, Monogr. Schweiz. Korresp.bl. 1910, Nr 3. — *Neumann*: Z. Heilk. 13 (1872). — *Pappenheim*: Arch. klin. Chir. 71; Z. klin. Med. 39 (1900). — *Pappenheim* u. *Hirschfeld*: Fol. haemat. (Lpz.) 5, 347. — *Piny*: Diseases of the Blood, 2nd Ed. — *Rössle*: Virchows Arch. 275, 310 (1930). — *Schilling*: Das Blutbild. — *Schittenhelm*: Enzyklopädie, 1923. — *Schridde*: Münch. med. Wschr. 1908, Nr 20. — *Virchow*: Virchows Arch. 5, 95. — *Walz*: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 2, 478 (1899). — *Ziegler*: Z. klin. Med. 72 (1910).

(Aus der Pathologischen Abteilung des Karolinischen Institutes zu Stockholm
[Vorstand: Prof. F. Henschen].)

Zur Frage der Sepsis mit allergischer Reaktion.

Von

Gerhard Meyer-Dörken.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Dezember 1933.)

Ein kurzer Hinweis auf *Klinges* soeben erschienene Rheumatismus-Monographie wie auf die in diesem Archiv mitgeteilten ausführlichen Untersuchungen von 5 Fällen seltenerer rheumatischer Gewebsveränderungen durch *Rössle* möge genügen, um folgenden Einzelbericht eines einschlägigen Falles zu rechtfertigen, der besonders geeignet erscheint, einen Beitrag zur Frage der Grenzbeziehung des in Rede stehenden Formenkreises zur Periarteriitis nodosa zu liefern. Ohne Problematik vorwegzunehmen, soll sogleich über die kürzlich im hiesigen St. Erikskrankenhaus beobachteten Befunde berichtet werden, wobei auf ausführliche klinische Angaben verzichtet werden kann, da seitens der Inneren Abteilung daselbst eine Veröffentlichung unter klinischen Gesichtspunkten beabsichtigt ist.

Familienanamnese des bei der ersten Aufnahme März 1933 19 Jahre alten Zeichners ohne Besonderheiten, insbesondere keinerlei tuberkulöse Belastung. 1923 Operation wegen rechtsseitiger *Warzenfortsatzentzündung*, sonst stets gesund bis Ende Februar 1933. Damals Erkrankung mit Fieber und Frösteln, nachdem einige Tage vorher *Halsfluß* bestand. Husten und Auswurf, anfangs rostfarben. Bei der Aufnahme wirkt Patient ausgesprochen *pneumonisch*. Im Verlauf der folgenden Monate Zeichen einer eigenartig langwierigen wandernden linksseitigen Lungenentzündung. Ferner zeitweise Galopprrhythmus, Blausucht, septischer Eindruck, so daß an Pankarditis gedacht wird. Das anfangs unauffällige Blutbild zeigt von Ende März an ungewöhnlich hohe *Eosinophilenwerte* mit 14 und 23%. Im Mai, während mehrfache Abscesse in den Leisten auftreten (Eiter enthält Staphylokokken), steigen die Eosinophilen im Blut auf 60 und 72%, um in der Folgezeit schwankende etwas geringere Werte anzunehmen. (Um etwaige örtliche Bedingtheit der Eosinophilie auszuschließen, wurde von verschiedenen Körperstellen entnommenes Blut untersucht.) Wiederholt vorgenommene Untersuchung auf Blutkeime stets negativ. Keine Wurmeier in den Abgängen. Bei der letzten vor der Entlassung August 1933 vorgenommenen Blutauszählung keinerlei Eosinophile mehr. September 1933 Neuaufnahme mit Fieber und Atemnot. Herz anfangs o. B., nichts Auffälliges an den Gefäßen der Gliedmaßen. Mehrfach vorgenommene Blutkulturen jedesmal negativ. Bluteosinophile jetzt 33%, in fast gleichmäßig ansteigender Kurve bis auf 77%! Während des vierwöchentlichen Krankenhausaufenthaltes mehrfache Ausbrüche eines Erythema exsudativum multiforme. Im Auswurf massenhaft Eosinophile. Alle Untersuchungen auf Tuberkelbacillen negativ, Wa.R. negativ. Vor dem Tode zunehmende Atemnot und Blausucht, zuletzt Galopprrhythmus. Gelenkschmerzen rheumatischer Art überschritten nicht das Maß der bei fieberhaften Krankheiten häufig zu beobachtenden Beschwerden.

Klinische Diagnose. Septikämie, Myokarditis mit akuter Herzinsuffizienz. Hochgradige Eosinophilie. Erythema exsudativum multiforme. Lungenaffektion.

Von einer erschöpfenden *anatomischen Diagnose* wurde zunächst Abstand genommen. Aus den zum Teil protokollmäßigen Aufzeichnungen soll auszugsweise folgendes mitgeteilt werden: Sepsis. Endokarditis acuta verrucopolyposa der Mitralis und Aorta. Perikarditis serofibrinopurulenta. Muskulatur der linken Kammer zeigt auf zahlreichen Einschnitten äußerst buntes Bild. Sie ist zum größten Teil ersetzt durch älteres und jüngeres, trübfeuchtes, graurotes bis graugelbes Granulationsgewebe. Durch die Innenhaut aller Höhlen schimmern zahlreiche gelbweiße, leicht erhabene und zusammenfließende Fleckchen durch, die etwa etwas älteren schmelzenden Leukocyteninfiltraten gleichen. Zahlreiche zum Teil zerfallende Thromben in beiden Herzkammern und linkem Herzohr. Kranzschlagadern auch bei genauester Betrachtung ohne Auffälligkeiten. Lungen groß und schwer, doch gleichmäßig elastisch. Lungenfell eigentümlich ödematös, läßt zahlreiche unscharf hervortretende gelbgraue punktförmige Herde hindurchschimmern. Walnußgroßer Infarkt des rechten Oberlappens. Lymphknoten des Mittelfells und an beiden Lungenwurzeln auffallend groß, feucht, graurot. Milz: Subakute Pulpahypertrophie, mehrere erbsengroße anämische Infarkte. Zahlreiche kleinere anämische Infarkte beider Nieren. Gekröselymphknoten stark geschwollen. Die beträchtlich vergrößerte *Leber* ziemlich fest, zeigt ganz auffallend breit hervortretende grauweiße Streifen periportalen Bindegewebes, die gesamte Schnittfläche in eigenartiger Weise groß musterm. Das Bild gleicht völlig der *Christellerschen* interstitiellen periarteriitischen Hepatitis, auf deren Beschreibung und Abbildung in der Originalarbeit daher verwiesen werden kann. In beiden großen Halsblutadern etwas ältere, teilweise in Organisation begriffene Thromben. Reichliches lymphatisches Gewebe der Zungenwurzel, die Gaumenmandeln dagegen atrophisch, zeigen in der Tiefe bohnen große narbige Stellen. Darmschleimhaut in der Nähe der Dickdarmklappe stark bräunlich, weist zahlreiche einzelne und gehäufte Lymphknötchen auf. Knochenmark der rechten Oberschenkel diaphyse eigenartig breiig graurot. Eröffnung der Schädelhöhle und der Gelenke mußte aus Gründen äußerer Rücksicht unterbleiben.

Das klinisch bereits eigenartige Krankheitsbild blieb so bis zum Schluß der Sektion unaufgeklärt, konnte aber hinsichtlich der Hauptkrankheit als Sepsis mit Pankarditis bezeichnet werden. Eine mit bloßem Auge erkennbare Form von Periarteriitis nodosa war nach den Leber- und Nierenveränderungen zu vermuten. Erst die mikroskopische Untersuchung ergab eine Bestätigung dieser Annahme, zugleich jedoch eine Gruppe von Befunden allergisch-rheumatischer Natur, die gestattet, hier von einem Grenz- oder Übergangsfall besonderer Art zu reden. Im einzelnen zeigte sich folgendes:

Leber. Das eigentliche Lebergewebe auffallend wenig verändert, aber durchzogen von jenen breiten schon mit bloßem Auge sichtbaren Streifen gewucherten *Glissonschen* Bindegewebes, das an verschiedenen Stellen recht ungleichen Zellreichtum zeigt, reichliche kollagene, stellenweise auch elastische Fasern enthält und vielfach stark von Haargefäßen durchsetzt ist. Die mitgeführten Gefäße, vor allem Schlagadern, aber auch Blutadern, größtenteils stark verändert, zeigen hauptsächlich gewaltige Wandverdickungen und verschieden starke Lichtungseinengung bis zu fast völligem Verschuß. Wandveränderungen fast nirgends von knotenförmigem Charakter oder als herdförmige Wucherungen, sondern in der Regel alle drei Wandbestandteile ziemlich gleichmäßig betreffend, deren Unterscheidung an vielen Querschnitten schwierig und erst bei Elasticafärbung etwas

deutlicher wird. Intimawucherungen, vor allem der Schlagaderäste mittlerer und kleinerer Rohrstärke beherrschen das Bild: zahlreiche polyypöse Bildungen, oft die fast aufgehobene Lichtung wie ein vielverzweigtes von Endothel bekleidetes Balkenwerk durchziehend. Häufig umschließen solche Netzbildungen kleinere, völlig wie Rekanalisationsversuche anmutende Lichtungen. An anderen Stellen völliger Lichtungsverschluß durch Endothelmaschenwerk. Nur selten stehen solche Wucherungen mit einer Art Granulationsgewebe im Bereich der Media und Adventitia in Verbindung. Unter den zahlreichen von den verschiedensten Stellen angefertigten Schnitten zeigt nur ein einziger schweren Mediaschaden einer Schlagader mit hyaliner Aufquellung und zelliger Durchsetzung sowie einerseits Übergang in aufgelockerte, zum Teil abgelöste und nekrotische Intima, der ein locker-massiver,

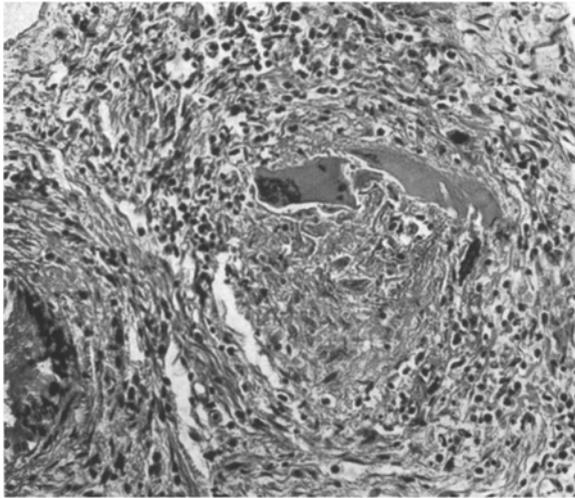


Abb. 1. Leber. Granulom in interstitieller Hepatitis mit besonders großen Riesenzellen.

aus krümeligen Massen bestehender Pfropf aufsitzt, andererseits in einen breiten Ring dichten adventitiellen Infiltrats, der zahlreiche eosinophile Blutzellen aufweist. Hier also durchaus das Bild einer Periarteriitis nodosa. Von diesem Einzelbefund abgesehen zeigt die Adventitia außer stellenweise deutlichem Reichtum an Eosinophilen keine weiteren Auffälligkeiten, sondern geht in das beschriebene breite Glissonsche Bindegewebe über. Hier an manchen Stellen deutliche perivaskuläre Hämosiderinablagerungen. Außer solchen zweifelsfrei als Gefäßveränderungen zu erkennenden Bildern kommen noch konzentrisch, palisadenartig oder rosettenförmig angeordnete Zellgruppierungen um kleine Lichtungen vor, die insgesamt etwa dem Querschnitt kleinerer Blutgefäße entsprechen, aber weder im Hämatoxylin-Eosin- noch im Elasticabild als sichere, etwa sehr weitgehend umgebildete Gefäße erkannt werden können. Ferner finden sich etwa miliare granulomartige Herde, deren Gefäßgebundenheit in keiner Weise nachgewiesen werden kann bzw. völlig außer Rede steht, meist mit krümelig-scholliger von wenigen Rundzellen durchsetzter zentraler Nekrose, auffallend deutlicher Palisadenstellung langer, zum Teil protoplasmareicher Zellen und auffallend großen Riesenzellen am Rand (Abb. 1).

Milz. Ähnliche Veränderungen an den Lymphknötchenschlagadern, doch lassen sich hier besser Übergänge von frischen zu älteren Veränderungen nachweisen. Einzelne Arteriolen mit breiter hyaliner Verquellung der Intima und hochgradiger Auf-

lockerung von Media und Adventitia. In Lymphknötchen, aber auch vereinzelt in der roten Pulpa kleinere und größere, eigenartig feinfädig-wolkige Herde, die zum Teil Fibrinfärbung annehmen.

An anderen Stellen weitgehende Nekrose der gesamten Gefäßwand mit Ausfüllung der Lichtung durch Pfröpfe, die meist wenige rote Blutkörperchen enthalten, hauptsächlich auch aus feinkörniger von Rundzellen durchsetzter Masse bestehen. Offenbar Folgezustände stellen granulomartige, um mehr oder weniger deutlich erkennbare Reste von Lymphknötchenarteriolen angeordnete Herde aus konzentrischem krümelig-nekrotischem Gewebe dar (Abb. 2). Von zierlichen Endothelbälkchen durchzogene Gefäßlichtungen ohne Beteiligung der mittleren und äußeren Wand ähnlich wie in der Leber. Rote Pulpa stellenweise sehr reich an Eosinophilen.

Herzmuskel. Von verschiedenen Stellen entnommene Stücke zeigen übereinstimmend schwerste frische Myokarditis neben überaus zahlreichen, meist frischeren, oft von vielen Haargefäßen durchsetzten myokarditischen Narben. Neben solchen Narben zweifelsfrei myogene Riesenzellen. Unter den Entzündungszellen ganz vorwiegend gelapptkernige Weiße, aber nur stellenweise auffallende Mengen von Eosinophilen, manchmal sehr viel Plasmazellen. Nirgends typische *Aschoffsche* Knötchen, nirgends spindelförmige rheumatische Narben. Dagegen zeigen die Kranzgefäße ähnliche Veränderungen wie für Milz und

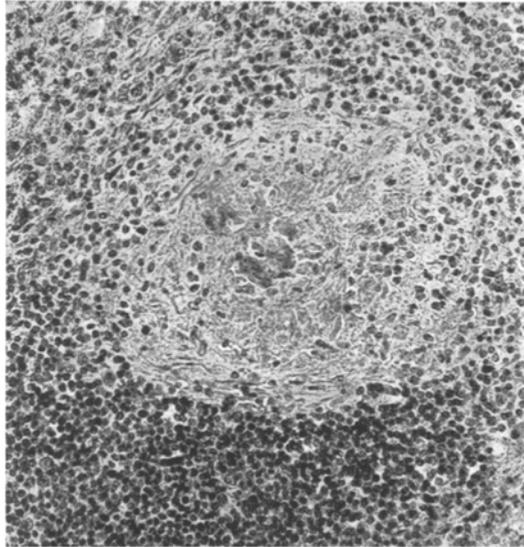


Abb. 2. Milz. Konzentrische Nekrose an Stelle einer Lymphknötchenschlagader.

Leber beschrieben unter Vorherrschen von Endothelwucherungen. Nur vereinzelt periarterielle Entzündung mit paravasculären Eosinophilenhaufen, jedenfalls nirgends Bilder einer eigentlichen Periarteriitis nodosa. Besondere Befunde im Epikard und darunter gelegenen Herzfleisch: hier ganz ungewöhnlicher Reichtum an Eosinophilen, stellenweise rein „eosinophile“ Epi- und Myokarditis, rundliche und streifenförmige, miliare und größere, sehr feinkörnige bis krümelige Nekrosen in der Muskulatur, die sich sehr auffallend dunkelrot und dunkelblau färben, ohne daß sich Spaltpilze nachweisen lassen (Abb. 3). Ähnliche Nekrosen im epikardialen Fettgewebe, ohne daß sich Gefäßgebundenheit aufzeigen läßt. Auch hier Gefäße zum Teil wie oben beschrieben, vorwiegend Arterien mit allen Stadien pro- und regressiver Veränderungen. Die Vena magna cordis zeigt dichte subendotheliale Durchsetzung der Intima mit Massen von Eosinophilen: eine rein „eosinophile“ Endophlebitis coronaria. Bei Fibrinfärbung fast überall in den frischen Narben blaue Strähnen und Streifen, oft ausgesprochen um größere Schlagaderästchen angeordnet.

Aorten- und Mitralsegel. Etwas ältere Thromboendokarditis mit hyalin-fibrinoid gequollenem Bereich, jedoch nichts Knötchenförmiges, kein eitrig-phlegmonöser

Charakter. Neben und unter wärzchenförmigen Thrombenauflagerungen auffallend viel Eosinophile. Bakterienfärbungen negativ.

Lunge (verschiedene Stücke). Teils dichte katarrhalische Pneumonie, teils entzündliches Ödem, nichts von eitrigem Charakter, nichts Chronisches. Stellenweise

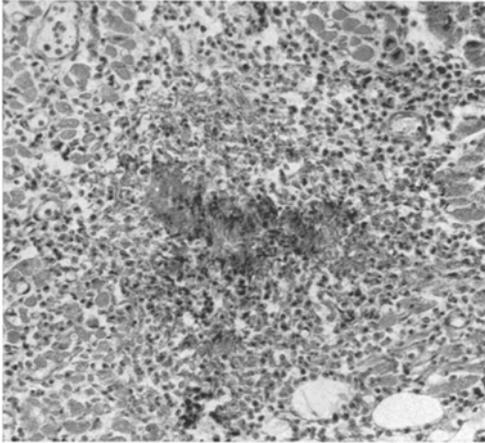


Abb. 3. Herz. Streifenförmige Nekrose in subepikardialer Muskulatur. Reichlich Eosinophile in der Umgebung.

frische hämorrhagische Infarkte. Größerer Schlagaderast zeigt wohlausgebildeten Intimapolypen aus feinem hyalinem Flechtwerk, von zum Teil hypertrophischen Endothelien bekleidet (Bild ähnlich der Abb. 17 in Rössles Arbeit). Periarteriell hin und wieder kleine Eosinophilenhaufen. Auffallendster Befund im Lungenfell: in der mäßigen Grades schwierig verdickten Pleura mehrere schalenförmige konzentrisch geschichtete scharf abgegrenzte Herde, hauptsächlich aus krümelig-nekrotischen Massen, von einzelnen kleinen Rundzellen durchsetzt. Gegen die eingedellte Pleura hin mehrere Riesenzellen, den Granulomcharakter der Herde vervollständigend (Abb. 4). Diese Bilder

gehen wohl weit über die von *Klinge* bei rheumatischer Pleuritis gezeigten hinaus. Nirgends fand sich knötchenförmige fibrinoide Entartung, dagegen im reich



Abb. 4. Lunge. Schalenförmiges Granulom, zentral nekrotisch, mit Riesenzellen in schwieliger Pleura.

capillarisierten subpleuralen Bindegewebe ziemlich diffus tief eosinrot angefärbtes hyalinartiges Strauchwerk.

Aorta. Adventitia geradezu massenhaft von zentral krümelig-nekrotischen Herden und verschiedenartigen Gefäßveränderungen der Vasa vasorum durchsetzt.

Letztere den schon beschriebenen meist weitgehend gleichend, die ersteren zum Teil wohl aus jenen entstanden, zum Teil aber sicher nicht an die Vasa vasorum gebunden. Häufig ausgesprochener Granulomcharakter mit Palisadenstellung der Zellen am Rand. Intimaveränderungen der arteriellen Nährgefäße überwiegen bei weitem, Media und Adventitia fast nirgends beteiligt, jedenfalls kein typischer Befund wie bei Periarteriitis nodosa. Auch kleine Venen zeigen ähnliche Befunde, ohne daß ein Übergreifen von danebenliegenden erkrankten Schlagadern nachweisbar ist. Das breite adventitielle Band der Aorta außerdem durchsetzt von Eosinophilenhaufen und -streifen sowie durchzogen von zahlreichen Streifen hyalinen

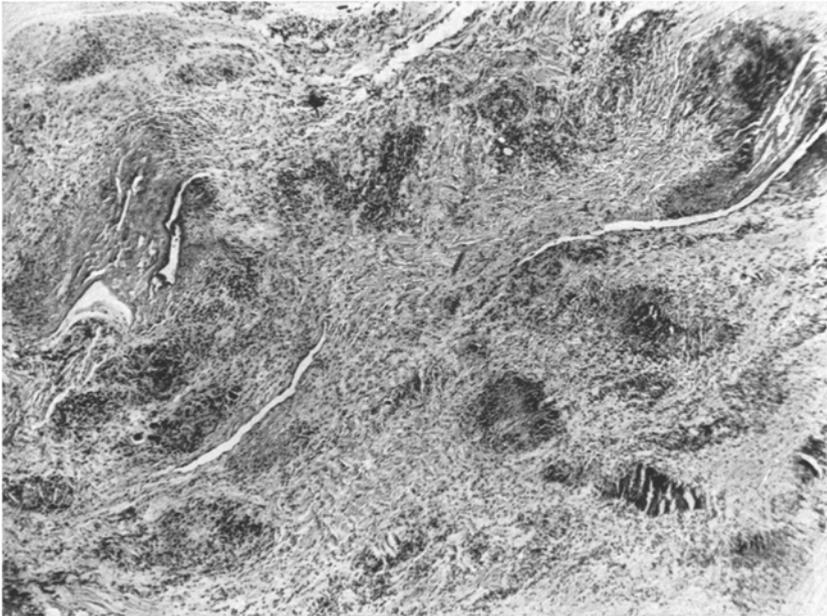


Abb. 5. Bindegewebe zwischen den großen Halsgefäßen durchsetzt von zahlreichen granulomartigen und nekrotischen Herden. Riesenzellen und Palisadenstellung der Randzellen.

Bindegewebes. Aortenmedia völlig unverändert bis auf kleinen Ausfall elastischen Gewebes, ebenso die Intima o. B.

Niere. Bild der Periarteriitis nodosa eines großen Schlagaderastes mit 2 weit in die Lichtung vorspringenden Intimaknoten, herdförmiger Medianekrose und keilförmig in die Adventitia hineinreichender Zerstörung. Periarterielles Gewebe reichlich von Rundzellen und massenhaften Eosinophilen durchsetzt. Übergreifen auf benachbarte Venenwand. Auch an anderen Stellen zweifelsfreie Periarteriitis nodosa. Typische zugehörige anämische Infarkte. Venen sonst überall unverändert.

Gaumenmandel. In der Tiefe neben Muskelbündel des Rachens Granulom mit zentraler feinkrümeliger, von Rundzellen durchsetzter Nekrose und Palisadenstellung der Randzellen. Keine Gefäßbeziehung, jedenfalls unveränderte Arteriole in einiger Entfernung. An anderen Stellen ähnliche, allerdings deutlich adventitiell in Gefäßnähe gelegene Granulome, ohne daß die benachbarten Schlagadern sonstige Zeichen für Periarteriitis nodosa bieten. Stellenweise breites teils

hyalines, teils fibrös narbiges Zwischengewebe, auch subepithelial gelegentlich Andeutungen hyaliner Verquellungen, das lymphatische Gewebe selbst o. B. Nirgends spindelige rheumatische Narben.

Jugularvene. Ältere in Organisation begriffene Thrombose. Perivenöses Gewebe stellenweise ausgesprochen schwierig, dann auch von zahlreichen Eosinophilen (gelegentlich wie in Reinkultur) durchsetzt, ferner von eigenartigen langstreifigen feinkrümeligen Nekrosen, die zum Teil sehr auffallend durch palisadenartig gestellte längliche Zellen und Riesenzellen begrenzt werden (Abb. 5). Bei Elasticafärbung keine Gefäßbestandteile nachweisbar; auch sonst können allein dem Sitz

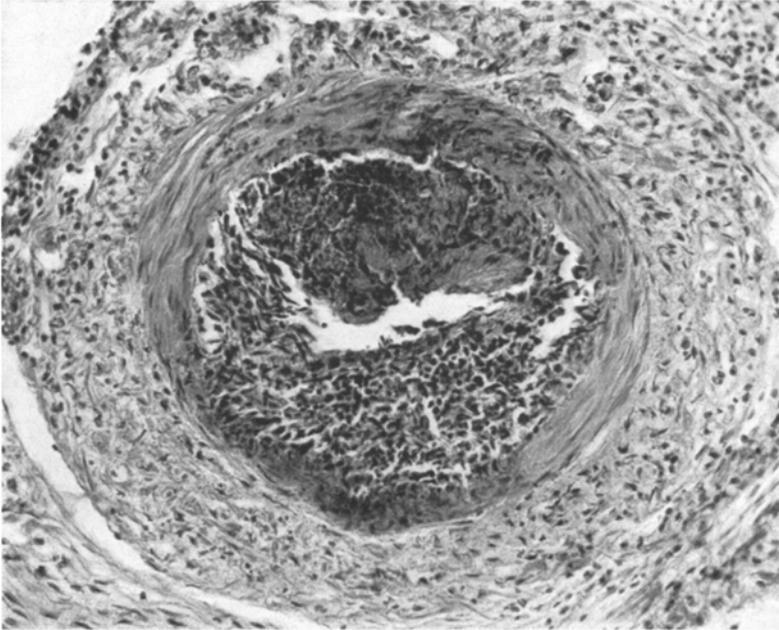


Abb. 6. Medianekrose und Endothelwucherungen eines Halsschlagaderseitenastes. Fast unveränderte Adventitia.

und der Zahl nach unmöglich alle diese Herde aus begleitenden Blutgefäßen oder etwa ausschließlich Schlagadern hervorgegangen sein. Neben solchen größeren Nekrosen auch kleinere vorwiegend granulomartige Herde nach Art der beschriebenen, so einmal ausgesprochen perineural gelegen. Daneben aber auch vorwiegend in Intima und Media sich abspielende Gefäßvorgänge, von denen Abb. 6 (Schlagader) ein Beispiel gibt. Auffallend auch hier, daß die Adventitia fast gar nicht beteiligt ist.

Darm (unterer Dünndarm). Schleimhaut und Muscularis unverändert. Im subserösen Bindegewebe reichlich Eosinophile und schwere Venenveränderungen: feinkrümelige Pfropfbildung in der Lichtung bei völliger Intimanekrose. Auflockerung, zum Teil auch Nekrose und entzündliche Durchsetzung von Media und Adventitia, ganz vorwiegend mit Eosinophilen. Begleitende Schlagader unverändert, auch in übrigen Schnitten ausschließlich Venenwandschaden. Eosinophileninfiltration reicht von der erkrankten Vene herüber bis an die Schlagader heran.

Zahlreiche übrige Organe, u. a. Gallenblase, Luftröhre, Speiseröhre, Gekrösefettgewebe, Lymphknoten und Knochenmark zeigen spärlichere end- und mesarteriitische Veränderungen nach Art der geschilderten bei meist völligem Verschontbleiben der Adventitia, daneben auch sicher nicht gefäßgebundene zentral nekrotische Granulome. Neubildung elastischer Elemente konnte trotz eifrigem Suchen in keinem der angefertigten Schnitte gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein bis dahin gesunder 19jähriger Mann kurz nach einem Infekt der oberen Luftwege an langwieriger Lungenentzündung nach Art einer Wanderpneumonie erkrankt, dabei zeitweise Zeichen einer schweren Herzschildigung darbietet und während der etwa halbjährigen Krankheitsdauer fast ununterbrochen eine ungewöhnlich hochgradige Bluteosinophilie aufweist, die Werte bis zu 77% erreicht. Für einen hochgradig allergischen Zustand spricht ferner das wiederholte Auftreten eines Erythema exsudativum multiforme kurz vor dem Tode. Es gelang trotz wiederholt vorgenommenen Untersuchungen niemals, einen Erreger aus dem Blut zu züchten. Bei der Sektion bot sich das Bild einer Sepsis und Pankarditis, wobei die Hauptbefunde ebenfalls als durch eine besondere Allergie bedingt angesehen werden müssen. Sie lassen sich im wesentlichen in zwei Gruppen ordnen: 1. ausgesprochene Gefäßerkrankungen, 2. Bindegewebsveränderungen ohne oder mit nur mittelbarer Beziehung zu Gefäßschäden — beide betreffen nach Art rheumatischer Gewebsschäden das Mesenchym. Was die erste Gruppe anlangt, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß ein großer Teil der makro- und mikroskopischen Befunde weitgehend denen der Periarteriitis nodosa entspricht, so in reiner Form der der Nieren, dann die meisten der Leberveränderungen und ein bedeutender Teil der Schlagaderveränderungen anderer Organe. Bedenkt man die außerordentliche Vielgestaltigkeit der Bilder bei Periarteriitis nodosa, wie sie immer wieder in der umfangreichen, in neuerer Zeit auch sogenannte „Grenzfälle“ umfassenden Kasuistik betont wird, so ist man in der Tat versucht, den Fall hier, etwa unter letztere einzuordnen. Die deutliche Beteiligung von Venen kann, seitdem *Walter* gleichartige Befunde beschrieben hat, davon nicht abhalten. Auch nach den klinischen Erscheinungen besteht in dieser Hinsicht kein Bedenken, wenngleich beim Fehlen aller von *P. S. Meyer* aufgestellten „periarteriitischen Symptomenkomplexe“ auch keine Notwendigkeit der Einordnung. Im ganzen tritt jedoch bei allen die Schlagadern betreffenden Befunden ein auffälliger Mangel des im eigentlichen Sinne „Periarteriitischen“ hervor; auch bei Berücksichtigung aller, im heute schon fast kaum mehr überblickbaren Schrifttum niedergelegten, abweichenden Einzelbeobachtungen bilden im vorliegenden Fall die typischen Befunde die Ausnahme, frische hyalin-fibrinoide Medianekrosen finden sich nur selten oder angedeutet, es fehlen Aneurysmen und ihre Folgen; auch in der Leber, deren Arterienveränderungen größtenteils älteren Datums sind, vermißt man jede Infarkt- oder Narbenbildung des Parenchyms. Beherrschend sind Vorgänge an der Intima

in einem Maß, wie es für Periarteriitis nodosa zum mindesten ungewöhnlich ist. Befunde, wie etwa die Polypenbildung der Lungenschlagader, können schlecht mehr in den noch so weiten Rahmen dieses Krankheitsbildes eingepaßt werden. Vollends gilt dieses von den Veränderungen der zweiten Gruppe, als deren Vertreter vor allem die Granulome ohne nachweisbare Gefäßgebundenheit anzusehen sind. Wohl niemand wird den Herden der Pleura den Charakter rheumatischer Granulome aberkennen wollen, auch dann nicht, wenn, wie im vorliegenden Fall, rheumatische Frühinfiltrate und typische *Aschoff*-Knötchen sowohl im Herzen wie in anderen Organen vermißt werden. Für einen Teil der Lebergranulome haben wir uns allerdings die Frage vorgelegt, ob diese nicht aus weitgehend umgewandelten periarteriitisch erkrankt gewesenen Gefäßen hervorgegangen sein könnten. Das Vorhandensein einer ausgeprägten *Christellerschen* Hepatitis begründete und bestärkte diesen Verdacht, doch glückte in keinem Fall ein exakter Nachweis. Die bisher beschriebenen Bilder von Ausheilungszuständen bei Periarteriitis nodosa (vgl. vor allem *Jäger*) entsprechen unseren Befunden nicht. Doch sei damit die Möglichkeit solcher Entstehung nicht geleugnet. In gleicher Weise scheinen uns die noch übrigen Befunde weit besser in einem umfassenderen Rahmen allergisch-rheumatischer Veränderungen erklärt zu sein als unter Einordnung in das engere Bild der Periarteriitis nodosa, die in unserem Fall einen Bestandteil jener ersteren ausmacht. Gleichsam als ein Verbindungsglied sind in diesem Zusammenhang die eosinophile Myokarditis und die einer rheumatischen Endokarditis völlig gleichenden Klappenveränderungen zu betrachten. In welchem Maße sich hier Rheumatismus und Periarteriitis nodosa begegnen und — wohl ineinander übergehen können — bedarf kaum weiterer Erörterung und nur des Hinweises auf *Wätjens* bekannten Fall (1921). Man würde wiederholen, wollte man die Wesensverwandtschaft beider Krankheiten von neuem erörtern: *Rössle* hat eindringlicher noch als *Klinge* in seiner letzten Arbeit auf sie hingewiesen. Bemüht man sich um möglichst umfassende Durchsicht des Schrifttums zur Periarteriitis nodosa, so fällt wohl jedem der hohe Hundertsatz der Fälle auf, die rheumatische Anamnese, klinisch echte Rheumasymptome oder, Sektionsbefunde betreffend, rheumatische Stigmata aufweisen. Versucht man *Klinges* Schema der an einen Infekt sich anschließenden septischen Erkrankungen zugrunde zu legen, so ist für vorliegenden Fall der Krankheitsbeginn mit der vorausgegangenen Halsentzündung genau bestimmbar. Von besonderem Interesse ist, daß dem Stadium der Allgemeinerkrankung mit Aussaat des Giftes hier eine Lungenentzündung entspricht, deren eigentümlich langwieriger Verlauf mit Sicherheit als besonderes allergisches Geschehen gedeutet werden darf. Man braucht dabei nicht an *Naishs* etwas zweifelhafte rheumatische Pneumonie zu denken. Der Sektionsbefund der Lunge ergab allerdings außer den in dieser Form wohl noch nicht beschriebenen Pleuragranulomen,

dem Einzelbefund des Schlagaderpolypen und der interstitiellen Eosinophilie nichts weiteres in dieser Richtung Verwertbares, verständlich, da die Vorgänge zum größten Teil abgeklungen sind. Für den folgenden Verlauf des Krankheitsbildes mit dem Vorwiegen periarteritiischer Veränderungen und Zurücktreten ausgeprägter Rheumabefunde läßt das *Klingesche* Schema im Stich, das überhaupt der Periarteriitis nodosa keinen besonderen Platz anweist, der ihr nichtsdestoweniger an dieser Stelle gebührt. In überzeugender Weise haben das die Untersuchungen *Rössles* dargetan. Zur Stützung dieser Ansicht möge diese Mitteilung ein Beitrag sein.

Schrifttum.

Bezüglich Periarteriitis nodosa sei auf *Gruber*: Zbl. Herzkrkh. **1926**; bezüglich rheumatischer Erkrankungen auf *Klinge*: Der Rheumatismus. München 1933 verwiesen, daselbst ausführlichere weitere Angaben. Im besonderen wurden außerdem benutzt:

Christeller, E.: Arch. Verdgskrkh. **37**, 249 (1926). — *Gáspár*: Virchows Arch. **265**, 31 (1927). — *Gohrbandt*: Virchows Arch. **263**, 246 (1927). — *Gruber*: Spezielle Infektionsfolgen der Leber. Henke-Lubarsch Bd. 5, Teil 1, S. 548. 1930. — *Jäger*: Virchows Arch. **288**, 833 (1933). — *Kimmelstiel*: Virchows Arch. **265**, 16 (1927). — *Klinger*: Frankf. Z. Path. **42**, 455 (1931). — *Naish*: Lancet July **10**, 7 (1928). — *Rössle*: Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — *Schultz*: Erg. Path, **22**, 299 (1927). — *Walter*: Frankf. Z. Path. **25**, 306 (1921). — *Wätjen*: Verh. 18. Tagg dtsch. path. Ges. **223** (1921).

(Aus der Ohren-Abteilung des Akademischen Krankenhauses Uppsala
[Vorstand: Prof. Dr. R. Bárány].)

Lokale Ionenwirkungen bei subkonjunktivalen, subcutanen und intramuskulären Salzinjektionen und lokale Beeinflussung von Virusempfänglichkeit.

Von

Dr. phil. Irmengard Siehert-Modrow.

(Eingegangen am 1. März 1934.)

Die Ionenwirkung ist von großer Bedeutung für das Gewebe nebst dessen Stoffwechsel und für die Durchlässigkeit und den Zustand des Gefäßapparates¹. Die normale erhebliche Impermeabilität der Zellen für die Salze kann bei Änderung der physiologischen Ionenmischung durch Einwirkung auf die aus Kolloiden aufgebauten Zelloberflächen gestört werden², wie wir es z. B. bei der aseptischen Entzündung beobachten können.

Vor kurzem veröffentlichte Prof. Bárány³ die Ergebnisse seiner umfangreichen subcutanen und intramuskulären Salzinjektionsarbeiten beim Menschen. Gleichzeitig wurden Versuche mit ähnlichen Salzlösungen beim Tier unternommen, um weitergehende Aufschlüsse zu erhalten, die am Menschen schwierig zu erlangen sind. Es wurden insgesamt 550 Injektionen an etwa 120 Tieren vorgenommen.

Zunächst wurden über 180 *subkonjunktivale* Injektionen an etwa 40 Kaninchen ausgeführt, und zwar wurde hierbei immer je 1 ccm injiziert, zum größten Teil unter die Conjunctiva bulbi, zum kleineren Teil unter die Conjunctiva palpebralis. Die subkonjunktivalen Einspritzungen am Kaninchen wurden der guten makroskopischen Beobachtungsmöglichkeiten halber unternommen. Beobachtet wurden Stärke und Dauer der Schwellung wie der Hyperämie. Auf Abwesenheit von Stalleonjunctivitis wurde besonders geachtet.

Ferner wurden über 100 *subcutane* und knapp 100 *intramuskuläre* Rückeninjektionen an über 20 Kaninchen vorgenommen und 16 subcutane und intramuskuläre Rückeninjektionen an mehreren Meerschweinchen. Bei den Kaninchen wurden immer je 3 ccm subcutan gespritzt und bei den Muskelversuchen außerdem gleichzeitig je 2 ccm intramuskulär, bei den Meerschweinchen 2 ccm subcutan und 1 ccm intramuskulär am Rücken.

Die Stärke der betreffenden Reaktionen möge der Übersichtlichkeit halber folgendermaßen bezeichnet werden:

+	= schwach,	++++	= sehr stark,
++	= mäßig,	+++++	= außerordentlich stark.
+++	= stark,		

Eingeklammerte + -Zeichen (+) bedeuten eine geringe Abschwächung.

Die histologischen Untersuchungen der subcutanen und intramuskulären Einspritzungen und von Kontrollstellen wurden am Pathologischen Institut Uppsala in dankenswerter Weise zum Teil von *N. Gellerstedt* und zum Teil von *K. G. Kling* ausgeführt.

Die Anordnung der Virusinjektionen auf vorhergehende Salzeinspritzungen an Meerschweinchenplanten wird in dem betreffenden Abschnitt über Virusversuche angegeben.

I. Vergleich einmaliger Injektionswirkungen bei verschiedenen Salzlösungen.

1. Vergleich der Resorbierbarkeit.

Die Versuche haben die folgenden Tatsachen ergeben: Je konzentrierter eine Salzlösung war, desto langsamer erfolgte die Resorption (vgl. auch ^{4, 5, 6}). Unter der *Conjunctiva palpebralis* wurden die Lösungen schneller resorbiert als unter der *Conjunctiva bulbi*. Die Lösungen waren neutral; etwaige geringe p_H -Unterschiede gleichen sich sofort nach der Injektion aus, so daß die Salze also zunächst während der Latenzzeit bei der schwach alkalischen, fast neutralen Reaktion des Gewebes wirkten, bis die Entzündungssäuerung (von *Schade* erstmalig festgestellt) bei den „Sekundär“erscheinungen die Reaktion veränderte. Nach *Ernst*⁷ beginnt die Säuerung des Protoplasmas bei Subcutaninjektion von 0,2 ccm Terpentinöl etwa nach 15 Min.; in unserem Falle dürfte die Säuerung etwa mit der Rötung des Auges, bzw. des Augenlides, parallelgehen.

Bei hypotonischen Lösungen mit demselben osmotischen Druck wie 0,6% NaCl dauerte die Schwellung im allgemeinen 1—24 Stunden. Länger als einen Tag währte die Schwellung bei BaCl₂, CaCl₂, NaF, Natriumphosphat und manchmal auch bei Natriumsulfat und -citrat.

Wenn man die Schwellungszeiten bei den verschiedenen Salzlösungen (osmotischer Druck wie 0,6% NaCl) vergleicht, so lassen sich etwa folgende Reihen — mit den längsten Zeiten beginnend — aufstellen (etwa 85 Injektionen):

Für Chloride: Ba > Ca > $\frac{Mg}{Sr}$ > NH₄ > $\frac{K}{Na}$ > Cs.

Für Natriumsalze: F > Phosphat = $\frac{SO_4}{Citrat}$ > $\frac{Cl}{Br}$ > J > $\frac{NO_3}{Tartrat}$;
F > SCN > J.

Bei der Beurteilung der Reihen muß man natürlich die in der Biologie vorkommenden Schwankungen in Betracht ziehen.

Ein Zusammenhang mit folgenden *Hofmeisterschen* Reihen (vgl. ^{2, 8, 9, 10}) ist erkennbar:

$$Ca < Li < Na < K < Rb < Cs,$$

$$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < J,$$

die der Quellungsreihe, der osmotischen Druckreihe, der Eiweißlöslichkeitsverminderungsreihe (Reihe umgekehrt), der Oberflächenspannungsreihe (Reihe ebenfalls umgekehrt) entsprechen. In schwach

alkalischer Lösung findet durch die Ionen der rechten Seite der Reihen die stärkste Quellung, die größte Eiweißlösung statt, es wird der osmotische Druck am höchsten, die Oberflächenspannung am niedrigsten, während die Ionen der linken Seite am meisten eiweißfällend wirken.

Der Einfluß der Wertigkeit ist bei biologischen Vorgängen nur sekundär¹¹.

Die *Wertigkeitsregel* tritt bei unseren Schwellungsreihen auch in Erscheinung: Die zwei- und mehrwertigen Ionen — Ba, Ca, Sr, Mg, SO₄, Phosphat, Citrat —, die verdichtend auf die Kolloide der Zelloberfläche wirken, werden am langsamsten resorbiert; nur Fluor weicht als einwertiges Ion erklärlicherweise ab, es gehört zu den Ca-fällenden Ionen und bildet einen gequollenen, gallertartigen Niederschlag von CaF₂. Vergleichen wir die Salze der organischen Säuren, so permieert auch hier das dreiwertige Citrat langsamer als das zweiwertige Tartrat.

Um sich die Umstände klarzumachen, die bei der Resorption einer eingespritzten Salzlösung von Bedeutung sind, ist es meines Erachtens am besten, von Überlegungen auszugehen, die *Schade* und *Menschel* angestellt haben. Hiernach heißt es nach *Häbler*: „Die *Capillarmembran* ist durchlässig für Wasser und echt gelöste Stoffe, undurchlässig für Kolloide. Die Zellmembran ist frei durchlässig für Wasser, einzelne Ionen können bei Gegen austausch passieren, im übrigen besteht für Ech gelöstes und für Kolloide Undurchlässigkeit (außer für Harnstoff und Kohlensäure) . . . An den Capillaren stehen sich normalerweise zwei den Flüssigkeitsaus- und -einstrom regulierende Kräfte gegenüber (*Schade* und *Claussen*). Einmal der hydrodynamische Druck des Blutdruckes (6 cm Hg bis 0,5 cm Hg), der vom arteriellen zum venösen Teil der Capillare abnehmend an einer bestimmten Stelle einen Minimalwert erreicht. Ihm steht an allen Stellen gleichmäßig als flüssigkeitsanziehende Kraft der onkotische Druck der Plasmaeiweiße (etwa 2,5 cm Hg) gegenüber.“

Im Fall unserer schwach hypotonischen Salzinjektionen werden das Wasser und die Elektrolyte, soweit keine schwerer löslichen Umsetzungen im Gewebe erfolgen, zunächst ohne weiteres von den Blutgefäßen aufgenommen werden. Je nach der Porengröße der Gefäße muß dies aber sehr verschieden schnell vor sich gehen, ähnlich wie bei der Ultrafiltration von Wasser durch verschiedenporige Membranfilter. Wie ein Vergleich der Schwellungsreihen mit den oben angeführten *Hofmeisterschen* Reihen und den erweiterten nach *Tschermak*¹⁰ zeigt, werden im allgemeinen die mehr Quellung hervorrufenden, mehr Eiweiß lösenden Salzlösungen rascher resorbiert als die, die dies weniger oder gar nicht bewirken.

Alle eingespritzten Salzlösungen sind als unphysiologisch zu betrachten, wie schon *Bárány* hervorgehoben hat. Es finden Schädigungen von Gewebszellen bzw. Gefäßendothelien statt; es werden Eiweißabbauprodukte, unter anderem histaminähnliche Stoffe, sowie Binnensalze der Zellen aus diesen austreten, die zusammen mit einer eventuellen Verminderung des p_H (durch CO₂ usw.) und den eingespritzten Salzen die Capillarwandpermeabilität erhöhen. Der infolge der Einspritzung gesteigerte Gewebsdruck hemmt zunächst den Ausstrom aus den Capillaren und begünstigt den Einstrom.

Mit dem Austritt von Eiweiß aus der Capillarwand in die Gewebsflüssigkeit sinkt der Einstrom in die Capillaren, der ja — konstanten Druckabfall in der Blutbahn vorausgesetzt — auf dem Unterschied des onkotischen Druckes innerhalb und außerhalb der Capillaren, zuzüglich dem Gewebsdruck, beruht. Damit ist die Resorbierbarkeit der bis dahin noch nicht resorbierten Salzlösung sehr stark beeinträchtigt. Jetzt wird der elastische Gewebsdruck sie einerseits in die Capillaren pressen, andererseits ihre Aufsaugung auf dem Wege des Lymphstromes bewirken können.

Soweit einige Hauptvorgänge aus der Vielgestaltigkeit der Verhältnisse im lebenden Organismus bei den vorliegenden Resorptionen.

2. Vergleich der erzeugten Hyperämien in bezug auf Dauer und Stärke.

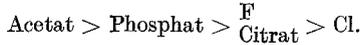
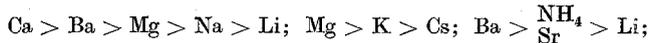
Die größte Zahl der Versuche wurde mit einfachen hypotonischen Salzlösungen ausgeführt, die denselben osmotischen Druck wie 0,6% NaCl hatten; der besseren Übersicht wegen werden bei diesen immer nur kurz die Ionen angeführt werden, auf die es speziell ankommt. Wenn es sich um Lösungen mit einem anderen osmotischen Druck handelt oder um zusammengesetzte Lösungen, wird es besonders angegeben.

Die physiologischen Wirkungen der benutzten Salzlösungen hängen bei den Chloriden von den positiven Ionen ab, bei den Natriumsalzen von den negativen Ionen. Immer das Ion, das dem Organismus am fremdesten ist, ergibt den Ausschlag (*Poullsson*). Alle entzündungserregenden Stoffe bewirken lokale Gefäßerweiterungen¹², die im vorliegenden Fall sekundär durch die veränderten Produkte des Gewebsstoffwechsels infolge der Reizung durch die Salzinjektionen hervorgerufen werden; die Einwirkung der Alkali- und Erdalkalisalze direkt auf die Blutgefäßweite ist hier von untergeordneter Bedeutung. Man beobachtete am *Auge* bei zunehmender und auch nach vollendeter Salzresorption eine allmählich sich steigernde Rötung, deren Höhepunkt nach 1 bis 24 Stunden erreicht war, je nach Schnelligkeit der Resorption — also Einwirkungsdauer — und Intensität der Reizung.

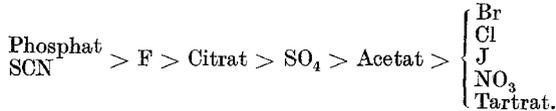
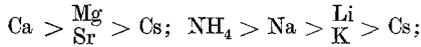
Die Dauer der Rötung währte bei Verwendung derselben Salzlösungen bei den verschiedenen Kaninchen wechselnd lange. Am längsten hielt die Hyperämie im allgemeinen an nach Konjunktivalinjektionen von Phosphat-, F-, SO₄- und Ca-Ionen. Die langdauerndsten Rötungen erstreckten sich über mehrere Tage, die kürzesten waren innerhalb eines Tages, z. B. nach 5 Stunden, beendet.

Vergleichen wir nun die *Stärken* der entstandenen Rötungen am oberen Augenlid, an der *Conjunctiva palpebralis* und am Augapfel, an der *Conjunctiva bulbi*; die Stärke der Rötung am unteren Augenlid erwies sich als geringer.

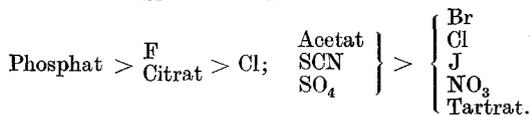
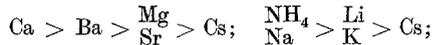
Die hyperämische Reihe an der *Conjunctiva palpebralis* nach der Stärke der Rötung geordnet :



Die hyperämische Reihe an der Conjunctiva bulbi nach Stärke und Anzahl der Äderchen geordnet:



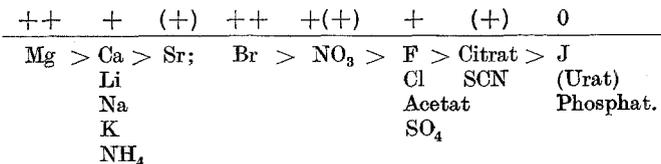
Das Gesamtergebnis der *konjunktivalen Hyperämienstärken* ist etwa folgendes (ungefähr 85 Injektionen):



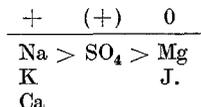
Wir finden hier Ähnlichkeit mit der obigen Schwellungsreihe. Je langsamer ein Salz resorbiert wird, um so länger übt es seinen Reiz auf das umgebende Gewebe aus, und je stärker ein Salz gewebsschädigend wirkt, desto länger wirkt es auch hyperämisierend.

Die am Rücken von Kaninchen und Meerschweinchen durch *subcutane* und *intramuskuläre* Injektionen erzeugten *Hyperämien* zeigen nach histologischen Untersuchungen nicht dieselben Ergebnisse wie die an der Augenbindehaut. Es liegen hier andere Verhältnisse vor. Das subcutane Gewebe ist außerordentlich locker; die Resorption erfolgt viel schneller; die hier auftretenden Hyperämien sind daher bedeutend schwächer als an der Conjunctiva, die hyperämischen Unterschiede überhaupt nicht groß.

Hyperämische Reihen am Kaninchenrücken (etwa 50 histologische Untersuchungen):



am Meerschweinchen (gegen 10 histologische Untersuchungen):



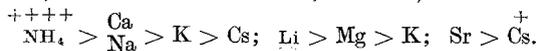
Natriumurat wurde in einer Konzentration gewählt, wie sie normalerweise im menschlichen Blute vorkommen kann: 0,028⁰/₁₀₀ Harnsäure mit NaOH neutralisiert, 0,85% NaCl enthaltend.

*Ebbecke*¹³ unterscheidet eine reflektorische Hyperämie und eine von Nerven unabhängige Hyperämie, bei der Stoffwechselprodukte im Gewebe die Blutgefäße direkt erweitern.

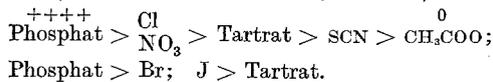
Zu gleicher Zeit verglich Prof. *Bárány* bei seinen Subcutaninjektionen am *Menschen* die Schmerzempfindungen, die zunächst primär bei der Injektion auftraten, und dann die Druckempfindlichkeiten, die sekundär nach einer Latenzzeit entstanden. Schmerz kann auf einer Störung der Kationen-Isoionie, speziell einer K-Vermehrung und einer H-Ionenwirkung beruhen. Die primären Empfindlichkeiten laufen durchaus nicht parallel mit den sekundären; sie können geradezu entgegengesetzt sein.

Die *Druckempfindlichkeitsreihe* läßt sich mit der Hyperämierihe am Kaninchenauge vergleichen; beide sind Reihen von Sekundärreaktionen. Das Abweichende ist durch verkleinerten Druck verdeutlicht:

Für Chloride (osmotischer Druck wie 0,4% NaCl):



Für Natriumsalze (osmotischer Druck wie 0,6% NaCl):



3. Vergleich der Ödembildungen.

Bei den *subcutanen* und *intramuskulären* Salzinjektionen am Kaninchenrücken entstanden nur geringe Ödembildungen. Bei den meisten Injektionen wie von Urat, Acetat, Phosphat, Citrat, SCN, Br, SO₄, NO₃, Ca, Li, Sr erreichten sie nach den histologischen Untersuchungen nur die Stärke von I „+“; bei F stieg sie auf „++“ an; bei J, Mg, K, NH₄ zeigte sich keine Ödembildung.

Ödem bildete sich hauptsächlich unterhalb des Musculus cutaneus.

Ähnliche Ergebnisse zeitigten auch die Injektionen am Meerschweinchenrücken: Mg, J, SO₄, Phosphat ergaben keine Ödembildung, während Na und Ca I „+“ zeigten.

4. Vergleich der Gewebsveränderungen.

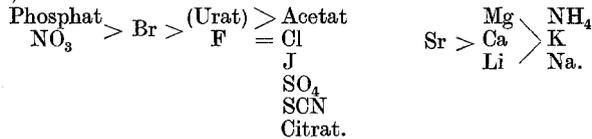
Unter Gewebsveränderung wird im folgenden eine Zellschädigung in der Richtung der Nekrose ohne vollständige Nekrose verstanden.

Die Gewebsveränderungen am Kaninchenrücken waren ebenfalls nur sehr gering; sie entstanden hauptsächlich am Musculus cutaneus und darunter. Nur bei Phosphat war außerdem auch im subepithelialen Gewebe Gewebsveränderung nachzuweisen. I „+“ ergab sich bei Phosphat-, Urat-, Acetat-, SCN-, Br-, J-, Sr- und Ca-Injektionen, keine Gewebsveränderung bei Citrat-, SO₄-, F-, Na-, K-, Li-, Mg-Injektionen.

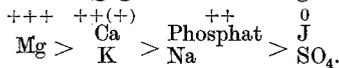
5. Vergleich der Gefäßreaktionen.

Die wesentliche Vorbedingung für die Exsudation ist die abnorme Durchlässigkeit. Von allen am Kaninchen- und Meerschweinchenrücken histologisch untersuchten Reaktionen waren die Gefäßreaktionen diejenigen, die sich am stärksten ausprägten; sie geben für die histologische Gesamtbeurteilung der Entzündungsstärken den Ausschlag. Für die größten Leukocytenaustritte kann man z. B. nach Sr-Injektionen + + + +, nach Phosphatinjektionen sogar auch + + + + + angeben.

Gefäßreaktionsreihe beim Kaninchen (etwa 50 histologische Untersuchungen):



Beim Meerschweinchen (gegen 10 histologische Untersuchungen):



Sehr zu beachten war natürlich die Zeit, die von der Injektion bis zur Entnahme der Gewebstückchen verstrich; z. B. zeigten Ba und Sr nach 2stündiger Einwirkungszeit einen Leukocytenaustritt von der Stärke + bzw. (+), während Sr nach 21stündiger Einwirkung + + + + ergab. Mg zeigte nach $\frac{3}{4}$ stündiger Einwirkung + + +, nach $6\frac{1}{2}$, 10, 24 Stunden + + + +, nach 3 Tagen +, an verschiedenen Stellen desselben Kaninchenrückens zu gleicher Zeit entnommen.

Am meisten ist der Leukocytenaustritt subcutan bzw. muskulär zu finden, weniger stark in der Cutis. Besonders auffällig waren die Ergebnisse der reinen Subcutaninjektionen von z. B. Br, J, Citrat: in der Gegend der tieferen Muskelfascie waren reichliche Leukocytenauswanderungen zu erkennen, während in der Cutis keine Leukocytenaustritte sichtbar waren. Dieses Ergebnis dürfte von Interesse für die Muskelrheumatis-musforschung sein (s. *Bárány*: Rheuma und Salzinjektion¹⁴), auch wenn die Verhältnisse beim Menschen etwas anders liegen.

II. Reinjektionswirkungen.

*Bárány*³ fand bei Beobachtungen des Druckschmerzes bei Reinjektionen am Menschen: Reinjiziert man nach 1—2 Tagen an derselben Stelle, so tritt eine gesteigerte Reaktion auf; nach 8—24 Tagen Zwischenraum zwischen den Einspritzungen tritt Reaktionsverminderung auf, wenn die 1. Injektion eine kräftige Reaktion hervorgerufen hat; nach etwa 4—6 Wochen ist sie ungefähr wieder wie die 1. Injektion.

Wie verhalten sich nun subcutane und intramuskuläre Reinjektionen beim Tiere? Aufschlußreich waren die histologischen Untersuchungen, die dann weitergehend zu Ergebnissen einer lokalen Beeinflussung von Virus-empfindlichkeit führten.

1. Resorbierbarkeit.

Reinjiziert man *subkonjunktival* nach etwa 10 und mehr Tagen, so deckt sich die Resorptionsreihe qualitativ und quantitativ fast vollkommen mit derjenigen nach einmaliger Injektion. Die Resorptionszeiten wurden nicht wesentlich verkürzt oder verlängert. Die besten Vergleichszahlen erhält man, wenn zuerst nur unter die Conjunctiva von einem Kaninchenaug die Lösung eingespritzt wird und dann erst beim Vergleichs-Reinjektionsversuch gleichzeitig beide Augen subkonjunktival injiziert werden. Dadurch kann man unter möglichst gleichen biologischen Vorbedingungen zur gleichen Zeit an demselben Kaninchen die Reinjektionswirkung mit der erstmaligen Injektion vergleichen.

2. Hyperämie.

Bei *ein- bis zweimaligen Reinjektionen* nach 10 und mehr Tagen wurde die *Rötungsdauer an der Augenbindehaut* nicht eindeutig beeinflusst. Nur Ca-Reinjektionen nach 16, 18, 19 und 22 Tagen bewirkten eine verkürzte Rötungsdauer, und zwar sowohl, wenn die Ca-Reinjektion auf eine vorangegangene Ca-Injektion folgte, als auch auf eine vorherige andersartige Injektionslösung, z. B. auf eine Acetatlösung. Die 1. Injektionslösung mußte jedenfalls eine starke entzündungserregende Wirkung ausgeübt haben.

Vergleicht man die Reihen, die man nach der *Stärke der Rötung* am oberen *Augenlid* und am Augapfel nach einmaligen Injektionen aufstellen kann, mit denen nach Reinjektionen, so stimmen sie zwar nicht ganz so gut wie bei den Resorptionsreihen überein, aber doch zum größten Teil.

In der absoluten Stärke der Rötung ist an der Augenbindehaut bei einmaligen Reinjektionen nach 5—8 und 20—28 Tagen keine nennenswerte Verringerung gegenüber den ersten Injektionen zu bemerken. Es erfolgten fast ebenso viele verstärkte Hyperämien als abgeschwächte. Dagegen zeigte bei einmaligen Reinjektionen nach 10—16 Tagen über die Hälfte der Versuche eine abgeschwächte Hyperämie, z. B. bei Injektionen von Phosphat, Citrat, Acetat, F, SCN, NO₃, Ca, NH₄; ein Drittel der Reinjektionen war aber etwas verstärkt, z. B. bei Tartratinjektionen.

Bei den histologischen Untersuchungen am *Kaninchenrücken* wurde nachgewiesen, daß bei SO₄- und zum Teil auch bei Mg-Reinjektionen nach 10 Tagen bzw. 14 oder 18 überhaupt keine Hyperämie mehr eingetreten war. Hingegen entstand wieder dieselbe Rötungsstärke wie beim ersten Male bei Acetat-, Citrat-, SCN-, Ca-Reinjektionen nach 15—19 Tagen. Phosphat, das bei der 1. Injektion keine Rötung erzeugt hatte, verursachte nach 12 und 19 Tagen eine solche von 1 „+“.

Ferner wurden an der *Augenbindehaut* systematisch *wiederholte Reinjektionen* gemacht mit z. B. 2tägigem Intervall. Mit der letzten, der 5. oder 6. Reinjektion, wurde etwa 10 Tage gewartet und dann gleichzeitig auch das bis dahin nicht zur Injektion benutzte zweite Auge

desselben Kaninchens subkonjunktival injiziert. Ein in allen Versuchen gleicher Verlauf der Kurve läßt sich nicht aufstellen wie etwa am Menschen bei derartigen subcutanen Versuchen, bei denen die Druckempfindlichkeit zunächst eine Steigerung und dann eine Abnahme aufwies, die bis zur Aufhebung führen konnte³.

Das Ergebnis läßt sich aber doch dahin zusammenfassen, daß in den weitaus meisten Fällen die letzte Reinjektion eine entschiedene Reaktionsverminderung darstellt. Nur in einem Falle war bei der letzten (5.) Reinjektion eine geringe Verstärkung der Hyperämie gegenüber der 1. Injektion festzustellen; hier waren aber auch nur 3 Tage Zwischenraum bis zur letzten Reinjektion gelassen, während bei den anderen Versuchen, wie oben angegeben, eine weitaus größere Zwischenpause stattgefunden hatte.

Für diese Serienversuche wurden folgende Lösungen verwendet:

	Osmotischer Druck nahezu wie bei:
1,07% $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	0,4% NaCl; hypoton.
1,60% $\text{CaCl}_2, 6 \text{H}_2\text{O}, 1,95\% \text{SrCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	} 0,6% NaCl; hypoton.
1,44% $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	
5% NaCl, 6,37% KCl	5% NaCl; hyperton.

Da die Entzündungserscheinungen am Auge nach Ca-Injektionen außerordentlich groß waren, wurde mit jeder Reinjektion gewartet, bis die vorhergehende abgeklungen war. Die 1. Reinjektion erfolgte z. B. nach 18 Tagen und ergab eine starke Abschwächung der Hyperämie; ebenso wurden bei den folgenden Ca-Reinjektionen gute abnehmende Werte erhalten. Verhärtete das Lid nach der 1. Ca-Injektion und erlangte es erst nach langer Zeit die normale Weichheit wieder, so wurde das Kaninchen nicht mehr für Reinjektionen verwendet.

Auch die *Rötungsdauer* zeigte bei den meisten *Serieninjektionen* eine abnehmende Tendenz; die letzte Reinjektion war aber des öfteren wieder ebenso lang wie die gleichzeitige 1. Injektion am anderen *Auge*. Es wurden meist dieselben Lösungen wie bei der 1. Injektion reinjiziert, in einigen Fällen aber auch andersartige, so z. B. nach fünfmaliger Injektion von Sr mit 2tägigen Zwischenpausen ergab nach 3tägiger Pause die darauffolgende 6. Injektion mit Mg eine verkürzte Rötungsdauer gegenüber der gleichzeitigen 1. Injektion mit Mg am anderen *Auge*.

Die histologischen Untersuchungen von subcutanen und intramuskulären *Serieninjektionen* am *Kaninchenrücken* ergaben nach sechsmaligen Mg-Injektionen innerhalb von 2 Tagen an derselben Stelle ausgeführt eine Hyperämie von „++“; bei einer hierauf folgenden Reinjektion nach 10 Tagen entstand keine Hyperämie mehr.

Wichtig war es natürlich auch, das histologische *Bild* zu studieren, das *kurz vor der erneuten Reinjektion* vorlag. Bei demselben Kaninchen wurde in 6 Tagen täglich einmal an derselben Stelle Mg gespritzt, nach 11 Tagen war nichts mehr von einer Hyperämie histologisch festzustellen.

Zusammenfassend kann man also sagen: Sind die Gefäße der *Conjunctiva* oder die der *Subcutis* bzw. des Muskels recht kräftig zur Hyper-

ämie gebracht worden, so war nach dem Abklingen bei erneutem Injektionsreiz eine Abschwächung der Hyperämie zu erkennen (vgl. *Wessely*¹⁵: Angewöhnungserscheinungen bei örtlichen Reizen).

3. Ödembildung.

Die histologischen Untersuchungen auf Ödembildung bei *subcutanen* und *intramuskulären* Reinjektionen am Kaninchenrücken konnten keinen wesentlichen Unterschied gegenüber Erstinjektionen feststellen.

Acetat, Phosphat, SCN, Ca und Mg ergaben nach 12—19 Tagen bei der Reinjektion wieder wie bei der 1. Injektion „+“; nur bei SO₄, das bei den ersten Injektionen auch „+“ ergab, konnte nach 10—14tägiger Reinjektion kein Ödem mehr nachgewiesen werden.

Um festzustellen, *wieweit die 1. Injektion im Zeitpunkt der Reinjektion abgeklungen war*, wurden in einigen Fällen an denselben Tieren Parallelstellen untersucht. Bei SO₄ war nach 10tägiger, bei Phosphat nach 19tägiger Entnahme kein Ödem mehr vorhanden, während bei Ca nach 17 Tagen noch etwas festzustellen war: „(+““. Bei einem Kaninchen konnte noch 18 Tage nach der Mg-Injektion Ödem nachgewiesen werden, während bei einem anderen schon nach 10 Tagen nichts mehr zu erkennen war.

Bei den *Serieninjektionen* am Kaninchenrücken stieg nach sechsmaligen Mg-Injektionen, innerhalb von 2 Tagen eingespritzt, die Ödembildung auf „++“, ebenso nach sechsmaligen Injektionen innerhalb von 6 Tagen mit darauffolgender 7. Injektion nach 10tägiger Zwischenpause. Die Ödembildung war noch vorhanden: „+“, nachdem 11 Tage vorher die letzte von 6 täglichen Injektionen stattgefunden hatte.

Der Grund also für das Nichteintreten einer abgeschwächten Ödembildung in den meisten Fällen der Reinjektionen liegt zu einem Teil daran, daß die vorhergehenden Reaktionen noch nicht genügend abgeklungen waren, zum anderen Teil daran, daß die Ödembildung überhaupt nur gering war.

4. Gewebsveränderung.

Wie bei den Erstinjektionen waren die Gewebsveränderungen am Kaninchenrücken bei den *subcutanen* und *intramuskulären* Reinjektionen nur sehr gering. Im subepithelialen Gewebe entstanden keine Veränderungen, auch nicht wie erstmalig bei Phosphatreinjektionen. Acetat ergab wieder „+“ nach 15tägiger Reinjektion, ebenso SCN nach 19 Tagen. Mg, das nach einmaliger Injektion keine Gewebsveränderung erzeugte, bewirkte aber bei der Reinjektion nach 10 und 18 Tagen eine kleine Veränderung: „+“. SO₄ ergab wie das erstmalig bei der Reinjektion nach 10 und 14 Tagen keine Gewebsveränderung.

Ein Ausbleiben der erstmaligen Gewebsreaktion finden wir bei Reinjektionen von Phosphat nach 12 und 19 Tagen und von Ca nach 17 Tagen.

Bei den subcutanen und intramuskulären *Serieninjektionen* am Kaninchenrücken war 11 Tage nach der letzten von 6 Mg-Injektionen, die an 6 Tagen an derselben Stelle injiziert worden waren, keine Gewebsveränderung mehr zu sehen. Bei sechsmaligen Injektionen an 2 Tagen mit folgender 7. Injektion nach 10tägiger Zwischenpause ließ sich eine geringe Gewebsveränderung nachweisen.

5. Gefäßreaktion.

Die recht kräftigen Gefäßreaktionen bei *subcutanen* und *intramuskulären* Injektionen am Kaninchenrücken wurden bei Reinjektionen deutlich abgeschwächt, wenn die vorhergehenden Injektionen abgeklungen waren. War letzteres nicht der Fall, so trat Verstärkung ein, z. B. zeigte sich noch 18 Tage nach der 1. Mg-Injektion Gefäßreaktion von „++“, 12 Tage nach der 1. Phosphatinjektion eine solche von „+“ oder mehr; infolgedessen ergaben Mg-Reinjektionen nach 10 und 18 Tagen „++++“ (bei der 1. Injektion: „++“) und Phosphatreinjektion nach 12 Tagen „++(+“ (bei der 1. Injektion: „++“), also eine verstärkte Gefäßreaktion gegenüber der 1. Injektion. Ca, nach 17 Tagen reinjiziert, und SCN nach 19 Tagen ergaben die gleiche Gefäßreaktion wie bei der 1. Injektion: bei Ca „++++“, bei SCN „++“.

Abschwächungen erfuhren SO₄-Reinjektionen nach 10 und 14 Tagen (von ++ bei der 1. Injektion auf 0 bei der Reinjektion), Acetat nach 15 Tagen [von +++(+) bei der 1. Injektion auf +++ bei Reinjektion], Phosphat nach 19 Tagen (von +++++ bei der 1. Injektion auf ++ bei Reinjektion).

Die jeweiligen Vergleiche wurden immer der Genauigkeit wegen an demselben Kaninchen vorgenommen.

Für die *Serieninjektionen* gilt dasselbe wie für die einmaligen Reinjektionen: *eine Abschwächung der letzten Reinjektion wurde deutlich, wenn sie auf eine abgeklungene vorhergehende erfolgte.* Wurde an 2 Tagen dieselbe Stelle am Kaninchenrücken sechsmal mit Mg subcutan und intramuskulär injiziert und dann nach 20tägiger Pause ein letztes Mal reinjiziert, so stieg die Stärke der Gefäßreaktion nur auf +++, während sie bei der 1. Injektion auf +++++ stieg. Es ist also eine deutliche Abschwächung gegenüber der 1. Injektion zu erkennen.

Erfolgte die letzte (7.) Injektion schon nach 10tägiger Pause, nachdem die 6 vorhergehenden Injektionen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt waren, so wurde die Gefäßreaktion von +++++ bei der 1. Injektion auf +++++ gesteigert; nach 10 Tagen war von den 6 kurz aufeinanderfolgenden Mg-Injektionen die Gefäßreaktion noch in Stärke von ++(+ nachzuweisen.

Um die Stärke der Gefäßreaktion bei kurz aufeinanderfolgenden Reinjektionen — also ohne längere Zwischenpause — festzustellen, wurde an 2 Tagen 6mal subcutan und intramuskulär Mg injiziert und

Gewebe 10 Stunden nach der letzten Injektion für die histologische Untersuchung entnommen. Die Reaktionsstärke war von ++++ gestiegen bei der 1. Injektion auf ++++ gestiegen.

Im Anschluß an diese Arbeit sind eine Reihe *histochemischer* Untersuchungen von Aschenschnitten einer Anzahl der oben beschriebenen histologisch untersuchten Injektionsstellen ausgeführt worden. Die Ergebnisse werden in nächster Zeit von *K. G. Kling* veröffentlicht werden.

Auf andersartige lokale Wiederholungsversuche¹⁶, die ebenfalls Abschwächungen der Reaktion ergaben, soll hier nur kurz hingewiesen werden, z. B. auf wiederholte Intracutaninjektionen, Verbrühungen, leichte Verbrennungen, mechanische und chemische Reizungen. Bei Meerschweinchen und Kaninchen finden *v. Gröer* und *Hecht* bei Intracutaninjektionen undeutliche, verschwommene Reaktionen, während sie beim Menschen feststellen, daß die lokale lymphagoge Hautreaktion eine Unempfindlichkeit an derselben Stelle hinterläßt.

III. Lokale Beeinflussung von Virusempfänglichkeit.

Die lokale Beeinflussbarkeit der Entzündungsstärken gab den Anlaß zu einer Reihe von Versuchen, die der Klärung der Frage dienen sollten, ob auch ähnliche Ergebnisse bei Viruskrankheiten zu beobachten seien. Es wurde das Maul- und Klauenseuchevirus (MKS-Virus) gewählt, dessen entzündungserregende Wirkung gut zu beobachten ist: an den Meerschweinchenplanten entstehen im allgemeinen etwa 24 Stunden nach der hier erfolgten Impfung Primäraaphthen; nach etwa 48 Stunden ist dann die Allgemeinerkrankung an Zungen- und Volabläschen zu erkennen.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Prof. *Poppe-Rostock* und Dr. *Magnusson-Malmö*, die es mir ermöglichten, die Versuche in ihren Instituten auszuführen.

Es wurden über 50 Meerschweinchen für die MKS-Versuche verwendet, die erste Hälfte in Rostock, die zweite in Malmö. Bei der Vorbehandlung wurde je 1 ccm sterilisierte anorganische Lösung in die linken Planten der Meerschweinchen subcutan eingespritzt und zum Teil mit den gleichen Lösungen, zum Teil mit wechselnden Lösungen reinjiziert.

Steigerung der Empfänglichkeit.

Bei den Rostocker Versuchen wurden folgende Lösungen zur Vorbehandlung verwendet:

0,47% $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$;

0,6% NaCl; 0,77% KCl; 0,56% NH_4Cl ; 1,4% Phosphat (neutrales Gemisch von primärem und sekundärem Natriumphosphat);

5% NaCl; 4,68% NH_4Cl .

Die meisten Planten wurden sehr oft mit den Salzlösungen reinjiziert, im größten Teil der Fälle bis zu fünfmal, in Abständen von $\frac{1}{2}$ —1 Tag. Wie aus den oben beschriebenen histologischen Untersuchungsergebnissen hervorgeht, mußten hierbei recht kräftige Entzündungen entstehen.

Nach 9, 10, 11 bzw. 14 Tagen wurden dieselben linken Planten der Meerschweinchen mit MKS-Virus (Stamm Vallée 0 = Riemser Typ A) subcutan geimpft (vgl. *Wagner*¹⁷: MKS subcutane Impfung). Lymphe bzw. Aphthendecken wurden dazu mit 0,85%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:100, 1:500 und 1:1000 verdünnt, durch sterilisierte Berkefeld-V-Kerzen filtriert und jeweils 0,05—0,1 ccm subcutan injiziert. Die angeführten Zeiten zwischen Salzinjektion und Virusimpfung waren für ein vollständiges Abklingen der durch die häufigen Reinjektionen sehr kräftig entstandenen Salzinjektionsentzündungen zu kurz; die Planten waren bei der Virusinjektion in einem solchen Zustand, daß bei erneuter Salzinjektion eine gesteigerte Entzündungsreaktion entstanden wäre.

An allen diesen wiederholt vorbehandelten Meerschweinchen trat Allgemeinerkrankung auf, außer an einem, welches fünfmal mit der schwachen Ca-Lösung injiziert und erst 17 Tage nach der letzten Salzinjektion mit Virus geimpft worden war. Dieses eine bekam nur eine Impfpapthe. Die Virusinjektionen mit nachgewiesenen virulentem Material erfolgten an 4 verschiedenen Tagen mit verschiedenen Viruspassagen. Von den 7 subcutan geimpften Kontrollmeerschweinchen — ohne Vorbehandlung — erkrankten dagegen nur 4 allgemein; 2 zeigten Impfpapthen, und eines blieb überhaupt gesund; erst bei der Nachprüfung auf Virusempfänglichkeit durch erneute Virusinjektion erkrankte letzteres allgemein. Das 8. Kontrolltier erwies sich auch bei der Nachprüfung als virusunempfindlich; es ist also nicht zu berücksichtigen.

Ein Meerschweinchen, das nur einmal, 11 Tage vor der Virusinjektion, mit Salzlösung (4,68% NH_4Cl) behandelt worden war, blieb gesund; beim Nachprüfen mittels erneuter Virusinjektion 6 Tage später erwies sich seine Virusempfänglichkeit durch Allgemeinerkrankung. Die Entzündungsreaktion war von der ersten einmaligen Salzinjektion weniger kräftig geworden als bei den übrigen Meerschweinchen von den vielen Reinjektionen, sie war nach 11 Tagen abgeklungen.

Herabsetzung der Empfänglichkeit.

Nachdem aus den oben geschilderten histologischen Untersuchungsergebnissen zu ersehen war, daß bei den Rostocker Virusversuchen bis auf den einen angeführten Fall Überempfindlichkeit durch die Salzinjektionsreizungen vorliegen mußte, wurde eine neue Anzahl von Meerschweinchen so vorbehandelt, daß die Salzinjektionsentzündungen im Zeitpunkte der Virusinjektionen (in Malmö ausgeführt) abgeklungen sein mußten.

Den meisten Meerschweinchen wurde nur einmal subcutan in die linke Plante je 1 ccm einer meist kräftig wirkenden Salzlösung injiziert; diese Lösungen waren: Osmotischer Druck nahezu wie 0,6% NaCl; 1,4% Natriumphosphat; 1,44% $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$; 0,77% KCl; 1,60% $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$; 2,48% $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$. Osmotischer Druck nahezu wie

5% NaCl: 4,68% NH₄Cl. Mit der darauffolgenden Virusinjektion in die linke Plante wurde 11—18 Tage gewartet.

Wurden die linken Meerschweinchenplanten mehrere Male mit Salzlösung subcutan vorbehandelt, wie zweimal mit CaCl₂ oder zweimal mit KCl, oder dreimal mit verschiedenen Lösungen, so geschah dies mit 9tägigen Zwischenpausen. Die 1. Virusinjektion in die linke Plante erfolgte dann nach 21, 18 bzw. 11 Tagen.

Für die Virusinjektionen wurden konservierte Aphthendecken bzw. Lymphe (Stamm „Insel 0“ = Riemsers Typ A) mit 0,85% NaCl verrieben und durch Seitzfilter nach vorhergehender Papierfiltration von Bakterien befreit; Verdünnung etwa 1 : 150.

Von den vorbehandelten Meerschweinchen erkrankte keines bei der ersten Virusinjektion, die an 2 Tagen mit verschiedenen Viruspassagen vorgenommen wurde. Von den 5 Kontrolltieren erkrankten 2, je eines von den beiden Tagen. Die Lösungen waren also virulent. Sie sollten absichtlich nicht zu stark wirksam sein, um auch feststellen zu können, ob die Empfänglichkeit der Meerschweinchen nur zum Teil herabgesetzt worden sei.

Dieselben Meerschweinchen wurden ein zweites Mal nach 5, 7 bzw. 10 Tagen mit Virus geimpft. Von 3 nach 5 Tagen in die linke Plante mit stark virulenter Lösung subcutan reinjizierten Meerschweinchen blieb eines überhaupt gesund, am zweiten war eine verzögerte Allgemeinerkrankung zu beobachten, und nur das dritte erkrankte in gewöhnlicher Weise allgemein am 2. Tage nach der Impfung. Die starke Virulenz der Lösung zeigte sich aber an der Kontrolle: das ebenfalls subcutan injizierte Meerschweinchen war bereits nach einem Tage allgemein erkrankt bei Aufbewahrung in einem verhältnismäßig kühlen Kellerraum — wie alle Meerschweinchen dieser Malmöer Versuche. Ein viertes vorbehandeltes Tier, nach 10 Tagen mit stark virulenter Lösung zum zweitenmal in die linke Plante injiziert, ergab Allgemeinerkrankung; ein anderes vorbehandeltes, nach 7 Tagen ebenso reinjiziert — aber mit schwach virulenter Lösung —, blieb gesund.

Alle übrigen links vorbehandelten Meerschweinchen wurden bei der 2. Virusinjektion nicht, wie bei den bisher beschriebenen an der linken, sondern an der unvorbehandelten rechten Plante subcutan injiziert, und zwar nach 7 Tagen. Sie erkrankten allgemein durchweg wie ihre 4 Kontrollen.

Bei allen Tieren mit Allgemeinerkrankung konnte kein wesentlicher Unterschied in der Stärke der Aphthen an der vorbehandelten linken und der unvorbehandelten rechten Plante festgestellt werden.

Aus den Virusversuchen läßt sich also eine lokal herabgesetzte Virusempfänglichkeit 11—21 Tage nach den Salzinjektionen feststellen, wenn ein vollständiges oder fast vollständiges Abklingen der Salzentzündungsreaktion vorliegt. Die Anzahl der Tage für eine gesteigerte oder herab-

gesetzte Virusempfänglichkeit richtet sich nach der Stärke der vorausgegangenen Salzinjektionsreaktionen.

Beeinflussung der lokalen Erkrankung bei Simultanimpfung.

Ferner wurden in Rostock und Malmö eine Reihe von Simultanimpfungen vorgenommen, nach denen normalerweise eine lokale Erkrankung eintritt. Die Meerschweinchen wurden mit 1 ccm arteigenem Immunsorum subcutan am Schenkel gespritzt und ihnen gleichzeitig 0,06 ccm Viruslösung subcutan in die mit Salzlösungen vorbehandelten linken Planten injiziert. Da bei den Rostocker Versuchen die Viruslösung, die zu den Simultanimpfungen benutzt worden war, sich als nicht virulent erwies (die zwei nicht mit Serum gespritzten Kontrolltiere erkrankten auch nicht), wurde denselben Tieren nach 3 Tagen noch einmal subcutan in die linke Plante Viruslösung eingespritzt. Zwei Drittel der noch von den Salzlösungen gereizten Meerschweinchen erhielten Impfpfaffen, während die erstmaligen Kontrolltiere, die auch mit Serum gespritzt worden waren, aber keine Vorbehandlung mit Salzlösung erfahren hatten, keine Impfpfaffen bekamen (vgl. *Waldmann* und *Trautwein*: Simultanimpfung¹⁸). Von den 2 neuen Kontrolltieren, die keine Seruminjektion erhalten hatten, zeigte eines Impfpfaffen, das andere erkrankte allgemein; die Viruslösung war also nicht besonders stark virulent.

Bei den Malmöer Versuchen bekam keines der vorbehandelten Meerschweinchen nach dem Abklingen der Salzinjektionsentzündungen durch die Simultanimpfung Impfpfaffen unter Benutzung schwach virulenter Lösung. Bei der Virusreinjektion nach 1 Woche mit stark virulenter Lösung in die unvorbehandelten rechten Planten dieser Meerschweinchen entstanden Impfpfaffen.

An passiv immunisierten Meerschweinchen bilden sich also bei der Virusimpfung viel leichter Impfpfaffen, wenn die Planten von Salzinjektionen noch gereizt sind, als an passiv immunisierten Meerschweinchen mit unvorbehandelten Planten.

Bei Simultanimpfungen sind die vorbehandelten Meerschweinchen im Vergleich mit normalen viel widerstandsfähiger gegen lokale Erkrankung, wenn die Salzinjektionsreizungen an den Planten bei der Virusimpfung bereits abgeklungen sind.

Zur Theorie.

Wie kann man sich die *herabgesetzte Virusempfänglichkeit* erklären? Das Wesen der Immunität liegt nicht nur in der Vernichtung der eingedrungenen Krankheitserreger, sondern auch in der Hemmung ihres Eindringens (*Opie*¹⁹). Dieses letztere scheint bei den vorliegenden Virusversuchen der Fall zu sein. Denn wird nicht von der vorbehandelten linken, sondern von der unvorbehandelten rechten Plante aus infiziert, so erfolgt Allgemeinerkrankung ohne nennenswerten Unterschied in der

Größe der Blasenbildung an den beiden Planten. Nach Untersuchungen von *Schüick*²⁰ scheint nach beendeter Entzündung eine Verschiebung des Ionengleichgewichtes nach dem die Zelloberfläche vielleicht verdichtend wirkenden Calcium hin zu erfolgen.

Besondere Fibrinbildung, die eventuell als abdichtender Schutz wirken könnte, konnten *Gellerstedt* und *Kling* histologisch bei vorstehenden Versuchen nicht nachweisen wie *Menkin*²¹ bei seinen kräftigen Entzündungsversuchen (vgl. auch *Wolff-Eisner*²²).

Möglicherweise hindert eine schützende Zell- und Gewebsneubildung das Eindringen, z. B. wurde 19 Tage nach einer Phosphatinjektion am Kaninchenrücken neugebildetes Bindegewebe festgestellt — der Reinjektionsversuch nach dieser Zeit ergab bei diesem Kaninchen eine stark verminderte Entzündungsreaktion. *Askanazy*²³ weist auch hin auf ein stark herabgesetztes Eindringungsvermögen von Mikroben in die Gewebe von Granulationsflächen aus.

In ähnlicher Weise dürfte durch Injektion von physiologischer Kochsalzlösung ein Schutz gegen Cholera und Typhus entstehen, was man auf eine durch die Entzündung bewirkte Mobilisierung der natürlich vorhandenen Schutzstoffe zurückführen könnte²².

Leicht erklärlich ist der entgegengesetzte Fall: *die besondere Empfänglichkeit für MKS-Virus bei Injektion in schon gereizte Planten*. Während des entzündeten Zustandes sind Zellen und erweiterte Capillaren aufgelockert, durchlässiger als normal. Dadurch kann auch das Virus leichter eindringen und krankheitserregend wirken. Die erweiterten Lymphgefäße erleichtern die Abfuhr des gesteigerten Flüssigkeitshaushaltes, aber auch die Verbreiterung von Infektionskeimen (*Askanazy*²³).

Auch *Hanger*²⁵ findet beim Arbeiten mit *Bact. leptisepticum* einen Verlust der örtlichen Widerstandskraft selbst bei immunen Tieren durch Gewebsschädigung mittels Chemikalien. Sehr leichte Schädigungen hätten die gegenteilige Wirkung.

Über „Abwehrfermente“, „Protoplasmaaktivierung“, „Antikörper aus zellgeschädigten Abbauprodukten“ siehe²⁴.

Zusammenfassung.

1. Die verschiedensten positiven und negativen Ionen wurden makroskopisch und mikroskopisch auf ihre entzündungserregenden Wirkungen am Kaninchen und Meerschweinchen untersucht und miteinander verglichen. Die Vergleiche, die mittels aufgestellter Reihen übersichtlich gemacht worden sind, beziehen sich auf Resorbierbarkeit, Hyperämie, Ödembildung, Gewebsveränderung und Gefäßreaktion.

2. Wiederholte subkonjunktivale, subcutane und intramuskuläre Salzinjektionen ergaben bei kürzeren Intervallen gesteigerte Entzündungsreaktionen und bei begrenzten längeren Intervallen abgeschwächte Entzündungsreaktionen, besonders in bezug auf Hyperämie und Leuko-

cytenaustritt. Um eine Abschwächung zu bewirken, war eine vorausgegangene kräftige Entzündungsreaktion notwendig, die bei der Reinjektion abgeklungen sein mußte. In den Fällen, in denen abweichend zunächst anscheinend keine Abschwächung stattfand, ließen sich im allgemeinen histologisch noch Entzündungsreaktionen im Zeitpunkt der Reinjektion nachweisen.

3. Es wird eine lokale Beeinflussung von Virusempfänglichkeit durch vorhergehende Salzinjektionen festgestellt, und zwar an Meerschweinchenpflanzen bei subcutaner Impfung von Maul- und Klauenseucheviruslösung. Die Voraussetzungen für eine gesteigerte bzw. eine herabgesetzte Virusempfänglichkeit sind in der Hauptsache dieselben, wie für die gesteigerten bzw. abgeschwächten Entzündungsreaktionen bei wiederholten Salzinjektionen (vgl. Absatz 2).

Auch auf die lokale Erkrankung bei Simultanimpfungen ließ sich ein Einfluß vorhergehender Salzinjektionen nachweisen.

Sind die Viruslösungen zu stark virulent, so wird die gesteigerte Widerstandsfähigkeit vollkommen durchbrochen.

Zum Schluß möchte ich der Johan och Therese Anderssen-Stiftung meinen besten Dank aussprechen; mit ihrer Hilfe wurde es mir ermöglicht, einen Teil der Untersuchungen auszuführen.

Schrifttum.

- ¹ *Emlden, Kraus, Zondeck*: In *Kraus-Brugsch*, Bd. 4, S. 81. 1925. — ² *Höber, R.* Physikalische Chemie der Zelle, 1926. — ³ *Bárány, R.*: Dtsch. med. Wschr. **58**, 1560 (1932). — ⁴ *Wessely, K.*: Arch. f. exper. Path. **49**, 417 (1903). — ⁵ *Donath, F. u. B. Tanne*: Arch. f. exper. Path. **119**, 222 (1927). — ⁶ *Overton, E.*: Pflügers Arch. **105**, 182 (1904). — ⁷ *Ernst, Th.*: Beitr. path. Anat. **75** (1926). — ⁸ *Schade*: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 1 (1913). — ⁹ *Häbler, C.*: Physikalisch-chemische Probleme in der Chirurgie, 1930. — ¹⁰ *Tschermak, A. v.*: Allgemeine Physiologie. 1924. — ¹¹ *Fränkel, S.*: Arzneimittelsynthese, S. 12. 1927. — ¹² *Meyer, Gottlieb*: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung, S. 356. 1925. — ¹³ *Ebbecke, U.*: Verh. dtsh. path. Ges. **19**, 101 (1923). — ¹⁴ *Bárány, R.*: Sv. Läk.sällsk. Förh. **1931**, 349. — ¹⁵ *Wessely, K.*: Verh. dtsh. Ges. Chir. **40**, 68 (1911). — ¹⁶ *Gröer, Fr. v. u. A. F. Hecht*: Z. exper. Med. **33**, 1 (1923). — *Schmidt, P. W.*: Arch. f. Dermat. **161**, 152 (1930). — *Samuel*: Virchows Arch. **127** (1897). — *Fuerst, E.*: Beitr. path. Anat. **24** (1898). — *Jadassohn*: Klin. Wschr. **1923**, Nr 36/38. — *Ebbecke*: Klin. Wschr. **1923**, Nr 37/38. — ¹⁷ *Wagner, K.*: Arch. Tierheilk. **56**, 501 (1927). — ¹⁸ *Waldmann, O. u. K. Trautwein*: Zbl. Bakter. Orig. **90**, 456 (1923). — ¹⁹ *Opie*: J. of Immun. **17**, 329 (1929). — ²⁰ *Schüick*: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1585. — ²¹ *Menkin*: Ber. Physiol. **61**, 199 (1931). — ²² *Wolff-Eisner*: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1585. — ²³ *Askanazy, M.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 281. 1929. — ²⁴ *Abderhalden, Weichardt; Starkenstein*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. 1929. — *Bárány, E.*: Dtsch. med. Wschr. **58**, 1562 (1933). — *Poppe, K. u. G. Busch*: Zbl. Bakter. Orig. **119**, 398; **122**, 576 (1931). — *Pyl, G.*: Zbl. Bakter. Orig. **121**, 299 (1931). — ²⁵ *Hanger, F.*: J. of exper. Med. **52**, 485 (1930).

(Aus der II. Medizinischen Abteilung [Vorstand: Prof. R. Fleckseder] und dem Pathologisch-anatomischen Institut [Vorstand: Prof. A. Priesel] der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien.)

Unter dem Bilde einer aplastischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sogenannte Reticuloendotheliosen).

Von

Dr. K. Erwin Wechtl.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. März 1934.)

Das Schrifttum des letzten Jahrzehnts zeigt, daß morphologisch faßbare Schädigungen des Reticulums und der Endothelzellen klinisch unter verschiedenen Erscheinungen einhergehen können, daß also, wenn man den Begriff der „Reticuloendotheliose“ überhaupt gelten lassen will, klinisch grundverschiedene Krankheitsbilder hier anzuführen sind. Denn wir finden einmal Fälle, bei denen mächtige, mitunter geradezu tumorförmige Wucherungen des reticuloendothelialen Systems im Vordergrund stehen, während der Blutbefund nur eine geringfügige oder überhaupt keine wesentliche Veränderung aufweist und man müßte in diese Gruppe die „aleukämischen Reticuloendotheliosen“ (*Terplan*), weiters auch die Lymphgranulomatose und die verschiedenen Speicherungs-krankheiten (Thesaurismosen *Schriddes*) rechnen. Gegenüberzustellen sind dann jene Fälle, welche klinisch unter dem Bilde der „Monocytenleukämie“ oder einer mehr minder schweren Anämie einhergehen und pathologisch-anatomisch nur geringfügige Wucherungen am reticuloendothelialen System zeigen. Auch die Fälle der zweiten Gruppe sind in ihrer Ätiologie durchaus nicht einheitlich, insoferne, als die verschiedensten Reize (Toxin- oder andere Giftwirkung) die krankhafte Störung hervorrufen.

Zwei von uns in letzter Zeit beobachtete Fälle sind in diesem Zusammenhang anzuführen, da bei ihnen klinisch die aplastische Anämie, pathologisch-anatomisch die nur mikroskopisch in ihrer Art erfaßbare Wucherung des Reticuloendothels das Bild beherrschte. Besonders bemerkenswert ist unseres Erachtens der erste Fall, weil die in Rede stehende Erkrankung hier durch einen bisher in dieser Form der Wirkung noch unbekanntem, lange Zeit hindurch einwirkenden Reiz bedingt wurde.

55jähriger Arzt, am 23. 6. 32 auf die II. Medizinische Abteilung aufgenommen. Familienvorgeschichte o. B. Als Kind: Masern, Diphtherie, wiederholt leichtere Halsentzündungen. 1907 Typhus. 1916 Grippe. Seit 1905 andauernde Beschäftigung

mit *Radium*-Forschung. Erste Berufsschäden hiedurch 1913: Schmerzen in den Fingern, zunehmende Überempfindlichkeit gegen etwas höhere Temperaturen, Abnahme des Tastgefühls beider Zeigefinger, trockene Haut mit Abschilferung und Einrissen. 2 Jahre später daselbst kleine Hornhautverdickungen (Hyperkeratosen). Frühjahr 1917 Trübungen in der Linsenkapsel beider Augen. 1927 am linken Zeigefinger Zerfallsherd der verdickten Haut; nach mehreren Monaten Abheilung. April 1929 bei sonstigem Wohlbefinden Durchfälle. Nach 2 Monaten Besserung, jedoch auch später Darmempfindlichkeit. August 1929 am rechten Ringfinger zwei hirsekorngroße, derbe Hautknötchen, nach mehreren Monaten zusammenfließend und einschmelzend. Histologisch: Epitheliom. Juni 1930 Abtragung des Fingers (I. Chirurgische Klinik Hofrat *Eiselsberg*). Zunehmende Schmerzen in den Händen. November 1930 Ausräumung der in der rechten Ellenbeuge aufgetretenen großen Lymphknoten. Seither Kribbelgefühl im Ellennervengebiet. Mai 1931 oberflächlicher Zerfall am rechten Daumen, histologisch: Carcinom, daher Entfernung desselben (9. 4. 32). Stark verzögerte Heilung¹. Seit Anfang 1932 zunehmende Blässe der Haut, sehr leichte Ermüdbarkeit, fortschreitende allgemeine Schwäche, Unfähigkeit zu geistiger Arbeit, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, häufig Nasenbluten, starke Zahnfleischblutungen, Ohnmachtsanfälle, subfebrile Temperaturen. Blutbefund (Mai 1932): 1 280 000 Rote, Färbeindex 1,9. 2500 weiße Blutzellen. Behandlung mit 17 Campolon Injektionen. Beruflich tätig bis 2 Tage vor Aufnahme. Geringer Raucher, kein Trinker, keine Geschlechtskrankheiten.

Aufnahmebefund. Mittelgroßer, kräftiger, 82¹/₂ kg schwerer Mann, Haut äußerst blutarm, nicht subikterisch, linsen- bis hanfkorngroße Hautblutungen an Stamm, Schultern und Schienbeinen. Körperwärme subfebril. Am Augenhintergrund beiderseits ausgedehnte, großfleckige, frische Blutungen, den großen, sonst nicht auffällig veränderten Gefäßen folgend, Papille etwas blaß. Linse beiderseits etwas getrübt. Skleren rein weiß, Hirnnerven frei. Mundgeruch, Gebiß schadhafte, Schleimhautblutungen an Wangen, weichem Gaumen und Zäpfchenwurzel. Mandeln zerklüftet, nicht besonders vergrößert, ohne frischentzündliche Veränderungen. Nonnensausen über den nicht besonders geschwellten Halsvenen. Schilddrüse diffus vergrößert. Lymphknoten nirgends vergrößert. Deutliche Klopfempfindlichkeit des Brustbeins, sonst Knochen nicht empfindlich. Lungengrenze links, hinten, unten etwas weniger verschieblich, sonst Lungen o. B. Herz leicht erweitert, Töne normal. Leises, weiches, systolisches Geräusch, besonders über der Pulmonalis. Extrasystolie. Tastbare Gefäße o. B. Radialispuls etwas unregelmäßig, ungleich, Füllung mäßig, Spannung RR 100/60 mm Hg. Schlagzahl in der Ruhe um 90. Bauchdecken fettreich. Bauch nicht druckempfindlich. Unterer Leberrand 1 Fingerbreite tiefer als gewöhnlich, tastbar. Leberoberfläche glatt. Perkutorische Milzdämpfung normal. Fehlen des rechten Daumenendgliedes und des rechten Ringfingers. Operationswunde am rechten Daumen noch nicht vollständig abgeheilt. Sich eben epithelisierender Hautdefekt an Nagelbett und Rückenseite des Zeigefingers. An der linken Hand zahlreiche Hornhautwucherungen, besonders groß am Daumenballen, kleinere an den Fingern, zum Teil zerfallend. Sämtliche Fingernägel verplumpt, gewuchert. Narbe an der rechten Ellenbeuge. Sehnen- und Periostreflexe o. B. Blut Wa.R. negativ. Harnbefund normal. Blutbild: Gruppe IV (23. 6. 32). Rote 1 188 000, kurze Geldrollenbildung, Fibrinnetz spärlich. *May-Grünwald-Giemsa*-Färbung: Starke Poikilo- und Anisocytose, Polychromasie, Blutschatten, basophile und basophil getüpfelte Rote, Blutplättchen etwa 1000 im cmm. Blutsenkungsgeschwindigkeitsbestimmung *Westergreen*: Nach 1 Stunde 70, nach 2 Stunden 125, Mittelwert

¹ Siehe genaue Beschreibung der mehrfachen Radiumkrebs in der Z. Krebsforsch. 38, H. 3 (1933) von H. Droschl aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz, Vorstand: Prof. *Beitzke*.

66,5. Gerinnungszeit 2 Min., Blutungszeit 12 Min. Sahli 30, Farbeindex 1,35, weißes Blutbild: 3050 Leukocyten, in Prozent: Segmentkernige 26, Lymphocyten 71, Monocyten 3. Keine Eosinophilen, keine Myelocyten.

Weiterer *Krankheitsverlauf*: 23. 6.: Zahnfleischblutungen, punktförmige Hautblutungen an linker Schulter und Schienbeinen. Tags darauf auch an der Rumpfvorderseite. Nachmittags Bluttransfusion (Gleiche Gruppe IV, 400 ccm, nach *Percy*). Bis 37,6°. 25. 6.: Stuhl dünnbreiig, Benzidin stark, Guajak angedeutet positiv. 16 Uhr Schüttelfrost bei 39,3°. Brechreiz. 26. 6.: Fieber um 38,4°, nachmittags Schüttelfrost bei 39,5°. 27. 6.: Schleimhautblutungen an rechter Wange und Zungenunterfläche. Systolisches Geräusch über ganzem, stärker erweitertem Herzen. Nachmittags Schüttelfrost. In den folgenden Tagen unbeeinflussbare Nasen- und Zahnfleischblutungen, Körperwärme subfebril. Pulsschläge um 100. 4. 7.: Blutbefund: Rote 825 000, kein Fibrinnetz, starke Poikilo-Anisocytose, keine Regenerationsformen. Sahli 20. Farbeindex 1,20. Weißes Blutbild: 2350 Leukocyten. In Prozent: Eosinophile 1, Segmentkernige 20, Lymphocyten 75, Monocyten 4. 5. 7.: Vollständige Appetitlosigkeit, stärkerer Kopfschmerz. Weitere Verbreiterung der tiefen Herzdämpfung. Neue Hautblutungen in der Gegend des Jugulums. 6. 7.: Zunahme der Haut- und Schleimhautblässe und der Blutungen, Schlafsucht, zunehmender Verfall, Körperwärme subfebril. 7. 7.: Tod.

Zusammenfassend bestanden also bei einem 55jährigen Patienten, der während 27 Jahren sich mit *Radium*-Forschung beschäftigte, außer Veränderungen an der Haut und den Nägeln der Finger der rechten Hand, welche krebsig entarteten, hochgradige Anämie mit hämorrhagischer Diathese, subfebrilen Temperaturen, Vergrößerung der Leber und geringer Herzerweiterung, keine Vergrößerungen der Lymphknoten, kein Milztumor. Das Blutbild zeigte eine hochgradige Anämie, Poikilo- und Anisocytose, Polychromasie, vereinzelte getüpfelte Rote, sehr kleinen Sahli und einen Farbeindex 1,35, äußerst spärlich Blutplättchen, außerdem Leukopenie mit relativer Lymphocytose.

Differentialdiagnostisch kam in erster Linie die perniziöse Anämie in Betracht. Es finden sich jedoch keine Veränderungen an der Zunge und die schwere hämorrhagische Diathese sprach vielmehr für eine aplastische Anämie. Trotz aller therapeutischer Maßnahmen keine Besserung im Befinden des Kranken weder sub-, noch objektiv zu erzielen. Die neuerliche Untersuchung des Blutes nach mehreren Tagen ergab eine Zunahme der Anämie (825 000), die Leukopenie, sowie die relative Lymphocytose wurden stärker und keinerlei Regenerationsformen im roten Blutbild konnten gesichtet werden. Da Patient 2mal wegen Hautkrebs und bald hernach wegen Lymphknotenmetastasen in der rechten Ellenbeuge operativ behandelt werden mußte, könnte auch an Carcinometastasen gedacht werden, wogegen aber der gute Ernährungszustand und der Umstand spricht, daß Hautepitheliome in der Regel keine entfernten Tochtergeschwülste hervorbringen. Für Lymphogranulomatose war keinerlei Anhaltspunkt, um so mehr, als die Lymphknoten und auch die Milz nicht vergrößert gefunden wurden, auch die ausgesprochene hämorrhagische Diathese ein äußerst seltener Befund dabei ist. So stellte Prof. *Fleckeseder* folgende Diagnose: Schwerste aplastische Anämie mit

schwerer hämorrhagischer Diathese und Degeneration der Parenchyme. Die Knochenmarksaplasie durch lang fortgesetzte, berufliche *Radium*-Schädigung bedingt, ebenso die Hyperkeratosen an beiden Händen mit geschwürigem Zerfall und zum Teil bösartiger Umwandlung. Linksseitige Pleuraverwachsung. Parenchymkropf. Linksseitiger Kryptorchismus.

Befund der *Leicheneröffnung* (Prof. A. Priesel): Körper groß, kräftig, Fettpolster mäßig reichlich; Haut blaß, am Stamm mit ziemlich reichlichen, bis über linsengroßen Blutungen. Stamm stark behaart. Ältere Operationsnarbe in der rechten Ellenbeuge. Endglied des rechten Daumens abgetragen, Wunde vernarbt; auch rechter Ringfinger fehlt. Am *Darm* starke Pigmentation der *Peyerschen* Haufen. Gekröse fettreich; Lymphknoten atrophisch, klein. *Milz* 170 g schwer, schlaff, Follikel erhalten; Pulpa blaß, rotgrau, in mäßiger Menge abzustreifen. *Leber* 1760 g schwer, etwas derber, blutarm, braungelblich, mit leicht rostfarbenem Stich. Zeichnung wenig deutlich. *Magen*-Schleimhaut blaß, ohne Blutungen, im pylorischen Anteil auffallend dünn. *Nebennieren* stark zerfallen, Rinde schmal, gelblich. *Nieren* mit reichlicher Fettkapsel, auch Hilusfett sehr reichlich, Konsistenz etwas derber, Oberfläche blaß, rötlichgelblich, mit wechselnd reichlichen, kleinen, rötlichen Narben. Arterien etwas deutlicher, Rinde gewöhnlich breit, Struktur erkennbar. In der *Aorta* mäßige (im Bauchteil etwas höhergradige) Sklerose. Beide *Lungen* frei, bis auf eine umschriebene Anwachsung der Lingula des linken Oberlappens. Parenchym hochgradig ödematös, Blutgehalt gering. Im linken Unterlappen mehrere dunkelrote Verdichtungsherde. *Herz* mäßig erweitert, schlaffer; Myokard braungelb mit deutlicher Tigerung, besonders links am Septum. Klappen der Mitralis mit ganz spärlichen feinen, dunkelroten Auflagerungen, die nur ganz locker anhaften. Sonst Klappen frei. Kranzgefäße mit reichlicher, mehr diffuser, gelblicher Intimaverfettung. Größere Arterien des Bauchraumes sklerosiert. *Schilddrüse* mäßig vergrößert, kolloidreich. Im *Femur* bis in die distale Epiphyse dichtstehende Blutungen im Marklager, letzteres auffallend schlaff (wie gelatinös-atrophisch). Im proximalen Drittel die Blutungen spärlicher, Mark dunkler rot. *Lymphknoten* überall klein, graurot.

Die *Leicheneröffnung* ergab also eine *hochgradige Blutarmut unter dem Bilde einer sog. aplastischen Anämie*, ohne mit freiem Auge erkennbare Neubildung von Knochenmark, weiters *Blutungsbereitschaft* mit Blutungen vorwiegend in der Haut und im Knochenmark.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung war insofern überraschend, als sich eigenartige Wucherungsbilder in verschiedenen Organen fanden und auch ein Teil der Blutungsherde im Knochenmark solche enthielt.

Histologisch in der *Leber* der Läppchenaufbau im großen und ganzen erhalten. Die Zentralvenen durch leichte Blutanstauung etwas ausgeweitet, ebenso stellenweise auch die angrenzenden Teile der Lebercapillaren. Die inneren Abschnitte der Leberzellbalken zeigen ziemlich starke, feinkörnig-gelbbraune Pigmentierung. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen zwei verschiedene Vorgänge besonders auf. Einmal umschriebene, sehr zellreiche, herdförmige Bezirke, welche oft dem mehr zentralen Anteil eines Läppchens entsprechen, jedoch nur einen größeren oder kleineren Sektor der Läppchenmitte einnehmen, in deren Bereich die Leberzellen keine oder nur mangelhafte Kernfärbung zeigen und oft reichliche kleine Fettvakuolen enthalten. Der Kernreichtum dieser Bezirke ist durch dichte Ansammlung von Zellen innerhalb der Blutcapillaren bedingt. Diese Zellen haben entweder kugelige oder leicht ovale, chromatinreiche Kerne, sind größer (bis doppelt so groß

linear) wie Lymphocyten und nur mit schmalen Plasmasaum versehen. Ihr Plasma oft mit Eosin stark färbbar. Viele Zellen zeigen an den Kernen Vakuolenbildung, Eindellung oder Zerschnürung in mehrere, mit Hämatoxylin stark färbbare Klumpen (Abb. 1). Das Chromatin in den guterhaltenen Kernen meist netzförmig angeordnet, zeigt nur hier und da eine Art Radspeichenstruktur. Die Zellen, auch jene mit „zerschnürten“ Kernen, geben keine Oxydasereaktion. Weiters sieht man neben diesen Herden, die bei oberflächlicher Betrachtung an sog. toxische Pseudotuberkel (bei Typhus) erinnern, eine mehr diffuse Durchsetzung des Parenchyms mit Zellen, welche zwischen den Leberzellbalken in wechselndem Reichtum oft geradezu reihenförmig angeordnet sind und in den Blutcapillaren oder in sehr inniger Beziehung

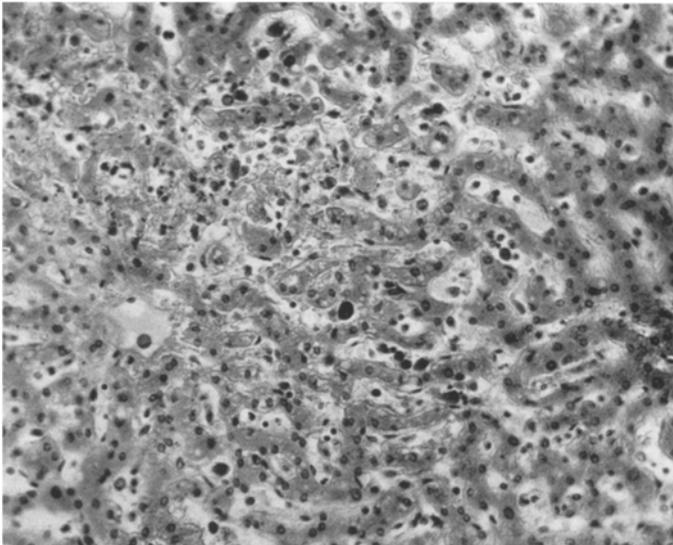


Abb. 1. Fall 1: *Leber*. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiß Obj. C. Oc. 2.

zu solchen gelagert sind. Diese Zellen gleichen meistens in ihrem Aussehen den guterhaltenen Elementen der „knötchenförmigen“ Ansammlungen, haben große Kerne mit wechselnd dichtem Chromatinnetz oder mehr klumpigem, in der Kernperipherie angeordnetem Kernfarbstoff. Oft finden sich kleine Gruppen solcher Gebilde zwischen Capillarwand und Leberzellbalken angehäuft. Gelegentlich sieht man auch besonders große solche Zellen, die etwa das Vierfache der Grundform an Größe erreichen, in der Capillarwand. Diese Zellen erinnern dann an die Riesenzellen des Lymphogranuloms, namentlich, wenn sie mehrere Kerne enthalten oder tiefe Lappung des Kernes zeigen. Das periportale Bindegewebe meist frei von solchen Elementen, nur mitunter ebenfalls von ihnen durchsetzt. Neben der erwähnten zentral-acinären, feintropfigen Verfettung großtropfige solche öfters am Rande der Läppchen. In der *Milz* (Abb. 2) die gleichen großkernigen, zelligen Bestandteile, welche den Hauptteil der Infiltration in der Leber ausmachen. Hier liegen sie entweder in den Pulpasträngen oder frei in der Lichtung der capillaren Venen, oft so dicht, daß größere Gruppen von ihnen vom Gefäßendothel umsäumt werden. Vielfach sieht man sie in der Reihe der Gefäßwanddeckzellen gleichsam eingeschaltet, im Endothelverband selbst gelegen. Riesenzellen in der Größe von Megakaryocyten, wie sie in der Leber so zahlreich vorkommen, fehlen hier fast

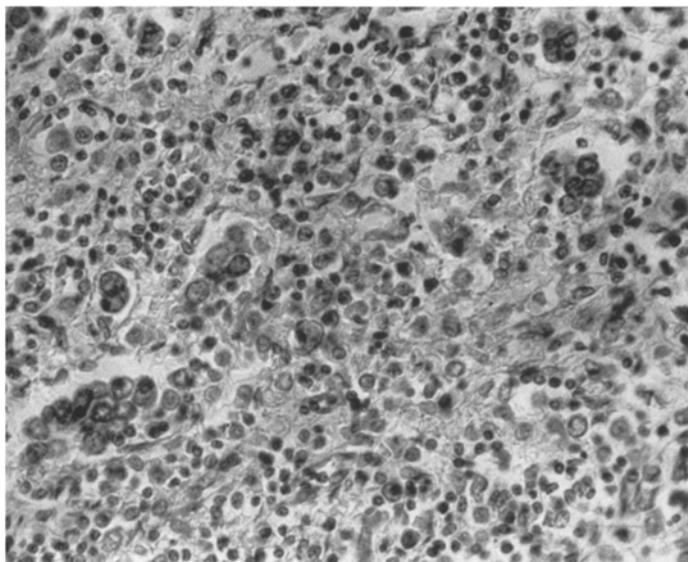


Abb. 2. Fall 1: *Milz*. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiß Obj. DD. Oc. 2.

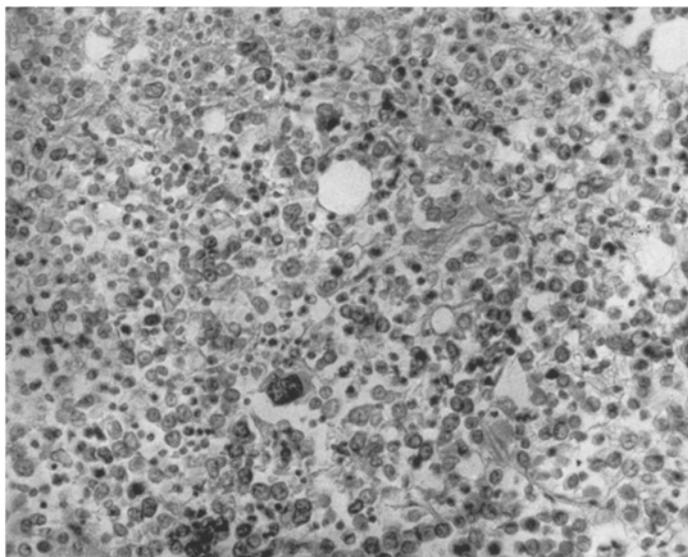


Abb. 3. Fall 1: *Knochenmark*. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiß Obj. DD. Oc. 2.

völlig. Das lymphatische Gewebe der Milz (Follikel) teils gut erhalten, teils durch die gleichen, größeren Zellen mehr weniger ersetzt, so daß oft größere Lager solcher

die Pinselarterien umgeben. Das *Knochenmark* (Abb. 3) zeigt einen ähnlichen Umformungsprozeß. Hier finden sich entsprechend den makroskopisch dunkelroten (wie durchbluteten) Anteilen in dem Fettmark eingelagert mehr umschriebene Wucherungsherde, die ebenfalls wieder überwiegend aus größeren Rundzellen zusammengesetzt sind, denen gegenüber die gewöhnlichen zelligen Markbestandteile in den Hintergrund treten. Auch die erwähnten Riesenzellen kommen hier vor und sind, besonders dann, wenn sie umfänglicheres, eosinfärbares Protoplasma besitzen, von Megakaryocyten kaum zu unterscheiden. Die Beziehung der Infiltration zu den Blutgefäßen hier nicht so deutlich hervortretend. Die meisten Zellen liegen anscheinend frei im Gewebe außerhalb der Blutcapillaren. Die Kerne auch hier sehr chromatinreich, durch meist bedeutend dunklere Färbung im Hämatoxylnschnitt gegenüber jenen der normalen Markzellen hervortretend. Gelegentlich in der Adventitia größerer Blutgefäße ausgedehnte Anhäufungen der in Rede stehenden Zellformen. Die *übrigen* histologisch untersuchten *Organe* zeigen keine derartige Reaktion des Gefäßbindegewebes.

Die mikroskopische Untersuchung ergab also in der *Leber* eine zentrale Stauung und feintropfige Verfettung ähnlich wie auch sonst bei schwerer Anämie. Die vorhandenen sektorförmigen, zentralacinären Infiltrate mit Nekrose der Leberzellen und Kernzerfall der Infiltratzellen erinnern einigermaßen an „toxische Pseudotuberkel“ bei Typhus, welche umschriebenen, knötchenförmigen Herde deshalb interessant sind, weil der Träger viele Jahre vorher eine typhöse Erkrankung von besonderer Schwere durchgemacht hat und in diesen Wucherungsherden vielleicht eine ähnliche Reaktion auf die Noxe, welche zur Todeskrankheit führte, zu erblicken ist. In der *Milz* ist das Hervorgehen der großen Zellen aus dem Gefäßendothel besonders schön zu sehen. Außerdem wird das lymphatische Gewebe der Follikel weitgehend durch die Wucherung ersetzt. Die Ausbreitung des Prozesses geht hier ähnlich wie bei myeloischer Leukämie vor sich, indem sie in der Pulpa, bzw. in den Gefäßen beginnt und sekundär den Follikelapparat einbezieht. Im *Knochenmark* sind die Wucherungen mehr umschrieben. Eine Beziehung der reichlich vorhandenen Riesenzellen zu den Gefäßen ist insofern nachzuweisen, als sie öfters in der Adventitia größerer Gefäße liegen. Die übrigen untersuchten Organe zeigten diese Veränderungen nicht.

Die mikroskopische Untersuchung ergänzt also den Sektionsbefund insoferne, als sie zeigt, daß es sich nicht um eine einfache aplastische Anämie handelt, wie ursprünglich vermutet wurde, sondern Leber, Milz und Knochenmark Wucherung endothelialer und retikulärer Elemente aufweisen, die teils mehr das Aussehen „indifferenten“ Rundzellen haben, teils Riesenzellen mit einfachem, zerschnürtem Kern oder mehreren Kernen darstellen. Damit reiht sich der Fall den bisherigen Beobachtungen sog. Reticuloendotheliosen an, bei welchen das Reticulum und Endothel, wie bekannt, auf die verschiedensten Reize besonders bakterieller, aber auch physikalischer und chemischer Natur reagierte.

Unser Patient hat Diphtherie und wiederholt Halsentzündungen als Kind überstanden, doch kommen diese Erkrankungen unseres Erachtens

so wie der schon vor 25 Jahren überstandene Typhus sicher nicht als schädigende Ursache in Frage; war doch Patient die folgenden Jahre vollauf gesund. Hingegen traten nach andauernder beruflicher Beschäftigung mit *Radium* bereits 1913 — also nach 8 Jahren — die ersten Anzeichen einer Schädigung seines Organismus in Form von Veränderungen an den Fingern auf, die schließlich krebsig entarteten. Der zuvor gesunde, kräftige Mann bemerkte eine zunehmende Appetitlosigkeit, Störung der Verdauung, Durchfälle, die jeder Behandlung trotzten. Haut und Schleimhäute wurden zusehends blässer. Die Vorgeschichte berichtet weiter von leichter Ermüdbarkeit, fortschreitender allgemeiner Schwäche, Unfähigkeit zu geistiger Arbeit usw. So traten durch chronische Einwirkung der radioaktiven Strahlen endlich die bei der Spitalsaufnahme beobachteten Symptome auf, welche klinisch eine schwerste Schädigung des Knochenmarks und überhaupt aller blutbildenden Organe ahnen ließen.

Schon verhältnismäßig geringe Radiumdosen sind instande das blutbildende Gewebe, vor allem des Knochenmarks zu schädigen, eine Erkenntnis, auf die z. B. *Falta*, *Högler* u. a. eine Behandlungsmethode der Polycythämie (1930) und *Zadek* (1933) — nach eingehenden Versuchen — der Leukämien aufbauten. Von lang einwirkenden radioaktiven Substanzen wissen wir, daß sie sich unter anderem im reticuloendothelialen System, besonders im Knochen in unlöslicher Form ansetzen.

Jagic, *Schwartz*, *Siebenrock* (1911) u. a. zeigten im Blute bei Berufsradiologen deutliche Leukopenie, Vorwiegen von Lymphocyten und Auftreten von lymphatischer Leukämie in mehreren Fällen. *Aubertin* fand neben dieser Form der Leukopenie mit Lymphocytose auch eine zweite Form mit Neutrophilie und Eosinophilie. *Nielsen Jens* beobachtete eine myeloische Leukämie (bis 600 000 Weiße) bei einer Assistentin des Kopenhagener Radiuminstitutes. *Blum* beschrieb zerstörende Wirkungen besonders der α -Strahlen auf das blutbildende System mit Erscheinungen einer perniziösen Anämie, anfänglich von regenerativer, später aplastischer Form. *Gallavresi*, sowie mehrere andere Autoren betonen als Veränderungen des Blutbildes bei intensiver Radiumbehandlung den Rückgang der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, Leukopenie und Lymphopenie, hier und da Myelocyten. *Woldrich* untersuchte systematisch Radiumarbeiter Joachimsthal's, wovon alle Anämien aufwiesen, besonders von der sekundären myelotoxischen Art. Amerikanische Forscher wie *Martland*, *Harrison* u. a. fanden bei Arbeitern, die leuchtende Zifferblätter mit radioaktiven Farben herstellten, die ersten Veränderungen in hämopoetischen Organen, und zwar schwere leukopenische, zur Agranulocytose neigende Anämien vom Megaloblastentypus und aplastische zu Blutungen neigende Anämien. Im Knochenmark fanden sie das Überwiegen der großen gemeinsamen Stammzellen der roten und weißen Blutkörperchen im Sinne von *Maximow*. Neutrophile Myelocyten und Leukocyten fehlten. Kernhaltige Rote waren in allen Abstufungen vom Megalo- zum Normoblasten vorhanden. Die erwähnten Verfasser nennen diesen Knochenbefund: Hyperplastisches, irritatives Knochenmark als ersten Grad einer „Strahlungsosteitis“. Dann folgt eine „verdrängende Fibrosis“ als zweiter Grad der Radiumschädigung, anfänglich von ausgesprochen cellulärem Charakter, indem die jungen Fibroblasten in das hyperplastische Knochenmark

hineinwachsen. In diesem Zustande ist die Unterscheidung gegen ein Sarkom oft schwierig. Das dritte Stadium entspricht dem Ausgang der Heilung, indem das Markgewebe durch fibröses Gewebe ersetzt wird.

Auch in unserem Falle führte die lang andauernde Radiumeinwirkung zunächst zur Anämie und schädigte wohl in weiterem Verlaufe das blutbildende Gewebe derart, daß es zu einer geregelten Regeneration nicht mehr taugte, sondern nur die in Rede stehenden Wachstumsvorgänge am Gefäßbindegewebe zeitigte. Die Wucherung des Reticuloendothels ist hier eines der Symptome der schweren Schädigung des hämopoetischen Apparates, wie überhaupt die „Reticuloendotheliose“ unseres Erachtens nicht eine Erkrankung sui generis ist, sondern nur ein Krankheits-symptom, das in Form des gewucherten Reticuloendothelsystems festgestellt wird. Denn bei jeder Krankheitsform muß sich klinisch ein Symptomenkomplex aufstellen lassen. Dies ist bei den sog. Reticuloendotheliosen nicht der Fall. Mattigkeit, Inappetenz, sowie das meist vorhandene Fieber sind Erscheinungen der Grundkrankheit, in vielen Fällen infektiöser, septischer Natur, wozu auch die hämorrhagische Diathese als Zeichen der Gefäßwandschädigung gehört. Das Symptom der Lymphknotenschwellung ist nicht konstant und läßt ähnlich wie die Vergrößerung der Leber und Milz klinisch differentialdiagnostisch im Stiche. Der Blutbefund ist keineswegs eindeutig; wenn auch in den meisten Fällen eine Anämie besteht, in dem angeführten sogar die Form einer nicht regenerationsfähigen, so treten besonders bei den Stoffwechselerkrankungen, welche mit einer Wucherung des Reticuloendothelsystems einhergehen, die Veränderungen, was Beschaffenheit und Menge der roten Blutkörperchen betrifft, vollständig in den Hintergrund. Das weiße Blutbild weist alle denkbaren Erscheinungen auf und, wenn auch für die sog. Monocytenleukämie das Auftreten zahlreicher Zellen vom Typus der Monocyten kennzeichnend sein soll, so zeigen diese meistens ausgesprochen atypische Strukturen (vielleicht sind es atypische Myeloblasten) und daneben finden sich alle für die akuten Myelosen eigenartigen Zellformen. Überdies ist die schwere Veränderung in diesen Blutbildern auffallenderweise meist mit nur geringer reticuloendothelialer Wucherung gepaart.

Den vorliegenden Fall glauben wir daher als eine *schwerste Schädigung des blutbildenden Apparates, hervorgerufen durch jahrzehntelange Beschäftigung mit Radium* auffassen zu dürfen, die unter dem Bilde einer schweren Anämie mit *mächtigen Wucherungsvorgängen am Gefäßbindegewebe* verlief.

Im gleichen Zusammenhange mit dem hier ausführlich erörterten Krankheitsbilde ist eine Beobachtung anzuführen, welche an derselben Abteilung wenige Monate später erhoben wurde. Hat unser erster Fall mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Ursache bzw. den langdauernden, den Blutbildungsapparat schädigenden Reiz einen Schluß gestattet, so fällt es in dem zweiten Falle schwer, eine solche Ursache anzugeben.

K. Th., 55 Jahre, im Haushalt, am 27. 9. 32 auf die II. Medizinische Abteilung aufgenommen. Familienvorgeschichte: Mutter an Hemiplegie gestorben, sonst o. B. Als Kind: Masern, Scharlach, Diphtherie, sonst immer gesund bis 1931. Damals Schwellung des rechten Fußes ohne vorangegangene Verletzung, im Harn Eiweiß. 16 Tage Spitalsaufenthalt. Seit 4 Wochen zunehmendes Schwächegefühl, geringe EBlust, zeitweise Brechreiz. Trotz Behandlung Zunahme der schon früher bestandenen geringen Hautblässe. Menses ab 16 Jahre immer regelmäßig, o. B., Wechseljahre ab 54. Zwei normale Geburten. Sonst Vorgeschichte belanglos.

Aufnahmebefund. Vorzeitig gealterte Frau, Knochenbau zart, Muskulatur schlaff, beträchtliche Abmagerung, 50 $\frac{1}{2}$ kg schwer. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß, nicht gelblich. Ödemspuren in der Kreuzbeingegend. Schädel und übrige Knochen nicht klopfempfindlich. Zahnersatz im Ober- und Unterkiefer. Zunge feucht, ihre vordere Hälfte auffallend glatt, die hintere stark gefurcht. Aus einzelnen Blutpünktchen sich zusammensetzende, fleckförmige Blutaustritte am weichen und an der hinteren Hälfte des harten Gaumens. Mandeln klein, o. B. Nirgends vergrößerte Lymphknoten. Kleiner Kropfknoten. Über den nicht geschwellten Halsvenen lautes, heulendes Geräusch. Geringe Verbreiterung der Herzdämpfung. Töne leise. Leises, systolisches Geräusch über Mitralis und Pulmonalis. Gefäße zartwandig. Radialispuls regelmäßig, Füllung schlecht, Spannung RR 105/55 mm Hg, 104 Schläge. Bauch in Brustkorbhöhe. Leber nicht druckempfindlich, Oberfläche glatt, unterer Rand 2 fingerbreit unter Rippenbogen tastbar. Milz nach unten bis 4 fingerbreit unter Rippenbogen (= Nabelhöhe), nach innen zu bis fast 3 fingerbreit an die Mittellinie heranreichend, derb, Oberfläche glatt. Kein Ascites. Reflexe lebhaft. Harn: *Bence-Jones*cher Eiweißkörper stark positiv, sonst o. B. Blut Wa.R. negativ. Blutkulturen: aerob und anaerob negativ. Blutbefund: Rote 1 660 000, Sahli 30, Färbeindex 0,93, Poikilo- und Anisocytose, Blutungs- und Gerinnungszeit je 7 Min. Resistenzbestimmung: Hämolyse beginnend in 0,35%iger NaCl Lösung, vollständig in 0,10%iger. Blutplättchen 5400. Leukocyten 2400, davon in Prozent: Eosinophile $\frac{1}{2}$, Stabkernige $5\frac{1}{2}$, Segmentkernige $47\frac{1}{2}$, Basophile $\frac{1}{2}$, Lymphocyten 44, Monocyten 2. Röntgenbefund: Hiluszzeichnung vermehrt, sonst Lungenfelder hell. Zwerchfell verschieblich, Sinus frei. Herz relativ groß, breitbasig aufsitzend, sämtliche Herzabschnitte etwas erweitert. Knochenaufnahmen o. B. Augenhintergrund: Papillen blaß, Blutsäule in den kleineren Gefäßen stellenweise wie unterbrochen. Farbe der Gefäße hellbraunrot. Feinste graugelbliche Sprenkelung des Pigmentepithels.

Weiterer Krankheitsverlauf: 28.9. bis 1.10.: Körperwärme gegen Abend steigend bis 38,6°, einmal sogar bis 40,1°, einmal Erbrechen. 3.10.: Druckgefühl in der Brustbeingegend. Temperatur normal. Dämpfung über dem rechten Lungenunterlappen mit reichlich diffusen Rhonchi. Zunahme der Ödeme, Hustenreiz, kein Auswurf. Haut mehr subikterisch, blässer, keine Hautblutungen, auch die Gaumenschleimhautblutungen verschwunden. Zunahme der Herzerweiterung. 5.10.: Blutbefund: Rote 1 220 000, Sahli 25, Färbeindex 1,05. Blutplättchen 6000. Leukocyten 9200, darunter in Prozent: Eosinophile 2, Basophile 0,3, Segmentkernige 75, Lymphocyten 14, Monocyten 4. Im *May-Grünwald-Giemsa*-Präparat: 1 Normoblast mit diffus polychromatischem Protoplasma. Nachmittags Bluttransfusion von 400 ccm der gleichen Blutgruppe II. Einige Stunden hernach Temperatursteigerung bis 37,9°. 7. und 8.10.: Rechtsseitige Unterlappenpneumonie mit lautem Bronchialatmen und pleuralem Reiben. Hautblutungen über dem Brustbein, an Bauch und den Beinen, besonders am rechten Knie, welche am 9.10. deutlicher werden. Temperatur der letzten Tage andauernd normal. 9.10.: Zunehmende Unruhe der Patientin. Tod.

Zusammenfassend fanden wir also bei einer 55jährigen Frau, die mit Ausnahme von Scharlach und Diphtherie immer gesund gewesen ist,

Schwäche, Appetitlosigkeit, beträchtliche Abmagerung, hochgradige Anämie, hämorrhagische Diathese, Ödeme, Herzerweiterung, daneben einen Milztumor, deutliche Leberschwellung und schwere *Bence-Jones*-Albuminurie. Am Blutbild ist außer der Verminderung der roten Blutzellen die Aniso- und Poikilocytose, die hochgradige Verminderung der Blutplättchen, sowie die Leukopenie mit relativer Lymphocytose auffällig. Der Färbeindex betrug 0,93—1,05. Fieber abends bis 38,6. Die Erkrankung trotzte jeder Behandlung und Patientin erlag einer Lungenentzündung.

Differentialdiagnostisch war klinisch zunächst an eine abdominelle Form der Lymphogranulomatose zu denken. So fehlen äußerlich sicht- und fühlbare Lymphknotenschwellungen, auch die uncharakteristischen Symptome wie allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Fieberschwankungen kamen vor, doch fehlte die häufige Angabe quälender, dumpfer Schmerzen im Bauch und auch im Rücken; Meteorismus, Störungen des Stuhlganges, wie Durchfälle oder Verstopfung waren nicht vorhanden. Hingegen ist die bei dieser Form der Lymphogranulomatose äußerst seltene hämorrhagische Diathese ausgesprochen. Die deutliche Nachweisbarkeit des *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpers ließ an Myelom denken, doch fehlte sonst der *Kahlersche* Symptomenkomplex vollkommen. Es konnten keinerlei Knochenschmerz oder Klopfempfindlichkeit des Skelets, keine tastbare Vorwölbung an Knochen oder Verbiegungen derselben nachgewiesen werden. Der *Bence-Jonessche* Eiweißkörper ist übrigens ein abnormes Eiweiß im Blut, welches durch die Nieren auch bei einer ganzen Reihe anderer Erkrankungen ausgeschieden wird, beispielsweise bei Hypernephromen, Nephrosen, Osteomalacie, tuberkulöser Osteoarthritis, Carcinose und Sarkomatose, sowie anderen Erkrankungen des Knochenmarks, in seltenen Fällen von myeloischer und lymphatischer Leukämie, bei schwerer Schädigung des Gesamtkörpers, den Dyskrasien u. a. m. Sowohl unter pathologischen Umständen, wie auch experimentell kann dieses nicht artfremde, sondern plasmafremde Eiweiß z. B. durch Einwirkenlassen des elektrischen Stromes oder verschiedener Bakterientoxine in Harn, Blut, den serösen Punktaten, im erkrankten Knochenmark selbst, chemisch nachgewiesen werden¹. Vor allem Leber- und Milzschwellung sprachen gegen Myelom. So lautete die interne Diagnose (Prof. *R. Fleckseder*): Hochgradige, anscheinend aplastische Anämie mit beträchtlichem, chronischem Milztumor und geringer, derber Leberschwellung, hämorrhagischer Diathese, Erweiterung beider Herzkammern (anämische Geräusche). Schwere Albuminurie (*Bence-Jonessches* Eiweiß). Lobulärer Verdichtungsherd im rechten Lungenunterlappen mit Begleitpleuritis.

¹ *Bethe-Bergmann-Emlden-Ellinger*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928. *Ruppel, C. R. Schlayer* u. a.

Befund der Leicheneröffnung (Prof. A. Priesel): Mittelgroß, grazil, Fettpolster gering. Haut mäßig ikterisch. Kleine Blutungen, zahllos am Stamm, spärlich an den Gliedmaßen. Durainnenfläche gelblich gefärbt mit vereinzelt kleinen Blutungen. Gehirn stark feucht, sehr blutarm. Gefäße frei. Im Netz zahlreiche kleinste Blutungen, in der freien Bauchhöhle geringe Menge dunkelflüssigen Blutes. Milz stark vergrößert, ihr unterer Pol reicht auf den Darmbeinteller herab. Auch Leber tiefstehend. Lungen frei. Rechter Unterlappen atelektatisch, daselbst und über dem Mittellappen, sowie dem unteren Anteil des Oberlappens starker, eitrig-fibrinöser Belag. Im freien Pleuraraum etwa 500 ccm trübseröser Flüssigkeit (im Abstrich gramnegative Stäbchen und spärliche grambeständige Kokken vom Aussehen der Staphylokokken). Im vorderen unteren Anteil des Oberlappens ein kleiner zentral vereiternder pneumonischer Herd. Linke Lunge blutreich, frei. Schilddrüse leicht vergrößert, stark kolloid. Trachealmucosa im unteren Abschnitt etwas blutreicher. Im Herzbeutel etwas vermehrte Flüssigkeit. Herz leicht vergrößert, im rechten Ventrikel dilatiert, schlaff. Myokard bräunlichrot. Aorta und periphere Arterien fast frei von Sklerose. Milz 570 g schwer, glatt, ziemlich derb. Schnittfläche heller und dunklerrot gefleckt, Pulpa nicht abstreifbar. Leber 2070 g schwer, braungelblich mit wenig deutlicher Zeichnung. Oberflächlich mehrere, leicht vertiefte, rötliche, kleine, narbenähnliche Bezirke. Nebennieren lipoidarm. Nieren blaß gelblich, mit zahlreichen, kleinen Oberflächennarben von rötlicher Färbung. In der Vagina reichliche, kleine Mucosablutungen und Pigmentflecken. Mehrere erbsengroße Myomknoten. In der Corpusmucosa mehrere kleine Polypen. Magencmucosa namentlich im pylorischen Anteil dünn, blaß mit vereinzelt Blutungen. Appendix dünn, obliteriert, ohne Adhäsionen. Darminhalt stark mit Blut untermengt. Im Colon ascendens ein hämorrhagisch infarzierter, bohnen großer Mucosapolyp. In der Gegend der Flexura lienalis ein etwa 1 cm großer, zentral schwarzrot verfärbter und eingesunkener Bezirk mit etwas aufgewulstetem, weißlich derbem Rande. In den Rippen und Wirbelkörpern das Mark blaßrot. An zahlreichen Stellen der Rippen hellgraurotliche, kleine, in der Markhöhle gelegene Knoten, innerhalb welcher die Spongiosa zerstört ist. Rippen corticalis auf etwa 1 mm verdickt, sehr fest. Im 4. Lendenwirbelkörper in der rechten Hälfte ein erbsengroßer, teilweise durchbluteter, weicher Knoten mit hellgraurotem Rand. Ähnliche Knoten in größerer Zahl in der distalen Metaphyse des rechten Oberschenkels. Im Markraum des letzteren, im Fettmark eingelagert, zahlreiche, schwarzrote Bezirke, zum Teil mit graurötlichem Rande. Der größte, einheitlich schwarzrote im proximalen Diaphysenanteil. Auch in diesen Bezirken die Spongiosa völlig zerstört. Corticalis schwer schneidbar.

Auf Grund des anatomischen Befundes wurde zunächst vom Obduzenten ebenfalls eine myelomähnliche Erkrankung vermutet, welche zur Bildung größerer Herde im Knochenmark geführt hat. Doch stimmte dazu das Verhalten von Leber und Milz — wie angeführt — nicht, deren eigenartige Größenzunahme schwer mit einer solchen Erkrankung in Zusammenhang zu bringen war. Bei der Obduktion angefertigte Gefrierschnitte zeigten auch eine eigenartige Vielgestaltigkeit im Aufbau der Knochenmarkherde, sowie Auftreten größerer Zellen innerhalb dieser und in der Leber. Dadurch verlor die geäußerte Vermutung alle Wahrscheinlichkeit und die eingehendere Untersuchung verschiedener Organe ergab eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem oben beschriebenen Fall 1.

Histologischer Befund der untersuchten Organe im wesentlichen gleich dem Fall 1. In der Leber höhergradige, mehr diffuse, großtropfige Verfettung der Parenchymzellen, im periportal Bindegewebe reichlichere Ansammlung lymphocyten-

ähnlicher Rundzellen. Große Rundzellen mit chromatinreichen Kernen finden sich hier mehr unregelmäßig angeordnet, ihre Beziehungen zu den Gefäßwänden sind nicht so deutlich erkennbar. Doch zeigen die Zellen sonst bezüglich Größe und Verhalten des Kernchromatins Übereinstimmung mit Fall 1. Mehrkernige Riesenzellen sind hier etwas reichlicher, die Zellen gleichen dann Megakaryocyten. Vereinzelt sieht man große, einkernige Riesenzellen mit gelegentlich kipfelförmig gestaltetem oder tiefgedelltem Kern. Auch hier wieder größere Ansammlungen von Zellen innerhalb der Leberazini, neben welchen gelegentlich noch die Blutgefäßwände zu erkennen sind. In der *Milz* der Blutgehalt stark vermehrt. Die Pulpa zellarm, in ihr

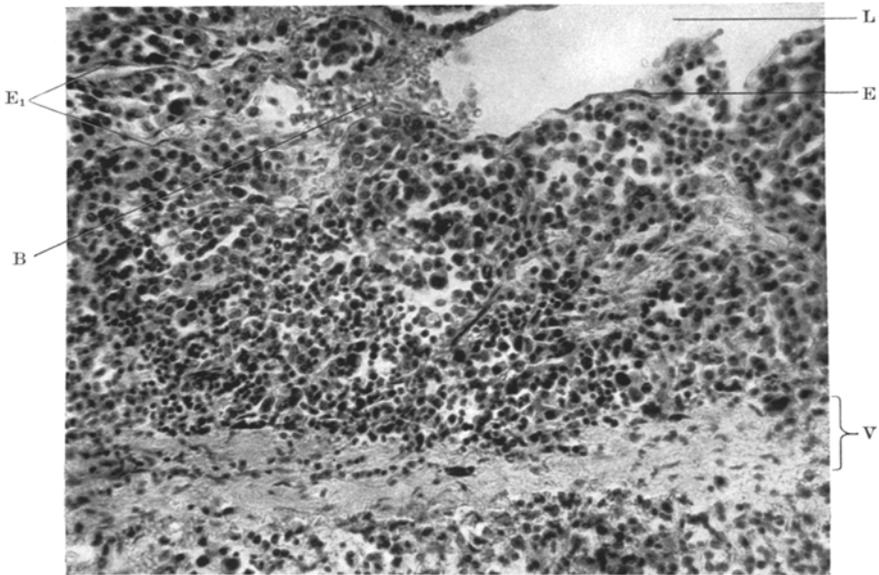


Abb. 4. Fall 2: Ein Teil der *Wand einer Milzvene*. Die von Endothel E ausgekleidete Gefäßlichtung L in der rechten Hälfte des Bildes von Blut B teilweise erfüllt, setzt sich hier in endothelbekleideten Spalten E, nach der Tiefe der umfänglichen, zwischen Endothel und Venenwand V gelegenen Zellwucherung fort. — Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiß Obj. C. Oc. 2.

die großen Rundzellen vorherrschend, verhältnismäßig spärliche lymphoide Zellen. Riesenzellen mit einheitlichem, segmentiertem Kern oder mehreren Kernen wie bei Fall 1, hier etwas reichlicher vorhanden und oft deutlich innerhalb von Gefäßräumen gelagert. Die Follikel nur äußerst spärlich in kleinen Resten erhalten. An den Riesenzellen gelegentlich eigentümlicher, feinscholliger Kernzerfall erkennbar. In den Zellen des Reticulums hier und da körnige Hämosiderinablagerung. Als auffallend und von Fall 1 verschieden hier zu vermerken, daß in größeren, anscheinend venösen Trabekelgefäßen sich an der Innenfläche polsterartige oder feinzottige Wucherungen zellreichen Gewebes finden, die teilweise aus den in der Pulpa gefundenen großen Zellen, teils aus Elementen höherer geweblicher Reife bestehen. Ihre Kerne dann chromatinärmer, stellenweise auch gedellt oder kipfelförmig, gelegentlich mit der Radstruktur der Lymphoidzellkerne. Hier und da plasmareiche Zellen mit eosinophiler Körnelung. Diese Herde sind dann vom Gefäßendothel überzogen (Abb. 4) und enthalten reifere Zellformen der myeloischen und lymphatischen Reihe. Die größeren Polster sind vielfach vom Gefäßendothel, welches in

tiefe Buchten von der Oberfläche hineinzieht, in Lappen unterteilt. Da am Umfang einzelner Gefäße sich kleine, dicht nebeneinander gelagerte, zottenähnliche Erhebungen finden, scheinen die großen gelappten Polster durch fortschreitendes Wachstum und späteres Zusammenfließen solcher entstanden. Dort wo die Blutanstauung zu besonders starker Füllung der Capillarvenen geführt hat, ist die Lagerung der Zellwucherungen in den Pulpasträngen selbst sehr deutlich. Stellenweise sind die Gefäßlichtungen durch die Zellproliferation angrenzender Pulpastränge geradezu spaltförmig eingeengt. Im *Knochenmark* (Abb. 5) unterscheidet sich die Wucherung der eigenartigen Zellen von Fall 1 durch den öfters mehr knotenähnlichen Charakter. Stellenweise liegen größere Zellverbände wie in vorgebildeten

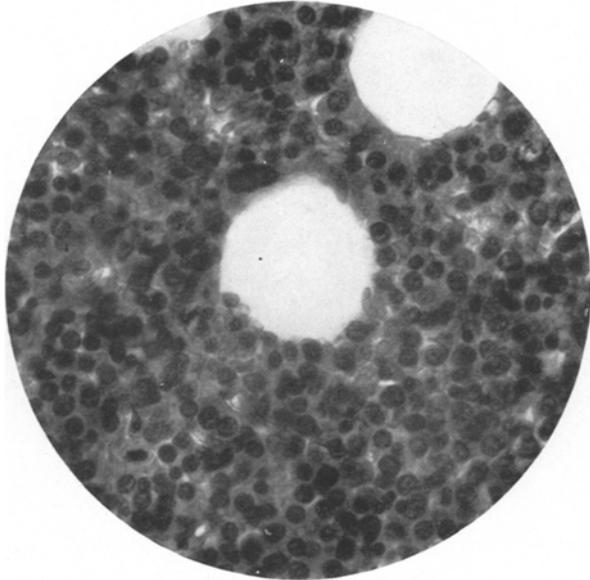


Abb. 5. Fall 2: *Knochenmark*. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung: Zeiß Obj. DD. Oc. 2.

Höhlen (Fettlücken?) und enthalten reichliche, große, megakaryocytenähnliche Zellen. In kleinen Bezirken finden sich öfters auffallend viel, stark geschrumpfte Kernreste. Das Gewebe enthält daneben mehrfach Körnchenzellen (Hämosiderin), ist auch in wechselnder Ausdehnung frisch durchblutet. In den mehr knotenähnlichen Herden sind die Zellen größer, plasmareich, dabei die Kerne relativ klein und dunkel, mitunter mit einer Art Radstruktur des Chromatins. Solche Zellen haben dann große Ähnlichkeit mit Plasmazellen. Gerade in diesen Herden findet sich besonders viel braunes, körniges Pigment. In einzelnen der Knoten treten reifere myeloische Zellen mit gedellten oder Kipfelkernen stärker an Zahl hervor. Der Herd in der *Dickdarmwand* von ähnlichem Aufbau. Lumenwärts zeigt sich nur leichter Gewebeerfall, die Mucosa erscheint von zellreichem Gewebe durchsetzt, welches auch die Submucosa einnimmt und sich in der inneren Muskelhaut zwischen deren Faserbündel in Form von Zellreihen fortsetzt. Die Zellen gleichen zum Teil den großen Zellen in Leber und Milz, doch finden sich neben ihnen auch reichliche lymphocytenähnliche Zellen. In der *Niere* sind vereinzelt große Zellen innerhalb von kleinen Gefäßen des Rindenlabyrinths. Sonst fehlen sie, auch dort, wo kleine Lymphoidzellenansammlungen im Bereiche herdförmiger Narbenfelder zu sehen sind.

Die letzteren enthalten vereinzelte Glomeruluschwien öfters mit Halbmondresten. Hier und da auch umschriebene Verklebungen zwischen Glomerulusschlingen und -kapsel, in vielen Harnkanälchen hyaline und körnige Gerinnungsmassen. Daneben degenerative Veränderungen am Tubulusepithel. Nur in einem der Schnitte ein größeres Infiltrat von Zellen, welche durch ihre größeren und chromatinreichen Kerne jenen der übrigen Organherde gleichen. Auch hier ist der eigenartige schollige Kernzerfall gelegentlich zu sehen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab also in der *Leber* eine diffuse Steatose, sonst aber im wesentlichen große Ähnlichkeit des Befundes mit dem der Leber von Fall 1, doch fehlten die dort gefundenen knötchenähnlichen Herde. Der Befund der *Milz* ist in beiden Fällen ebenfalls im wesentlichen identisch, doch ist die Hämosiderose infolge des Blutzerfalles, sowie der eigenartige feinschollige Kernzerfall hervorzuheben, der hier auch in anderen Organen an den Riesenzellen zu sehen ist. Letztere erinnern in beiden Fällen teilweise an solche des Lymphogranuloms oder an Megakaryocyten. Während in Fall 1 in der Milz äußerst spärlich Riesenzellen zu finden waren, sind sie hier reichlich. Die eigenartigen Wucherungen am Gefäßendothel auch großer Gefäße der Milz geben einen weiteren höchst bedeutsamen Unterschied zu Fall 1. An mehreren Trabekelgefäßen treten feine, zottenartige Erhebungen an der Innenfläche auf, die lumenwärts von Endothel überzogen sind, bei weiterer Vergrößerung zu Polstern zusammenfließen, deren Aufbau aus einzelnen „Zotten“ durch das in die Tiefe ziehende Endothel noch markiert ist. Das Gewebe dieser Wucherungen besteht zum Teil aus den großen unreifen Zellen, dazwischen finden sich offenbar hier autochthon entstandene Zellen höherer Reife der myeloischen und lymphatischen Reihe. Im *Knochenmark* sind die Wucherungen nicht nur umschrieben, sondern sogar ausgesprochen knotig, was ja zunächst Myelom vermuten ließ. Riesenzellen sind hier ebenfalls reichlich. Das *Dickdarm*infiltrat, welches durch Fixation an der Unterlage und leichten Zerfall lumenwärts zunächst einen bösartigen Tumor vortäuschte, zeigte histologisch gleichen Aufbau. In der *Niere* fanden sich deutliche Zeichen einer älteren, entzündlichen Schädigung, die vielleicht auf den seinerzeit überstandenen Scharlach zurückgingen, möglicherweise aber auch dieselbe, uns unbekannte, infektiöse Genese wie die Wucherung des reticuloendothelialen Systems haben könnten.

Die genaue klinische und pathologisch-anatomische Untersuchung läßt uns somit auch dieses Krankheitsbild den Fällen zuzählen, bei welchen es durch irgendeinen (manchmal nicht feststellbaren) Reiz zu einer Schädigung des blutbildenden Systems kommt. Beide Fälle zeigen klinisch das Bild einer aplastischen Anämie, pathologisch-anatomisch zunächst das gleiche mit einer hämorrhagischen Diathese. Erst die mikroskopische Untersuchung deckt die Veränderungen am Gefäßbindegewebe in den blutbildenden Organen auf, die in beiden Fällen eine weitgehende Ähnlichkeit haben, ohne einen geschwulstmäßigen Charakter

zu zeigen. Sie würden also der von uns in der Einleitung aufgestellten zweiten Gruppe, den „Reticuloendotheliosen“ im engeren Sinne zuzählen sein. Damit reihen sie sich an an die Beobachtungen von *Goldschmied* und *Isaak, Ewald, Letterer, Akiba, Hittmair, Terplan, Risak* usw.

Schlußsätze.

1. Die eigenartige, vom Gefäßbindegewebe ausgehende, zellige Wucherung in den blutbildenden Organen, welche als Reticuloendotheliose bezeichnet wird, ist kein selbständiges Krankheitsbild, sondern eines der Zeichen einer schweren Schädigung des hämatopoetischen Systems, hervorgerufen durch irgendeinen Reiz organischer oder anorganischer Herkunft.

2. Dieser ist in dem einen der mitgeteilten Fälle in der jahrzehntelangen Einwirkung von *Radium* zu sehen; im anderen Falle ist eine sichere Ursache nicht zu ermitteln, doch sind hier offenbar Zeichen einer älteren entzündlichen Nierenschädigung und ein von den Nieren ausgeschiedener pathologischer Eiweißkörper des Blutes als Ausdruck einer ebenfalls vorhanden gewesenen Reizwirkung anzusehen.

3. Es wird künftighin darauf zu achten sein, ob nicht häufiger als bisher bekannt, die unter dem klinischen Bilde der aplastischen Anämie bzw. thrombopenischen Purpura verlaufenden Fälle auf solchen „Reticuloendotheliosen“ mit besonderer Beteiligung der blutbildenden Organe und Gefäßendothelien beruhen, wodurch die hyperchrome Anämie mit Leuko- und Thrombopenie, sowie die hämorrhagische Diathese ihre Erklärung finden könnten.

Schrifttum.

Akiba, R.: Virchows Arch. **260**, 263 (1926). — *Coronini, C.* u. *E. Risak*: Fol. haemat. (Lpz.) **45**, H. 2 (1931). — *Droschl, H.*: Z. Krebsforsch. **38**, H. 3 (1933). — *Ewald, O.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923). — *Feller, A.* u. *E. Risak*: Fol. haemat. (Lpz.) **43**, H. 3 (1931). — *Gallavresi, Luigi*: Radiol. med. **18**, 926 (1931). — *Goldschmidt, E.* u. *S. Isaak*: Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, H. 5/6 (1922). — *Hittmair, A.*: Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 321 (1928); **37**, 368 (1928); **38**, 337 u. 347 (1929); **39**, 248 (1930). — *Jagic, Schwartz* u. *Siebenrock*: Klin. Wschr. **1911**, Nr 27. — *Letterer, E.*: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — *Martland, Harrison S.*: Arch. Path. a. Labor. Med. **2**, Nr 4 (1926). — Amer. J. Canc. **15**, 2435 (1931). — *Nielsen, Jens*: Acta radiol. (Stockh.) **13**, 385 (1932). — *Terplan*: Verh. dtseh. path. Ges. 25. Tagg Berlin 1930. — *Woldrich, A.*: Med. Klin. **1**, 17 (1931). — *Zadek, I.*: Klin. Wschr. **46**, 1813 (1933).

(Aus dem pathologischen Institut und dem neurohistopathologischen Laboratorium
der medizinischen Hochschule zu Batavia.)

Die Veränderungen im Gehirn bei Malaria.

Von

G. A. van der Horst,

und

Dr. W. J. C. Verhaart,

Arzt, Assistent des Pathologischen
Instituts der Medizinischen Hochschule
zu Batavia.

Privatdozent für die Histopathologie des
Zentralnervensystems an der Medizinischen
Hochschule zu Batavia.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Oktober 1933.)

Das Schrifttum über die pathologische Anatomie der Gehirnveränderungen bei Malaria ist bisher nicht groß. Soweit es Beziehungen zu unseren eigenen Untersuchungen über diesen Gegenstand hat, soll es nach Wiedergabe unserer Befunde berücksichtigt werden. Die letzte Zusammenstellung findet sich bei *Weimann* im Handbuch der Geisteskrankheiten von *Bumke* (1930).

Die Untersuchung der von uns gewonnenen Gehirne geschah nach Fixierung in Formalin, Einbettung in Paraffin und Färbung mit *Böhmers* Hämatoxylin und Eosin. Ungefärbte Ausstrichpräparate von frischem Hirngewebe wurden auf Anwesenheit von Pigment untersucht. Ferner wurden die Glia-imprägnationsverfahren von *Ramon y Cajal* und *del Rio Hortega* oder eine ihrer Varianten (*Globus*, *Penfield*, *Rydberg*) angewandt. An Material, das einige Monate in Formalin lag, konnten die Mikrogliazellen noch auf folgende Weise sichtbar gemacht werden: Ausspülen in Wasser, dann einige Tage in 2½% Ammoniumbromid, Imprägnation nach der Modifikation *Rydbergs*. Zur Darstellung der Markscheiden Färbung nach *van Gieson*, *Weigert-Pal* oder *Loyez*. Oft wurde auch in Alkohol fixiertes und in Celloidin eingeschlossenes Gewebe mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Dadurch kann man sich gewöhnlich durch Vergleich mit *Nissl*-Präparaten genügend über den Zustand der Ganglienzellen Aufschluß verschaffen.

Eine Durchsicht der Präparate ergab eine Einteilung der Fälle in verschiedene Gruppen: 1. Fälle mit herdförmigen Abweichungen, 2. Fälle mit allgemeinen Abweichungen und einigen perivaskulären Blutungen, 3. Fälle mit geringen allgemeinen Abweichungen und 4. Fälle ohne deutliche histologische Hirnveränderungen, obwohl auch hier Pigment in den Gefäßen vorhanden war.

Zur ersten Gruppe gehören 8 Gehirne:

Fall 1. Javaner, 22 Jahre alt, wurde in tiefster Bewußtlosigkeit in die Klinik eingeliefert und starb innerhalb 24 Stunden. Patient war cyanotisch, hatte eine vergrößerte Milz, erhöhte Sehnenreflexe der Beine und eine Temperatur von 38,4° C. Anamnese war nicht zu erheben. Im Blut Ringe von *Malaria tertiana* und *Tropica*. Sektion (*Soegiri*): Graue Verfärbung der Leber und vieler anderer Organe; Infarkte in der Milz; bronchopneumonische Herdchen in den Unterlappen; Colitis ulcerosa.

Gehirn zeigt dunkle Verfärbung der Rinde und der zentralen Ganglien; Blutpunkthchen im Großhirnmark. Mikroskopisch diffuse Vermehrung und Vergrößerung der Mikrogliazellen in den unteren Rindenteilen und den subcorticalen Schichten; Zellen allgemein vergrößert mit blasigem Protoplasma und verschieden gerichteten Ausläufern; keine typischen Stäbchenzellen. Im Großhirnmark verschiedene perivaskuläre Nekrosen, umgeben von einer größeren oder kleineren

Anzahl vergrößerter und teilweise entarteter Mikrogliazellen; rings herum eine breite Schicht mit Erythrocyten. Im allgemeinen ist die Zahl der Mikrogliazellen um eine perivasculäre Nekrose herum nur gering; von einem geschlossenen Kreis kann daher nicht die Rede sein. Oft kleine Blutungen ohne zentrale perivasculäre Nekrose, nahezu ohne Mikrogliareaktion (tangentialer Anschnitt der oben beschriebenen Gebilde?). Einige Stellen fallen durch ihre vacuoläre Struktur im Hämotoxylin-Eosinpräparat auf; man sieht bei Glia-impregnation gequollenes Oligozellprotoplasma und einige vergrößerte Mikrogliazellen ohne massive Gewebsnekrose. Um viele Markgefäße Reihen von Oligodendrogliazellen wie bei akuten Infektionskrankheiten. Um andere auch vergrößerte Mikrogliazellen. In der Großhirnrinde, besonders im Gyrus tempor. sup., einige perivasculäre Nekrosen ohne Blutung. Im roten Kern kleine perivasculäre Nekrosen mit geringer Mikrogliareaktion; ebensolche finden sich auch im Thalamus, doch hier umgeben von einer Blutung; im Pes pedunculii einige kleine Blutungen; in den zentralen grauen Kernen allgemeine Zunahme der Mikroglia; in der Pia mater geringe Lymphocytinfiltration, besonders zwischen einigen Kleinhirnlamellen. In nahezu allen Gehirngefäßen reichlich Pigmentkörnchen, besonders in Gefäßen, die von Nekrosen umgeben sind.

Fall 2. 50 Jahre alter Chinese. Seit 5 Tagen Fieber mit Schüttelfrost. Einlieferung ins Krankenhaus. Bei der Aufnahme war Patient bewußtlos mit schnellem, tiefem Atmen; kleiner Puls, kalte Extremitäten; Temperatur 37,5° C, im Urin Eiweiß und Körnchenzylinder; im Blut viele Tropicaringe. Trotz Chininurethans Tod einige Stunden nach der Aufnahme.

Obduktion (*van der Horst*): Leber, Milz und Hirnoberfläche dunkel verfärbt; unter der Pia mater wenig gelbgrüne Flüssigkeit; im Balken einige kleine Blutpünktchen. Histologisch ist die Pia mater verdickt, doch nicht infiltriert; überall in Häuten und Gehirn Pigment in den Gefäßen. Die Mikroglia hat nur an wenigen Stellen der grauen Substanz zugenommen und sich besonders um die Gefäße herum vermehrt. Im Großhirnmark perivasculäre Nekrosen von reichlichen Mikrogliazellen umgeben; um diese herum findet sich eine breite Schicht von Erythrocyten. In der inneren Kapsel ziemlich große Blutungen mit Pigment und einigen Leukocyten; einige Gefäße in den Markkegeln der Windungen sind von einer Zone rarefizierten Gewebes ohne erkennbare Mikroglia umgeben. Im Stamm und im Markzentrum des Gehirns einige kleine perivasculäre Blutungen ohne Gliareaktion. In der molekulären Schicht des Kleinhirns einige kleine Blutungen; dabei liegen die Erythrocyten um die Dendriten der Purkinjezellen; Gliareaktionen fehlen.

Fall 3. 18 Jahre alter Patient; bei der Krankenhausaufnahme bewußtlos. Oberflächliche schnelle Atmung; fehlende Reflexe an den Extremitäten, Decubitus in der Sakralgegend. Temperatur 39,5° C; im Blut Tropicaringe, keine Gameten; Tod ein Tag nach der Aufnahme.

Sektion (*van der Horst*): Leber und Milz etwas vergrößert und dunkel verfärbt; Hirnrinde dunkelgrau; im Quetschpräparat des Hirngewebes Pigment nachweisbar; viele Blutpünktchen in Mark und Rinde des Großhirns.

Im zentralen Nervensystem wird überall Pigment in den Gefäßen angetroffen; Zunahme der Mikroglia in Rinde und Mark; reichliche Stäbchenzellen von unregelmäßiger Anordnung; hier und da dünne Gliazellenhäufchen von unregelmäßiger Gestalt. Es finden sich im Mark und in der inneren Kapsel ziemlich viel Herde von perivasculärer Nekrose, von Mikrogliazellen und einer breiten Schicht Erythrocyten umgeben. In der molekulären Schicht des Kleinhirns finden sich meistens Erythrocyten entlang den Dendriten der Purkinjezellen, gewöhnlich von einigen vergrößerten Mikrogliazellen begleitet; nur ein Gefäß ist von Nekrose und Mikroglia umgeben. In der weichen Hirnhaut geringe Lymphocytinfiltration.

Fall 4. Patient kam somnolent zur Aufnahme, dyspnoisch, anämisch und subikterisch. Nackenstarre, fehlende Sehnenreflexe; Hämoglobingehalt 25%; im

Blut viel Tropicaringe und einige Gameten. Trotz Chinin, Tod, 13 Stunden nach der Aufnahme.

Leichenbefund (*de Hartogh*): Milz vergrößert mit weicher Pulpa; Leber normal groß, grau gefärbt; Hirnrinde rosagrau. Im Colon ascendens verschieden große Geschwüre. Die Pia mater enthält einige Lymphocyten, die Gefäße ein wenig Pigment; in der Hirnrinde wenig vergrößerte Mikrogliazellen. Im Mark von Groß- und Kleinhirn einige perivaskuläre Nekrosen (Abb. 1), umgeben von vergrößerten Mikrogliazellen und einer breiten Schicht rarefizierten Gewebes. Gliastrauwerk in der molekulären Schicht des Kleinhirns; Vermehrung der Glia in der Purkinjezellenschicht.

Fall 5. Patient delirierte bei der Aufnahme und war motorisch unruhig. Bei der Untersuchung redete er unzusammenhängend; Pupillen waren gleich groß, reagierten auf Licht; Puls schnell, Temperatur 38,7° C, nicht deutliche Nackenstarre. Knie- und Achillessehnenreflexe auslösbar; im Blut Tropicaringe und Gameten. Tod 15 Stunden nach der Aufnahme.

Sektion (*van der Horst*): Leber, Milz und Hirnoberfläche dunkel gefärbt; Leber vergrößert. Weiche Hirnhaut hellgrau, Cerebrospinalflüssigkeit grüngelb. Auf den Schnittflächen punktförmige Blutungen, besonders im Mark.

Mikroskopisch zahlreiche Herde perivaskulärer Nekrose mit vielen Mikrogliazellen, teils mit, teils ohne Erythrocyten in der Umgebung. Einige Nekroseherde bestehen nur aus einer frischen Blutung ohne Mikrogliareaktion. In Gefäßen und Häuten Pigment. Vermehrung der Mikroglia in der Hirnrinde

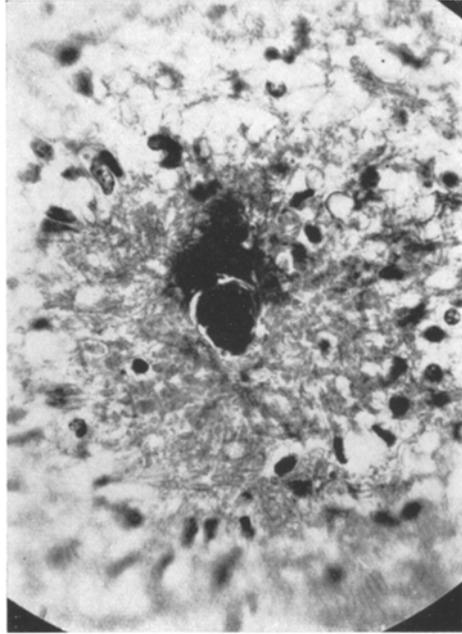


Abb. 1.

Fall 6. 15 Jahre alter Patient. Temperatur 39° C; Pulsfrequenz 115. Im Blut Tropicaringe; Tod 23 Stunden nach der Aufnahme.

Sektion (*van der Horst*): Milz vergrößert, fest, Pulpa abstreichbar. Hirnrinde dunkelgrau; im Hirnmark und im Kleinhirn punktförmige Blutungen. In den Markkegeln des Großhirns einige Herdchen perivaskulärer Nekrose mit wechselnder Menge vergrößerter Mikrogliazellen, umgeben von einer breiten Schicht rarefizierten Gewebes ohne Gliaveränderungen und ohne Erythrocyten; einige dieser Herde zeigen um das zentrale Gefäß einzelne Erythrocyten, wenig Mikrogliazellen und eine schmale Degenerationszone. In der Großhirnrinde sind die Mikrogliazellen in den unteren Schichten vermehrt und vergrößert. In der Olive eine Lymphocytenanhäufung um ein Gefäß herum; in der Pia mater finden sich einige Lymphocyten; in allen Gefäßen des Gehirns und der Häute reichlich Pigment. Kleinhirn ohne Schädigung.

Fall 7. 30 Jahre alter Patient. Bei der Aufnahme benommen und unruhig. Geringe Nackenstarre, schneller kleiner Puls, lebhaftere Sehnenreflexe. Im Urin

Zylinder, Erythrocyten und Eiweiß; im Blut Tropicaringe. Patient starb 30 Stunden nach der Aufnahme.

Sektion (*van der Horst*): Sklerose der Aorta- und Mitralklappen, Dilatation des rechten Herzens; Milz ein wenig vergrößert, dunkelviolet; Pulpa abstreichbar; Pankreasschnittfläche grau. Die Hirnoberfläche zeigt entlang den Gefäßen hier und da graue Flüssigkeit; auf den Schnittflächen punktförmige Blutungen.

Mikroskopisch zeigt sich viel Pigment in den Gefäßen des Gehirns und den Häuten, im zentralen Grau und der Rinde mäßige Vermehrung und Vergrößerung der Mikroglia; im Großhirnmark findet man eine perivascularäre Nekrose mit einer

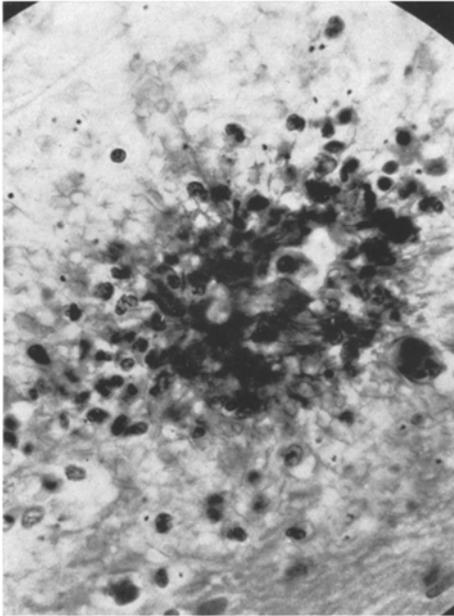


Abb. 2.

großen Anzahl Mikrogliazellen die von frischen Erythrocyten umgeben sind (Abb. 2); daneben eine frische Blutung um ein Gefäß ohne Mikrogliareaktion. Im Kleinhirnmark finden sich einige perivascularäre Nekrosen mit wenigen Mikrogliazellen umgeben, von rarifiziertem Gewebe mit gequollener Oligodendroglia. In den Häuten findet sich nur Pigment in den Gefäßen.

Fall 8. 27jährige Frau. Bei der Aufnahme unruhig und desorientiert. Träge Pupillenreaktion, lebhaft Reflexe; Fuß- und Knieklonus. Im Blut Tertiana- und Tropicaringe sowie Tropicagameten; Temperatur bis 39,8°C. Tod 5 Tage nach der Aufnahme.

Die Sektion (*Soetomo*) zeigt pigmentierte Leber, Milz und Gehirn; eitrig Bronchitis; Hirnwindungen schmal, Seitenventrikel leicht ausgedehnt.

Im Großhirn und Kleinhirnmark werden viele Herde perivascularärer Nekrose mit vielen Mikrogliazellen in verschiedenen

Degenerationsstufen gefunden. Die mehr zentral liegenden Zellen sind stark aufgequollen und oft ohne erkennbare Gestalt; die mehr peripher befindlichen sind stäbchenförmig oder radiär geordnet (Abb. 3 und 4). Zwischen diesen Mikrogliazellen befinden sich einige gequollene Oligozellen. In der Rinde trifft man ebenfalls Herde von entartenden Mikrogliazellen, die gewöhnlich um ein Gefäß herum liegen; außerdem besteht eine diffuse Zunahme und Vergrößerung der Mikroglia. In den Markherden sind die Markscheiden entartet und das Nervengewebe zeigt Rarefifikation. In keinem der Herde zeigen sich Blutungen; viele haben eine ziemlich breite Schicht nekrotischen Gewebes um das zentrale Gefäß, an welchem die Mikrogliazellen liegen; in anderen Herden haben sich die Gliazellen dem Gefäß nahe angelegt. Im zentralen Grau wird hier und da eine dünne Mikrogliazellenanhäufung um ein Gefäß gefunden. In einem Markstrang des Putamen findet sich ein typischer Markherd mit nekrotischem Zentrum. Gliastrauherwerke fehlen; die Glia ist in der Purkinjzellenschicht hier und da etwas vermehrt. Im Globus pallidus sind die meisten Gefäße von Konkrementkörnchen

umgeben; einige größere Gefäße haben auch eine mit Konkrementen imprägnierte Media. Unter dem Ependym der Seitenventrikel finden sich viele gliöse Kerne.

Die zweite Gruppe umfaßt die Fälle, deren Gehirne allgemeine Abweichungen und einige perivasculäre Blutungen zeigen:

Fall 9. 56 Jahre alter Europäer wurde tot eingeliefert; er soll in einem Anfall von Atemnot gestorben sein.

Bei der Sektion zeigen sich Leber und Milz dunkel verfärbt und vergrößert. Hirnoberfläche dunkelgrau. Mikroskopisch reichlich Malariaparasiten und Pigment in den Hirngefäßen, einige kleine Blutungen im Großhirnmark. Mikrogliazellen in der Rinde vergrößert und vermehrt; Ganglienzellen geschrumpft; um die Blutungen keine Gliareaktion.

Fall 10. 35jähriger Mann. Tod bei der Aufnahme.

Sektion (*van der Horst*): Milz nicht vergrößert, weich, Pulpa abstreichbar; Leber ein wenig vergrößert, dunkel, fest-elastisch. Gehirn makroskopisch ohne Abweichungen. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich in allen Gefäßen Pigment; Pia mater leicht infiltrierte. Zunahme der Mikroglia in der Hirnrinde in Form gebogener Stäbchenzellen. In der Körnerschicht des Kleinhirns eine kleine frische Blutung, in der molekulären Schicht einige dünne Strauchwerke; Purkinjezellen im allgemeinen unbeschädigt; hier geringe Vermehrung der Glia.

Fall 11. 30jährige Frau. Bei der Aufnahme soporös. Kachexie und Anämie. Sehnenreflexe lebhaft. Temperatur bis 39,7° C. Puls klein, schwach und frequent. Im Blut viele Tropicaringe. Trotz Chininverabreichung Tod 2 Tage nach der Aufnahme.

Leichenbefund (*van der Horst*): Leichter Grad von Infektionsmilz; Pneumonie des rechten Unterlappens. Das Quetschpräparat vom Gehirn zeigt Pigment. Rindenoberfläche schieferblau; Schnittflächen o. B. Mikroskopisch findet sich Pigment in vielen Hirngefäßen, in der Molekulärschicht des Kleinhirns ein Gliastrauchwerk und eine Blutung; Vergrößerung und Vermehrung der Mikroglia in der Großhirnrinde.

Fall 12. 30jähriger Chinese.

Bei der Obduktion (*Soegiri*) erweist sich das Gehirn in der Farbe fast normal, das Quetschpräparat jedoch zeigt Pigment. Mikroskopisch reichlich Stäbchenzellen in der Rinde und im Höhlengrau; unter dem Ependym der Seitenventrikel werden reichlich Zellen, wahrscheinlich gliöser Art, angetroffen. Im Tegmentum des Mittelhirns findet sich eine perivasculäre Blutung mit Mikrogliazellen im Zentrum. Die Ganglienzellen in der Rinde sind ein wenig eckig gestaltet und enthalten viel Abnutzungspigment.

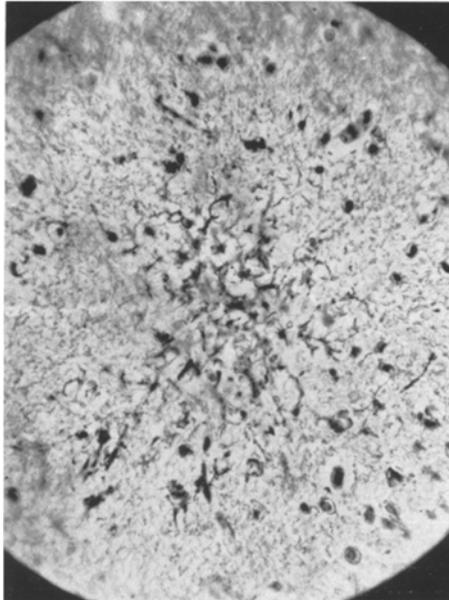


Abb. 3.

In der dritten Gruppe sind die Fälle zusammengestellt, deren Hirne eine allgemeine Vermehrung der Hortegaglia zeigen:

Fall 13. 45jähriger Patient. Bei der Aufnahme war er sehr anämisch. Milz und Leber waren zu fühlen. Am Abend des Aufnahmetages trat der Tod ein.

Leichenbefund: Im Blut viel Tropicaringe. Mikroskopisch finden sich in vielen Hirngefäßen Pigmentkörper. Mikroglia in Rinde und Mark vermehrt und vergrößert.

Fall 14. 40jährige Frau, die schon seit einem Monat nicht mehr gehen kann. Bei der Untersuchung war Patientin blaß und ikterisch. An den ersten Tagen

nach der Aufnahme wurden Tropicaringe im Blut gefunden; der Hämoglobingehalt betrug 12%, die Temperatur war 38,7° C. Patientin starb im kachektischen Zustand 5 Tage nach der Aufnahme.

Sektion: Broncho-pneumonische Herde; Flüssigkeit in der Pleurahöhle und im Perikard; Perihepatitis. Leber normal groß, fest; Schnittflächen dunkel; Milz leicht vergrößert und schlaff, Pulpa leicht abstreichbar. Das Gehirn zeigt mikroskopisch in Rinde und Mark von Groß- und Kleinhirn Stäbchenzellen; in der Pia mater einige Lymphocyten.

Fall 15. 30 Jahre alter Mann, bei dem zur Zeit des Krankenhausaufenthaltes Tropa- und Tertiana-parasiten im Blut nachgewiesen wurden.

Sektion: Malarialeber und Infektionsmilz. Hirnrinde zu dunkel, Windungen etwas abgeplattet. In den Blutgefäßen in geringer Menge Pigment, in der Hirnrinde ist die Mikroglia an einigen Stellen ver-

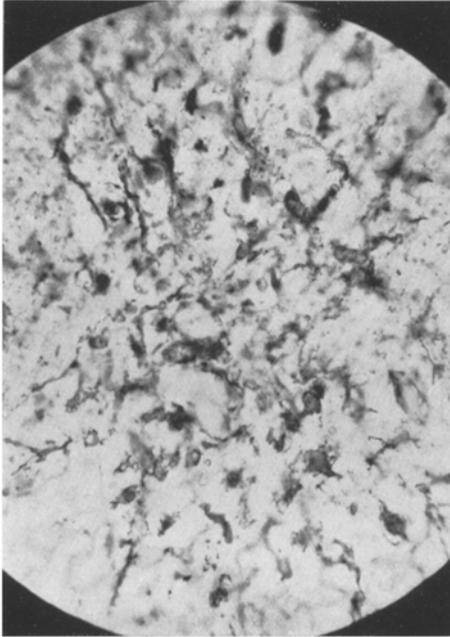


Abb. 4.

größert und vermehrt; keine perivaskulären Nekrosen oder Blutungen.

Fall 16. 22jähriger Mann, seit 6 Tagen Fieber mit Schüttelfrost. Bei der Aufnahme Anämie und Ikterus; Reflexe lebhaft, Nackenstarre; Lumballflüssigkeit klar und farblos. Patient starb innerhalb 24 Stunden im Koma. Im Blut viele Tropicaringe und einige Gameten. Temperatur 39,4° C.

Sektion (*van der Horst*): Milz und Leber vergrößert und dunkelviolett, Pankreas hellgrau; kleine Blutungen der Magenschleimhaut. Hirnrinde grau, Gefäße stark gefüllt; kleine punktförmige Blutungen im Mark.

Mikroskopisch viel Pigment in den Hirngefäßen; Pia mater normal; Mikrogliazellen in Rinde und Mark vergrößert und vermehrt; keine Blutungen oder Nekrosen. Glia in der Gegend der Purkinjezellen ein wenig vermehrt.

Die letzten 5 Fälle zeigen im Gehirn keine oder nur sehr geringe Veränderungen.

Fall 17. Dieser Patient litt schon lange Zeit an einer Lebercirrhose; die letzten 20 Tage vor seinem Tode hatte er Fieber mit Schüttelfrost. Im Blut Tropicaringe. In den Hirngefäßen wenig Pigment.

Fall 18. 21jährige Frau. Seit 15 Tagen Fieber mit Schüttelfrost. Im Blut Tropicaringe. Temperatur bis 39,3° C. Im Gehirn nur wenig Pigment.

Fall 19. Mann. Komatös aufgenommen; Nackenstarre; fehlende Pupillar- und Sehnenreflexe. Im Blut viele Tropicaringe; Temperatur bis 39,2° C. Die Sektion zeigt Vergrößerung von Leber und Milz; im Blut Tropicaringe. Die graue Hirnoberfläche zeigt Pigment in den Gefäßen.

Fall 20, 21. Patienten wurden bewußtlos aufgenommen; sie delirierten, waren unruhig und starben kurze Zeit nach der Aufnahme. Im Blut wurden Tropicaringe gefunden. Der erste hatte Parasiten in den Hirngefäßen und vergrößerte Mikrogliazellen; beim zweiten zeigte sich nur eine geringe Mikrogliavergrößerung.

Wir haben also in 8 von den 21 untersuchten Gehirnen herdförmige Abweichungen gefunden, die im wesentlichen mit den *Dürckschen* Granulomen übereinstimmen. Sie bestanden aus perivascularer Nekrose, umgeben von einer kleineren oder größeren Zahl Mikrogliazellen, um die herum Blutungen oder Gewebsrarefifikation zu finden waren. Die um die Nekrosen herum gelegenen Zellen gehören ohne Ausnahme zu der Mikro- oder Hortegaglia. In Ruhe sind sie ganz klein, haben einen runden Kern, wenig Protoplasma und einige fadenförmige Ausläufer; normalerweise sind sie in geringer Anzahl vorhanden und liegen oft in Nähe der Gefäße. Bei geringsten Veränderungen jedoch werden sie zahlreicher und größer und bekommen einen stäbchenförmigen, von wenig Protoplasma umgebenen Kern. Wenn Detritus fortgeschafft werden soll, entstehen sehr große hypertrophische Zellen.

So fanden *Spielmeier*, *Wohlwill* und *Oesterlin* perivascularé Mikrogliaknötchen bei Typhus exanth.- und abdominalis; *Ferraro* und *Scheffer* bei Encephalitis nach Masern, *Bowdijk Bastiaanse*, *Bouman* und *Bok* bei Encephalitis postvaccinalis, *L. Bouman* bei Tetanus, *Oesterlin* bei Trauma capitis, *van Hasselt* bei einem Fall von Meningomyeloencephalitis, der wie eine *Landrysche* Paralyse verlief. Bei den senilen Plaques wurden ebenfalls derartige Gliaanhäufungen um ein Zentrum von Gewebszerfall gefunden (*Timmer*, *Verhaart*).

Es steht also fest, daß die Granulome nicht die Spezifität haben, die *Dürck* ihnen zuschrieb, auch seine Betrachtungen über Form und Wesen der sie zusammensetzenden Zellen haben im Licht unserer gegenwärtigen Kenntnisse über die Hortegaglia keine prinzipielle Bedeutung mehr. Gleiches gilt für die Beschreibungen *Oesterlins* über die verschiedenen Formen dieser Zellen. Befremdend bei *Dürck* ist es, spinnförmige Zellen beschrieben zu finden, die mit einem Ausläufer an ein Gefäß angelagert und die Vorstufen der Granulome sein sollten. Wahrscheinlich sind in seinem Präparaten Astrocyten mitgefärbt; man kann aber schwer annehmen, daß aus diesen Mikrogliazellenanhäufungen entstehen können. Das sog. Granulom wird hiermit als ein oft eintretender phagocytischer Vorgang erkannt; hierbei bleibt es jedoch nicht; denn, es bestehen (*Weimann*) alle Übergänge von lockeren zu dichteren und schließlich herdförmigen Anhäufungen der Mikroglia bei der Malaria.

Derartige Veränderungen fanden auch wir einige Male, z. B. beim ersten Falle, wo typische Herde nachgewiesen wurden neben diffuser Vermehrung der Hortegaglia in der Hirnrinde und dünneren Anhäufungen um einige Gefäße. Es steht fest, daß die *Dürcks*chen Herde eine ziemlich schnelle Entwicklung durchmachen, und daß die typische Form nur kurze Zeit erhalten bleibt. Wie bei *Dürcks* Patienten war auch in unseren Fällen der klinische Verlauf ein rascher, so daß wir die Anfangsstadien der Mikroglia-tätigkeit zu sehen bekamen. Nur in Fall 8 bestand die Gehirnkrankung sicherlich schon einige Tage; hier fanden wir denn auch eine diffuse Infiltration der nekrotischen Stellen mit Mikroglia, so daß ein nekrotisches Zentrum ohne Zellen und ein Hof mit Blutung oder Gewebsrarefaktion nicht mehr zu unterscheiden waren; wahrscheinlich wäre dies später das Los aller Herde gewesen. Die Tatsache, daß wir es hier mit einem banalen Phagocytiervorgang des Zentralnervensystems zu schaffen haben, macht diese Herde zu etwas viel gewöhnlicherem und vorübergehenderem, als *Dürck* im Anfang meinte. Auch der Ausdruck „Granulom“ fällt hiermit weg, da keine Gewebsneubildung, sondern nur eine Infiltration stattfindet. Eigenartigerweise wurden in der Rinde diese Herde nicht gefunden. In diesem Zusammenhang ist es angebracht, eine andere Hirnveränderung mit umgekehrter Lokalisation, nämlich die senile Plaque, zu erwähnen. In unseren Fällen 1 und 8 wurden in der Rinde Gebilde gefunden, die man als perivasculäre Plaques im Werden bezeichnen kann; besonders im ersten Fall waren sie typisch und zahlreich. Nach *E. Winkler-Junius* entstehen die Anfangsformen durch Bildung feiner Fasern der Oligodendrogliazellen um absterbende Ganglienzellen oder um Gefäße mit abiotrophischen Vorgängen herum, wobei das feine, sehr leicht imprägnierbare Fasernetz entsteht, das die deutschen Untersucher „Faserfilze“ nennen und schon seit langem als Anfangsstufe der Plaques betrachtet wurde (*Verhaart*). Später bemächtigten sich die Hortegagiazellen dieser Abbauprodukte und beherrschen das histologische Bild. Dadurch entsteht eine große Übereinstimmung mit den Herden im Mark bei Malaria. Wir können also diese Gebilde vergleichen mit den zentralen perivasculären Nekrosen der Markherde. Dabei wird die Bildung einer solchen Faserfilzplaque der eigenartigen Funktion der Oligo in der Rinde und den anderen grauen Zentren zugeschrieben. Man kann demnach erwarten, daß derartige Plaques öfter bei kurzdauernden Erkrankungen zu finden sein werden, die mit zentraler Nekrose verbunden sind.

Die übrigen oft vorkommenden Abweichungen bei Malaria (punktförmige Blutungen, Gliastrauherwerke, Konkrementablagerungen entlang den Gefäßen des Linsenkerns) wurden oft gefunden bei degenerativen Gehirnkrankungen, bei der Salvarsanintoxikation, bei experimenteller Kohlenmonoxydvergiftung (*Tix*), bei der Markgewebsdegeneration (*Verhaart*) und bei Typhus (*Oesterlin*). Die diffusen Mikroglia-

zellenwucherungen in den grauen Zentren trifft man bei sehr auseinandergehenden Prozessen an; bei seniler und arteriosklerotischer Demenz, bei Dem. paralytica, der Afrikanischen Schlafkrankheit, oft bei Meningitis und bei Rindendegeneration (*Low*); daher sind wohl diese als Reaktionen auf Abbauprodukte aufzufassen.

Die Diagnose „cerebrale Malaria“ ist histologisch aus dem Pigment, den Parasiten und den eben besprochenen Gewebsabweichungen leicht zu stellen. Perivaskuläre Infiltrationen mit hämatogenen Zellen wurden noch nie beschrieben, wie sie z. B. bei der postvaccinalen Encephalitis neben der Gewebsinfiltration mit Mikrogliazellen wohl mal gefunden werden. Meningitis gehört ebenfalls zu den Ausnahmen. Die Makroglia zeigt nirgendwo wahrnehmbare Veränderungen; nur die Ganglienzellen sind in einigen Fällen ein wenig geschrumpft. Makrogliaveränderungen sind bei einem so kurzwährenden Prozeß kaum zu erwarten, auch bei den senilen Plaques sieht man sie ihre Tätigkeit erst später als die Mikroglia entfalten; wenn die abiotrophischen Prozesse länger gedauert haben und das Gewebe verschwunden ist, dann erst bildet sie gliöses Narbengewebe. Nur bei ausgeprägten degenerativen Vorgängen kann eine unmittelbare Veränderung der Makroglia auftreten (massige Degeneration, Bildung amöboider Zellen, Verlust von Ausläufern). Doch dann befinden wir uns schon nahe an der massigen Nervengewebserweichung.

Wenn auch in den meisten Fällen eine cerebrale Malaria histologisch leicht festgestellt werden kann, so ist damit noch nicht die Frage entschieden, ob die Patienten an der Gehirnerkrankung gestorben sind. Die wenigen perivaskulären Herde, punktförmiger Blutungen und diffusen Mikrogliazunahme, können den Tod nicht erklären. Bei anderen Krankheiten, deren Träger infolge eines interkurrierenden Leidens gestorben sind, sind sie oft viel ausgedehnter. Es wäre natürlich möglich, daß schon große Mengen Hirngewebes außer Funktion gestellt sind, ohne daß sie morphologisch erfaßt werden können.

Klinisch sind unsere Fälle unbefriedigend; nur im 5. und 8. Falle finden sich psychiatrisch-neurologische Symptome. Zeichen von Benommenheit oder Koma können nicht mitgerechnet werden, da sie bei ersten allgemeinen Infektionskrankheiten oft auftreten.

Fall 9 zeigte klinisch eine ausgesprochene Gehirnerkrankung. Auch anatomisch fanden wir hier die größten Abweichungen, ähnlich der postvaccinalen Encephalitis, wie sie im Anfang der Epidemie beschrieben wurde. Dabei sprachen die Untersucher (*McIntosh, van Boudwijk Bastiaanse, L. Bouman en Bok*) ohne Vorbehalt von einer Encephalitis, welchen Ausdruck wir auch für unseren Fall gebrauchen können, obwohl Gefäß und Bindegewebsreaktionen fehlen. Bei den anderen Fällen standen jedoch die degenerativen Erscheinungen im Vordergrund. Hier ist es schwer zu entscheiden, ob der Ausdruck Encephalitis oder Encephalopathie angewendet werden soll. Am besten wäre es, den ersteren Ausdruck

nur für die Fälle zu gebrauchen, die eine unmittelbare Entzündungsreaktion wahrnehmen lassen, wie es bei der epidemischen Encephalitis oder bei Lyssa der Fall ist. *Spatz* ist bei Besprechung der cerebralen Malaria der Ansicht, daß die Veränderungen auf der Grenze von entzündungsartigen und nichtentzündungsartigen stehen.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die reine Malaria-encephalopathie äußerst selten ist; bei 21 Fällen mit Gehirnabweichungen wurde sie nur einmal mit Sicherheit gefunden; in den übrigen Fällen war das klinische Bild kompliziert mit Kachexie, schwerer Anämie, Ikterus oder anderen Abweichungen, so daß die Gehirnerkrankung klinisch nicht in den Vordergrund trat und nur die letzte Veranlassung zum Tode war. Bei dem sog. Coma malariae können wir eine derartige Erkrankung nicht erkennen; die allgemeine Intoxikation spielt dann vielleicht die Hauptrolle.

Außer den Fall 8 konnten wir noch eine Patientin mit Malariaencephalopathie beobachten.

Sie war 11 Jahre alt und soll 5 Tage vor der Aufnahme Fieber und Kopfweh mit einer Temperatur von 40,8° C bekommen haben. Bei der Aufnahme war sie benommen, typhös, schwach anämisch; im Blut wurden viel Tropicaringe gefunden. Die Sehnenreflexe waren erhöht, links und rechts bestand Fußklonus. Patientin zeigte eine geringe Ataxie mit breitspurigem, schwankendem Gang. Sich selbst überlassen, lag sie ruhig zu Bett, rührte sich fast nicht, hatte eine starre, maskenhafte Miene und war nicht imstande, ein Wort zu sprechen.

Einige Tage nach der Aufnahme waren Parasiten und Fieber verschwunden, die neurologischen Erscheinungen gingen allmählich zurück. Bei der Entlassung (2 Wochen nach der Aufnahme) war die spontane Motilität und das Sprachvermögen ein wenig zurückgekehrt.

Es bestehen wahrscheinlich mehrere klinische Bilder von Malariaencephalopathie (z. B. hemiplegische, monoplegische); auch bei derartigen Fällen darf man grobe anatomische Veränderungen im Gehirn erwarten. In vielen Fällen von Koma jedoch findet man keinerlei gröbere anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem.

Schrifttum.

- Amosov, M. M.*: and *G. T. Lindtrop* Russ. J. trop. Med. **1925**, Nr 4/6. (T. D. B. 1926). — *Bouman, L.*: Z. Neur. **58**, 301 (1920). — *Bouman, L.* u. *S. T. Bok*: Z. Neur. **111**, 495 (1927). — *Bouwdijs Bastiaanse, F. S. van*: Bull. Acad. Méd. **21**, 7 (1925). — *Carneiro, S.*: Verslag van de voordracht door *Carneiro* gehouden voor „Sociedade de Medicina e Cirurgia. Rio de Janeiro.“ J. amer. med. Assoc. **98**, Nr 2, 160. — *Castellani, A.*: J. trop. Med. **38** (1930). — *Choisser, R. M.*: U. S. nav. med. Bull. **27**, Nr 3/4 (1929). (T. D. B. 1930). — *Dürck, H.*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 117—182 (1917). — Beih. zu Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, Nr 7, 117 bis 182 (1925). — *Eckstein, A.*: Encephalitis im Kindesalter. Berlin: Julius Springer 1929. — *Ferraro, A.* and *I. H. Scheffer*: Arch. of Neur. **25**, Nr 4, 748 (1931, April). — **27**, Nr 5 (1932, Mai). — *Ghosh, N.*: Indian med. Gaz. **60**, Nr 12 (1925). — *Gonzalez Olavech, M.*: Chronica Med. **44**, Nr 766 (1927). (T. D. B. 1928). — *Grienfield, J. G.*:

J. of Path. **1930**, 453. — *Hasselt, J. A. van*: Psychiatr. Bl. (holl.) **4**.—5. Okt. **1932**. — *Hassin, George B.* and *J. C. Geiger*: Arch. of Neur. **23**, 481 (1930). — *Joyeux, Ch.*: Précis de Médecine Coloniale, 1927. p. 573. — *Langen, C. D. de*: en *Lichtenstein* Leerboek der trop. Geneeskunde. 2e dr., p. 36 e. v. — *Low, A. A.*: Arch. of Neur. **23**. *Luca, B. de*: Policlinico, sez. prat., **37**, Nr 32 (1930). (T. D. B. 1931). — *Manson*: Tropical Diseases. Ed. by Philip Manson-Bahr, p. 41 e. v. — *McIntosh, J.*: Brit. med. J. **1928**, Nr 3522, 334—336. — *Mühlens, P.*: Dtsch. med. Wschr. **57**, Nr 11 (1931). — *Neprijachin, G. G.*: Frankf. Z. Path. **35**, Nr 1, 143 (1927). — *Oesterlin, E.*: Z. Neur. **57**, 19—34 (1920); **88**, 325 (1924). — *Ostertag, B.*: Virchows Arch. **275**, 828 (1929). — *Pereira, L.*: Arch. brasil. Med. **17**, No 8 (1927). (T. D. B. 1928). — *Pickford Marsden, J.* and *E. W. Hurst*: Brain **55 II**, 181. — *Puca, A.*: Riforma med. **42**, 20 (1926). (T. D. B. 1926). — *Rix, Erich*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Schiele, B. G.*: Virchows Arch. **282**, 790 (1931). — *Spielmeier, W.*: Mschr. Kinderheilk. **44** (1929). — *Thomson, J. G.* and *S. Annecke*: J. trop. Med. **29**, Nr 20, 343 (1926). — *Timmer, A. P.*: Z. Neur. **98**, I—III (1925). — *Urchs, O.*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, Nr 8, 365—375 (1927). — *Verhaart, W. J. C.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **76**, Nr 27 (1932). — Acta psychiatr. (Københ.) **4**, H. 4 (1929). — *Vries, E. de*: China med. J. **41**, Nr 6, 503—508 (1927). (T. D. B. 1928). — *Warasi, W.*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **31**, Nr 9, 433 (1927). — *Weimann, W.*: Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Teil 7. 1930. — *Weingartner, O.*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**, 193—206 (1920). — *Wesenhage, G. F.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69**, Nr 6. — *Winkler-Junius, E.*: Z. Neur. **144**, H. 1/2 (1933). — *Wohlwill, F.*: Virchows Arch. **1922**, 97. — *Ziemann, H.*: Malaria. Handbuch der Tropenkrankheiten.

(Aus der Morphologischen Abteilung der Moskauer Filiale des Allunions-Instituts der experimentellen Medizin [Direktor der Filiale: Prof. *I. P. Rasenkow*. — Leiter der Abteilung: Prof. *A. I. Abrikossoff*] und dem Physiologischen Laboratorium des Obuch-Instituts in Moskau.)

Die Beteiligung des Nervensystems an allergischen Prozessen.

Morphologische Veränderungen der Nervenfasern bei norm- und hyperergischer Entzündung der Skelettmuskulatur.

Von

J. M. Lasowsky und M. M. Kogan.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Februar 1934.)

Die Frage der Beteiligung des Nervensystems an allergischen Reaktionen ist bisher wenig bearbeitet. Die Beobachtungen verschiedener Untersucher lassen annehmen, daß das Nervensystem einen gewissen Einfluß auf Entstehung und Verlauf allergischer Vorgänge ausübt. *Besredka* stellte als erster fest, daß die abermalige Einführung artfremden Eiweißes bei narkotisierten Tieren nicht zum Auftreten des anaphylaktischen Shocks führt. Weiterhin weist z. B. *Naegeli* darauf hin, daß die *Pirquetsche* Probe beim Menschen negativ ausfällt, wenn man den entsprechenden Hautbezirk zuvor mit 1%iger Novocainlösung anästhesiert. Nicht nur vorhergehendes, sondern auch nachfolgendes Anästhesieren (nach Allergeneinführung) schützt, wie die Untersuchungen *Makais* zeigten, vor der Entwicklung anaphylaktischer Hauterscheinungen. Alleinstehend ist die Arbeit *Klinges*, der keinen Unterschied im Verlauf der hyperergischen Entzündung am entnervten und normalen Kaninchenohr fand.

Neben Untersuchungen, die die Abhängigkeit der allergischen Reaktion vom Zustand des Nervensystems feststellen, gibt es nur eine Arbeit *Fröhlichs*, die sich besonders mit den Veränderungen der Nervenfasern im Gewebe beschäftigt, das sich im Zustand allergischer Entzündung befindet. *Fröhlich* führte seine Untersuchungen am Mesenterium des sensibilisierten Frosches aus, auf welches artfremdes Serum getropft wurde.

In vorliegender Arbeit haben wir uns die Aufgabe gestellt, einmal die fortlaufenden morphologischen Veränderungen der Nervenfasern (und -endigungen) im Gewebsbezirk zu verfolgen, der sich im Zustand hyperergischer Entzündung befindet, und zweitens die Bedeutung entsprechender Veränderungen des peripheren Nervensystems für die Entstehung und den Verlauf der hyperergischen Entzündung klarzustellen.

Methodik.

Zur Erzeugung der allergischen Entzündung wurde das Muskelgewebe gewählt, das arm an kollagenen Fasern ist, die sich nur in dünnen Schichten zwischen den einzelnen Muskelbündeln vorfinden. Bei Versuchen mit Haut als Untersuchungsobjekt sollen nach *Gerlach* alle in den Nervenfasern beobachteten Veränderungen sekundäre sein, entstanden durch den Druck der quellenden kollagenen Hautsubstanz. Fernerhin ist bei Massenversuchen die Darstellung der Nervenfasern im Muskel viel leichter als in der Haut. Kaninchen wurden in gewissen Zeiträumen (meist 5—6 Tagen) durch subcutane oder intravenöse Injektion von normalem Pferdeserum sensibilisiert. Nach 5—6 Injektionen (jedesmal 2—3 ccm) wurde die Erfolgseinjektion desselben Serums in den Wadenmuskel des einen Unterschenkels ausgeführt und in den anderen als Kontrolle in einigen Fällen physiologische Kochsalzlösung eingeführt. In verschiedenen Zeitabständen nach der Serumeinführung (nach 1, 2, 3, 6, 24, 48 Stunden und nach 3, 4 und 6 Tagen) wurden die Tiere getötet, die Wadenmuskeln an der Injektionsstelle excidiert und in Fixierflüssigkeiten gebracht (Formalin und Helly). Zusammen mit dem Muskel wurden auch die großen Nervenstämme (N. tibialis am Unterschenkel und Hauptstamm des N. ischiadicus am Oberschenkel) herausgeschnitten. Darstellung der Nervenfasern durch die v. *Grossche* Modifikation der *Bielschowskyschen* Imprägnationsmethode.

Zur Kontrolle war zunächst die Frage zu entscheiden, welchen Einfluß normales Pferdeserum an sich auf die Nerven des nichtsensibilisierten Tiers ausübt. Daher wurden parallel der erwähnten Versuchsreihe noch andere Versuche in der Weise ausgeführt, daß wir nichtsensibilisierten Tieren Pferdeserum in die Wadenmuskeln einführten; in denselben Zeitabständen (wie oben angegeben) wurden die Tiere getötet und die entsprechenden Muskeln und Nerven zur mikroskopischen Untersuchung excidiert.

Versuche mit normergischer Entzündung.

1 Stunde nach Einführung normalen Pferdeserums weisen die Nervenfasern und ihre Endigungen im Muskel, wie auch der N. ischiadicus mit seinen Zweigen am Unterschenkel, bei der Imprägnation völlig normale Struktur auf. Im perineuralen Gewebe findet sich geringe Gefäßerweiterung, Ödem und unerhebliche Infiltration mit Pseudoeosinophilen, die sich meist um die Gefäße lagern. 2 bis 3 Stunden nach Einführung des Pferdeserums zeigen die nervösen Elemente die gleichen wie oben beschriebenen Veränderungen auf.

Auch 6 Stunden nach Einführung des Serums zeigen die Nerven und ihre Endigungen noch gleiche Veränderungen wie vorher.

24 Stunden nach der Serumeinführung weisen die Nervenfasern und ihre Endigungen, wie auch die großen Nervenstämme bei der Imprägnation völlig normale Struktur auf.

Nach 48 Stunden sind im Perineurium entlang den Nerven (stellenweise um die Gefäße) Leukocyten (vom Pseudoeosinophilentypus) sichtbar. Bei Imprägnation nach v. *Gros-Bielschowsky* fand sich Quellung einzelner im Zwischengewebe verlaufender Nervenfasern. Die Quellung der Fasern betraf sowohl den Achsenzylinder selbst als auch die ihn bekleidende Markhülle. Bei Betrachtung einzelner Nervenfasern in ihrem Verlauf konnte man sich davon überzeugen, daß ihre Quellung keine gleichmäßige ist: an manchen Bezirken sind sie von normaler Dicke, an anderen verdickt. Neben gequollenen ließen sich im intermuskulären Gewebe auch Nervenfasern finden, in denen der Zerfall in einzelne grobe Fragmente bemerkbar war (sowohl der Markhülle als auch des Achsenzylinders selbst). Bei Sudanfärbung ließ sich kein Fett in den zerfallenden Nervenfasern nachweisen. Die großen Nervenstämme (N. tibialis und ischiadicus) zeigten keine Veränderungen.

3 Tage nach Serumeinführung: Die meisten im Zwischengewebe verlaufenden Nervenfasern haben völlig normales Aussehen; einige von ihnen zeigen Verdickung und Zerfall von demselben Typus wie in den vorhergehenden Versuchen (s. Versuche nach 48 Stunden). Häufig finden wir an Stellen, wo die Muskelfasern der Nekrose unterworfen sind, ganz normale Nervenästchen. An den großen Nervenstämmen werden Veränderungen vermißt.

4 und 6 Tage nach der Serumeinführung haben die Nervenfasern im Zwischengewebe wie auch in den großen Stämmen ganz normale Struktur.

Wie unsere Beobachtungen zeigten, ruft die Einführung normalen Pferdeserums ins Muskelgewebe des nichtsensibilisierten Kaninchens (an der Injektionsstelle) hinsichtlich der nichtnervösen Gewebsteile eine Entzündung hervor, die anfangs (vor Ablauf von 24 Stunden) alterativ-exsudativen Charakter trägt, worauf im weiteren (nach 24 Stunden) Proliferation der Bindegewebszellen (Histiocyten und Fibroblasten) auftritt. Dieser ganze Entzündungsvorgang erreicht keine hohen Grade und ist an der Stelle der Serumeinführung lokalisiert. In dieser Hinsicht bestätigen unsere Befunde die zuerst von *Rössle* und *Gerlach* festgestellte Tatsache, daß artfremdes Eiweiß toxisch auf die Gewebe einwirkt, die mit ihm in Berührung kommen. Eine solche im Muskelgewebe des nichtsensibilisierten Tieres entstehende Entzündung sind wir, der *Rössleschen* Klassifikation folgend, berechtigt, als normergische zu bezeichnen.

Die Nervenfasern zeigten vor Ablauf von 48 Stunden nur unerhebliche Infiltration des Perineuriums mit Leukocyten und Erweiterung der Gefäße. Von seiten der Nervenendigungen selbst waren keinerlei Veränderungen zu bemerken. Erst nach 48 Stunden ließen sich im Bezirk der Serumeinführung Verdickung einiger im Zwischengewebe verlaufenden Fasern und sogar ihr Zerfall in grobe Fragmente beobachten. Solche Prozesse von seiten der Nervenfasern passen in den Rahmen dessen, was man unter *Wallerscher* Entartung versteht. Unsere Beobachtungen zeigen, daß artfremdes Eiweiß neben Gewebsentzündung zu Schädigung der (dieses Gewebe innervierenden) Nervenfasern führt, die den Grad der *Wallerschen* Entartung erreicht. Bei normergischer Gewebsentzündung verfallen dem Prozeß der *Wallerschen* Entartung nur einzelne kleine, in den intermuskulären Schichten verlaufende Nervenfasern; die großen Nervenstämmen jedoch bleiben intakt.

Ist es anzunehmen, daß das in den Muskel eingeführte Serum seine toxische Wirkung auf die Nervenfasern erst nach 48 Stunden (wie in unseren Versuchen beobachtet) zu entfalten beginnt? Ein solcher Schluß scheint uns unzulässig. Denn sicherlich treten schon vor dieser Zeit Veränderungen seiner Struktur auf, die wir aber zu erkennen noch nicht imstande sind. Daher nehmen wir an, daß es auf Grund morphologischer Untersuchungen allein äußerst schwierig ist zu bestimmen, wann die Schädigung der Nervenfasern bei normergischer Entzündung beginnt; jedenfalls geschieht dies früher als nach 48 Stunden (vom

Moment der Serumeinführung ab gerechnet). Dafür spricht auch der Umstand, daß bald nach der am normalen Tier ausgeführten Seruminjektion (bereits in 1 Stunde) sich im Perineurium leichte Entzündungserscheinungen in Form erweiterter Gefäße und unerheblicher Leukocyteninfiltration beobachten lassen.

Versuche mit hyperergischer Entzündung¹.

1 Stunde nach der Erfolgseinjektion des Pferdeserums: Das Perineurium ist die Zweige des Ischiadicus am Unterschenkel entlang diffus von Leukocyten infiltriert. (Die Leukocyteninfiltration ist bedeutend stärker ausgesprochen als in der entsprechenden Kontrolle.) Bei Versilberung nach *v. Gros-Bielschowsky* läßt sich Quellung einzelner Nervenfasern, die im Zwischengewebe verlaufen, feststellen, von demselben Typus wie bei normergischer Entzündung 48 Stunden nach der Serumeinführung. Die Nervenfasern der großen Nervenstämmen (des N. tibialis am Unterschenkel und N. ischiadicus am Oberschenkel) sind unverändert.

2 Stunden nach der Seruminjektion: An den Zweigen des Ischiadicus am Unterschenkel (N. tibialis) ist das Perineurium diffus von Leukocyten infiltriert; weiterhin zeigen sich in ihm Veränderungen von seiten der kleinen Gefäße, die darin bestehen, daß ihre Wand quillt, homogen wird und sich mit Eosin hellrot färbt (Erscheinungen der sog. fibrinoiden Quellung). Die im Zwischengewebe verlaufenden Nervenfasern weisen dieselben Veränderungen wie nach 1 Stunde auf. Die großen Nervenstämmen haben bei der Imprägnation ein völlig normales Aussehen.

3 Stunden nach Serumeinführung: Die Leukocyteninfiltration des Perineuriums ist stark ausgesprochen, wobei Leukocyten vereinzelt auch in das Endoneurium eindringen (Abb. 1). Bei der Silberimprägnation fällt neben der Quellung einzelner im Zwischengewebe verlaufender Nervenfasern auch ihr Zerfall in grobe Fragmente auf (Abb. 2). In demselben Ast finden sich unversehrte und dem Zerfall unterworfenen Nervenfasern vor. An manchen motorischen Nervenendigungen findet sich ebenfalls Zerfall. Es muß betont werden, daß Entartungen der Nervenfasern (und ihrer Endigungen) auch in den Bezirken des Muskelgewebes beobachtet werden, wo der Entzündungsprozeß noch schwach ausgesprochen ist und die Muskelfasern ihr völlig normales Aussehen bewahren. In den großen Nerven haben (3 Stunden nach der Serumeinführung) die Fasern überall ihre normale Struktur.

Nach 6 Stunden ist die Injektionsstelle makroskopisch durch wachsartiges Aussehen charakterisiert. Mikroskopisch sehen wir von seiten des Muskels und des Perineuriums der großen Nerven dasselbe Bild wie nach 3 Stunden, nur schärfer ausgeprägt. In den imprägnierten Präparaten werden in noch größerer Menge dem Zerfall unterworfenen Nervenfasern angetroffen; außerdem findet sich noch feinere Zersplitterung der Neurofibrillen (im Vergleich mit den Untersuchungen nach 3 Stunden). Bei Sudanfärbung läßt sich kein Fett in den zerfallenden Nervenfasern nachweisen. Die großen Nervenstämmen (N. tibialis und ischiadicus) bleiben intakt.

Nach 24 Stunden ist die Injektionsstelle am Muskel stark verhärtet, von wachsartigem Aussehen und überall von Blutungen besät. Mikroskopisch Ödem des Muskelgewebes mit völliger Destruktion der kollagenen Fasern und hochgradiger Infiltration mit Leukocyten und histiocytären Elementen; Bildung von perivasculär gelegenen Knötchen. In manchen kleinen Gefäßen Desquamation der Endothelzellen und Bildung von wandständigen Thromben. Die meisten Muskelfasern sind der Querstreifung und fibrillären Struktur beraubt und ihr Protoplasma zerfällt

¹ Da das Bild der hyperergischen Entzündung bei subcutan und intravenös sensibilisierten Tieren dasselbe war, beschreiben wir diese Versuche zusammen.

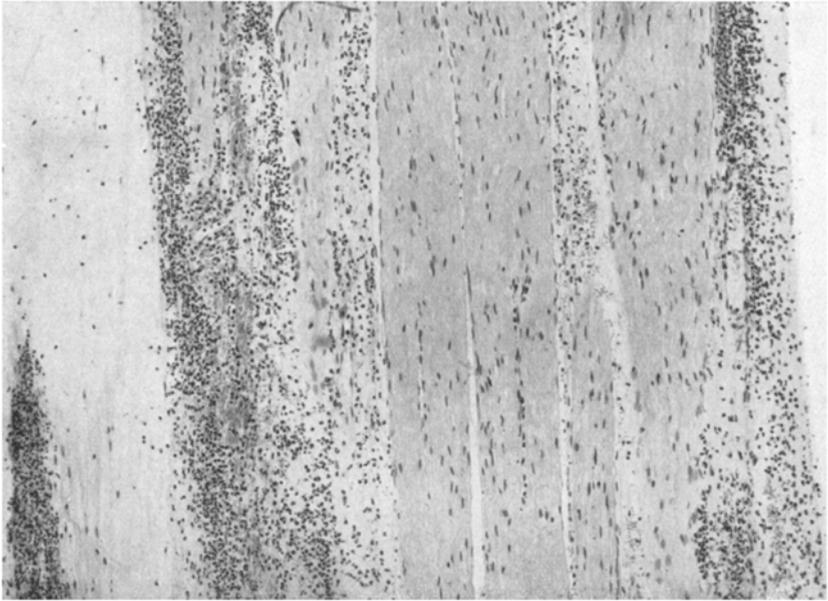


Abb. 1. N. tibialis eines voraus sensibilisierten Kaninchens. 3 Stunden nach einer Erfolgsinjektion des Pferdeserums in den Wadenmuskel. Erklärung im Text.

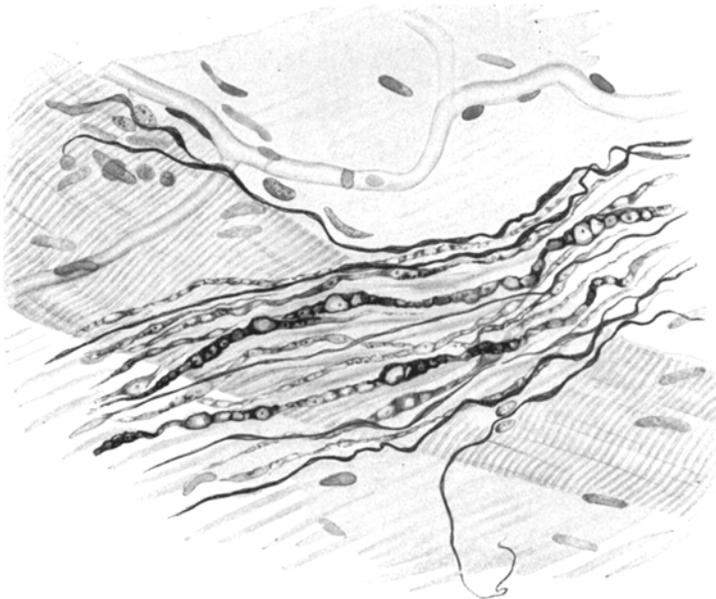


Abb. 2. Nervenfasern im Wadenmuskel eines voraus sensibilisierten Kaninchens. 3 Stunden nach einer Erfolgsinjektion des Pferdeserums. Erklärung im Text.

in einzelne Schollen. Bei der Imprägnation läßt sich Zerfall fast aller im intermuskulären Gewebe verlaufenden Nervenfasern in kleinste Fragmente konstatieren. Neben frischen Zerfallsprozessen der Nervenfasern begegnen wir auch solchen Bezirken, wo allein Hüllen aus Schwannschen Zellen zu sehen sind, in denen einzelne kleinste Schollen der zerfallenen Neurofibrillenmasse liegen. Die in den Präparaten vorkommenden unversehrten Nervenfasern gehören meistens zu den marklosen. In von der Seruminjektionsstelle entfernt liegenden Bezirken (wo der Entzündungsprozeß im Muskel fast gänzlich fehlt) kommen einzelne im Zerfall begriffene Nervenfasern vor. Bei Sudanfärbung läßt sich kein Fett nachweisen.

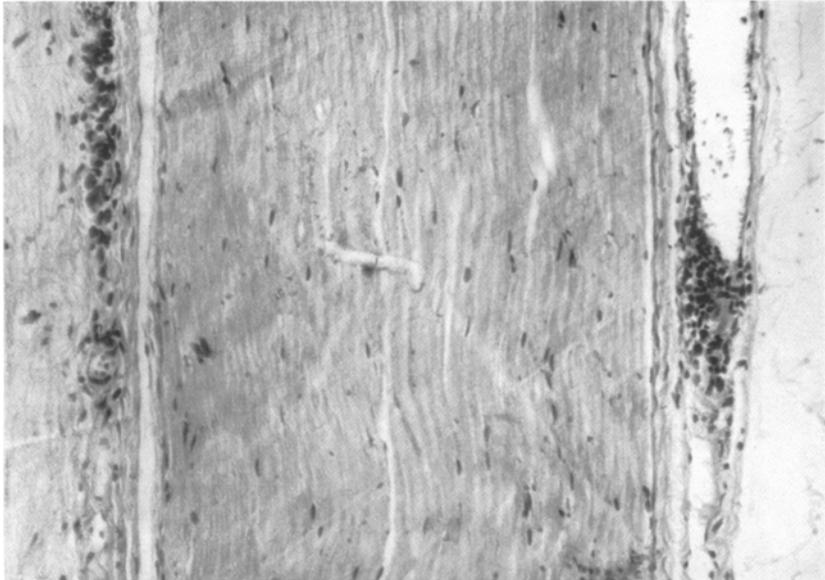


Abb. 3. N. tibialis eines voraus sensibilisierten Kaninchens. 48 Stunden nach einer Erfolgseinjektion des Pferdeserums. Erklärung im Text.

Die großen Nervenstämmе (Hauptstamm des Ischiadicus und seine Äste am Unterschenkel) normal.

Die Einführung physiologischer Lösung in den Muskel der anderen Extremität desselben Kaninchens ergab makroskopisch keine merkbaren Veränderungen; auch mikroskopisch wurde, abgesehen von Nekrose einzelner Fasern, nichts Besonderes gefunden. Von seiten der Nervenstämmе (sowohl großer als kleiner) lag kein pathologischer Befund vor.

48 Stunden nach Einführung des Serums ist das makroskopische Bild dasselbe wie nach 24 Stunden; nur ist das Ödem weniger ausgesprochen. Mikroskopisch finden sich im Zwischengewebe die Gefäße entlang überall aus histiocytären Elementen (mit zahlreichen Mitosen) bestehende Granulome, die sehr an die in letzter Zeit beim Rheumatiker von Klinge und beim sensibilisierten Kaninchen von Vaubel im Muskel bei Einwirkung unspezifischer Reize (Abkühlung) erhobenen Befunde erinnern. An den erweiterten kleinen Gefäßen Proliferation der Endothelzellen, die warzenartig ins Gefäßlumen hereinragen. Im Perineurium (um den N. tibialis) sehen wir dieselben Histiocytengranulome wie im Muskel (Abb. 3). Bei Imprägnation

lassen sich keine unversehrten Nervenfasern im intermuskulären Gewebe finden. Der Entartungsvorgang der Nervenfasern ist noch schärfer ausgesprochen als nach 24 Stunden. Die meisten Fasern sind in einzelne kleine in der Schwannschen Hülle eingeschlossene Schollen zerfallen. In den großen Ästen des Ischiadicus (N. tibialis) kommen neben gesunden Bündeln auch solche vor, in denen die Nervenfasern in einzelne Fragmente zerfallen. Der Hauptstamm des Ischiadicus am Oberschenkel ist frei.

Nach 3 Tagen fühlt sich die Injektionsstelle derb an, ist rosafarben und zeigt nicht die gewöhnliche Muskelgewebsstruktur. Mikroskopisch findet sich Granu-

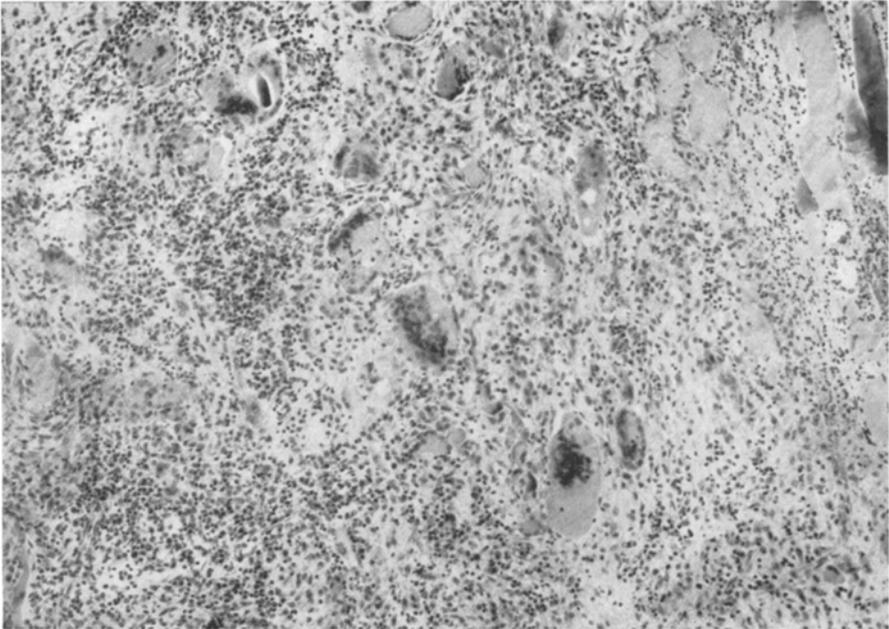


Abb. 4. Der Wadenmuskel eines voraus sensibilisierten Kaninchens 3 Tage nach einer Erfolgsinjektion des Pferdeserums. Erklärung im Text.

lationsgewebe, das überall von nekrotischen Muskelfasern umgeben ist. Überall, besonders in den den Muskelfasern anliegenden Teilen, Riesenzellen; Kerne vorwiegend zentral (Abb. 4). Im Protoplasma Fetzen nekrotischer Muskelfasern. Bei Durchmusterung einer Serie von Präparaten kann man sich davon überzeugen, daß sie den Sarkolemmzellen entstammen, die infolge der Resorption der Muskelfasern frei werden, sich vermehren und zu derartigen eigentümlichen Zellelementen umwandeln. Im Perineurium (N. tibialis) werden überall verstreut aus histiocytären Elementen bestehende Granulome und Infiltrate aus Pseudoeosinophilen angetroffen. Bei Versilberung sehen wir dasselbe Bild der Degeneration der Nervenfasern wie nach 48 Stunden.

4 Tage nach der Serumeinführung: Granulationsgewebe noch stärker ausgesprochen; weniger Riesenzellen als vorher. Bei der Imprägnation werden im intermuskulären Gewebe selten zerfallene Nervenfasern vorgefunden. Der N. tibialis besteht fast ausschließlich aus in Entartung begriffenen Fasern (Abb. 5). Der Hauptstamm des Ischiadicus ist unverändert.

6 Tage nach Serumeinführung makroskopisch weißliche kleine Narbenstränge. Mikroskopisches Granulationsgewebe mit Muskelfasern, deren Protoplasma viel Kerne enthält. Bei Versilberung lassen sich fast gar keine zerfallenen Nervenfasern

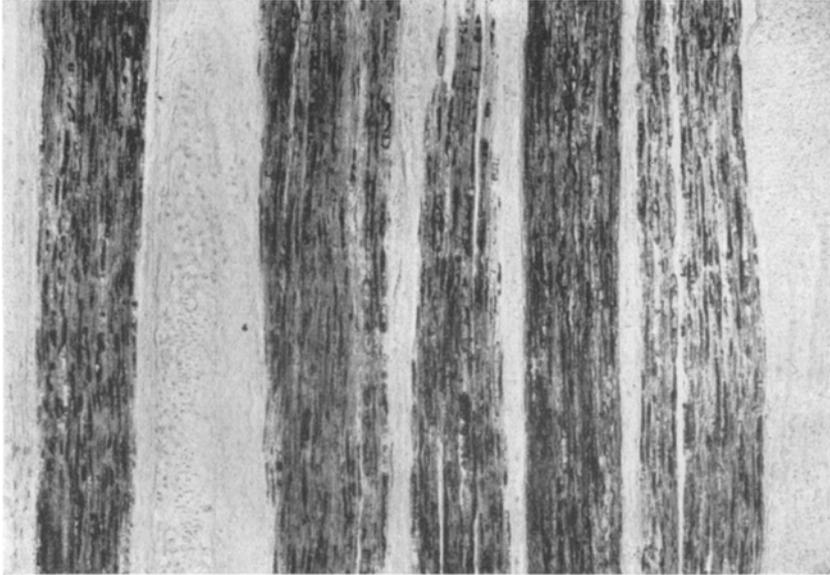


Abb. 5. N. tibialis eines voraus sensibilisierten Kaninchens 4 Tage nach einer Erfolgseinjektion des Pferdeserums. Erklärung im Text.

im Zwischengewebe nachweisen; aber auch intakte werden nur vereinzelt angetroffen. Einzelne Nervenfasern zeigen kolbenförmige Verdickungen an den Enden (Zeichen

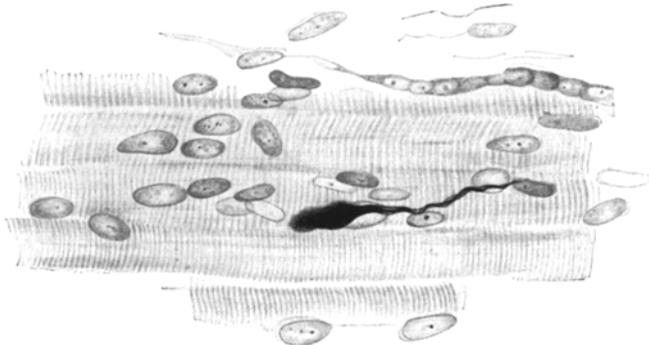


Abb. 6. Eine Nervenfasern im Wadenmuskel eines voraus sensibilisierten Kaninchens 6 Tage nach einer Erfolgseinjektion des Pferdeserums. Erklärung im Text.

beginnender Regeneration) (Abb. 6). Am N. tibialis *Waller'sche* Entartung. Der Hauptstamm des Ischiadicus ohne Veränderungen.

Führt man normales Pferdeserum in den Muskel des sensibilisierten Tieres ein, so läßt sich in kurzer Zeit, selbst makroskopisch, seine

schwere Schädigung feststellen. Anfangs (nach 1—2 Stunden) äußert sie sich gewöhnlich in starkem Ödem des Muskelgewebes und in kleinen Blutungen. Bald darauf (bereits nach 3 Stunden) nimmt das Muskelgewebe ein eigentümliches, wachartiges Aussehen an, wie es gewöhnlich dem makroskopischen Bilde der sog. *Zenkerschen* (wachartigen) Nekrose eigen ist.

Mikroskopisch zeigen sich schwere Entzündungsvorgänge. Frühe Stadien sind durch starkes Ödem des intermuskulären Gewebes (mit Leukocyteninfiltration) und durch beginnende Nekrose der Muskelfasern ausgezeichnet. Gleiche Veränderungen in den Muskelfasern der Haut fanden beim *Arthusschen* Phänomen *Gerlach* und neuerdings *Migunow*. In späteren Perioden des Entzündungsprozesses (besonders nach 6 und nach 24 Stunden) tritt Zerfall der homogenisierten Muskelfasern in einzelne Schollen ein, die von allen Seiten von Leukocyteninfiltraten umgeben sind. Die von einer ganzen Reihe Untersucher *Gerlach*, *Klinge* und seine Mitarbeiter, *Rössle*, *Migunow* u. a. beschriebene rasch sich einstellende Quellung der kollagenen Fasern wurde von uns bei hyperergischer Entzündung nur in den Gefäßwänden beobachtet. In letzteren fand sich außerdem bei Sudanfärbung diffuse feintröpfige Verfettung der Endothelzellen, die gewöhnlich 3 Stunden nach der Seruminjektion auftrat und im weiteren verschwand.

Nach den alterativ-exsudativen Entzündungserscheinungen kommt es zu Proliferation der Bindegewebszellen mit Granulombildung. Nach 3 Tagen Wucherung von Granulationsgewebe mit Riesenzellenbildung. Die Entwicklung von Riesenzellen bei Schädigung des Muskelgewebes wurde von einer Reihe Autoren (*Fiedler*, *Saltykow*, *Schilling*) bei isolierter Myokarditis beschrieben. Ihre Genese ist gegenwärtig noch nicht genügend aufgeklärt. Unsere Beobachtungen zeigen, daß sie offenbar aus Zellen des Sarkolemm entstehen, die infolge des Zerfalls von Muskelfasern frei werden. Ausgang des Entzündungsvorganges schließlich in Vernarbung.

Beim Vergleich der von uns bei normalen und zuvor sensibilisierten Tieren erhaltenen Entzündungsbilder fällt sofort die große Verschiedenheit derselben auf. Bei normalen Tieren ruft die Einführung von Pferdeserum eine unbedeutende entzündliche Reaktion hervor, während bei zuvor sensibilisierten Kaninchen die Schwere des Entzündungsprozesses erheblich zunimmt. Eine zweite Eigentümlichkeit des Entzündungsprozesses besteht in der Geschwindigkeit seiner Entwicklung. Bereits 1 Stunde nach Einführung des Serums in den Muskel beobachten wir beim sensibilisierten Kaninchen einen derart entwickelten alterativ-exsudativen Entzündungszustand, wie er bei normalen Tieren zu dieser Zeit nie vorkommt. Befunde, die die Ergebnisse von *Rössle* und *Gerlach* bestätigen.

Veränderungen feiner, im intermuskulären Gewebe verlaufender Nervenfasern lassen sich bereits 1 Stunde nach Einführung des Serums bei sensibilisierten Tieren nachweisen (spindelförmige Verdickung der Nervenfasern). Gleiches sah *Fröhlich* im Mesenterium des sensibilisierten Frosches und *Gerlach* in einem Fall beim *Arthusschen* Phänomen. *Fröhlich* ist geneigt, dies durch im Nerven auftretendes Ödem zu erklären. Wir konnten uns an dünnen, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten davon überzeugen, daß das Ödem vorwiegend das Perineurium betrifft. In imprägnierten Präparaten (das Perineurium wird bei Imprägnation der Nervenfasern nicht imprägniert), ist jedoch deutlich zu sehen, daß die Nervenfasern selbst der Quellung unterliegt (Markhülle und Achsenzylinder). Daher sind wir der Meinung, daß die zu Beginn der hyperergischen Entzündung vor sich gehende Verdickung der Nervenfasern nicht durch Ödem bedingt ist, sondern tatsächlich durch Quellung der Markhülle und des Achsenzylinders. In einer ganzen Reihe von Arbeiten *Mönckeberg* und *Boethe*, *Poscharissky* u. a. und in den klassischen Handbüchern von *Bielschowsky*, *Boecke*, *Stöhr* u. a. wird als feststehend angegeben, daß der *Wallerischen* Entartung der Nerven gewöhnlich ihre Quellung vorausgeht. Nach der Quellung der Nervenfasern tritt ihr Zerfall in einzelne Fragmente ein, der bereits 3 Stunden von Beginn der hyperergischen Entzündung deutlich zu erkennen ist (Abb. 2). Weiterhin (nach 6 und 24 Stunden) ist zu sehen, wie eine immer größere Menge Nervenfasern der Entartung verfällt, und nach 48 Stunden finden wir an der Stelle der Seruminjektion kaum noch intakte im intermuskulären Gewebe verlaufende Nervenfasern. Dieser rasche Verlauf des Prozesses ist besonders augenfällig, wenn man in Betracht zieht, daß sogar bei Durchschneidung oder Quetschung des Nervens die ersten Spuren von Veränderungen in Form der *Wallerischen* Entartung sich erst nach 24 Stunden zeigen, während in unseren Versuchen zu dieser Zeit bereits die Resorption der zerfallenen Nervenfasermassen stattfindet.

Dieser schnelle Verlauf der Nervenschädigung bei hyperergischer Entzündung spricht sicher dafür, daß die allgemeine Sensibilisierung des Tieres mit Sensibilisierung des Nervensystems verbunden ist; anders wäre es schwer, die wesentliche Beschleunigung der Reaktion von seiten der Nervenfasern bei allergischer Entzündung zu erklären. Freilich ist auch eine andere Deutung dieser Erscheinung möglich, wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß der Prozeß in den Nervenfasern bei allergischer Entzündung ein sekundärer ist, verbunden mit der schweren Entzündung, die sich im Muskelgewebe abspielt. Manche Forscher (wie z. B. *Gerlach*) sind geneigt, eine ganze Reihe nekrotischer Erscheinungen bei lokaler (Gewebs-) Anaphylaxie als sekundäre zu betrachten und anzunehmen, daß sie mit mechanischer Kompression der Blutgefäße durch die quellende Kollagensubstanz in Verbindung stehen (z. B. in der Haut). Wir können auf Grund unseres Materials

den Standpunkt *Gerlachs* nicht teilen¹. Das Muskelgewebe ist nämlich ein Objekt, in dem die kollagenen Fasern äußerst schwach entwickelt sind, so daß von vornherein schwache Veränderungen von seiten desselben (nach *Gerlach*) zu erwarten waren. Die Nekrosebildungen von seiten der Muskelfasern bei hyperergischer Entzündung sind jedoch recht stark ausgesprochen, während Quellung von kollagenen Fasern im Zwischengewebe fehlt. Ebenso können wir die schwere Veränderung des peripheren Nervensystems nicht als sekundär betrachten. Dagegen spricht erstens, daß Entartungen von Nervenfasern auch in solchen Bezirken des Muskelgewebes beobachtet werden, wo der Entzündungsprozeß äußerst schwach ausgesprochen ist oder noch keine Zeit hatte, sich zu entwickeln (wie dies in unseren Versuchen 3 Stunden nach Einführung des Serums der Fall war). Oft konnten wir normale Muskelfasern (bei Fehlen von entzündlichem Exsudat) beobachten, während sich die innervierenden Nervenfasern im Zustande schwerer *Walterscher* Entartung befanden. Außerdem beschränkten sich die Entartungsvorgänge in den Nerven nicht bloß auf den Bezirk der Seruminjektion, d. h. den Ort der Entzündung, sondern gingen auch auf die großen Nervenstämmen über (N. tibialis). Wir wiesen bei der Beschreibung unserer Versuche darauf hin, daß bereits 1 Stunde nach der Einführung des Serums die Hülle des N. tibialis ganz von Leukocyten durchsetzt war, und außerdem Erscheinungen der fibrinoiden Quellung in ihren kleinen Gefäßen beobachtet wurde. Neben dem entzündlichen Prozeß in der Hülle des großen Nerven, der offenbar mit Resorption des eingeführten Serums auf perineuralem Wege zusammenhängt, lag auch die Schädigung der Nervenfasern selbst vor, die zum N. tibialis gehören. An ihnen kam es gewöhnlich später zu Entartungserscheinungen als an den dünnen Nervenfasern, die unmittelbar im intermuskulären Gewebe verlaufen und in erster Linie mit dem eingeführten Serum in Berührung kamen. Offenbar hängt das spätere Auftreten der Affektion an den Nervenfasern selbst in den großen Stämmen mit langsamer erfolgreicher Verbreitung des Serums in der Masse des N. tibialis zusammen.

Welche Bedeutung kommt nun den Veränderungen der peripheren Nervenfasern zu, die das im Zustand allergischer Entzündung befindliche Gewebe innervieren? Zunächst kann die rasch sich einstellende Entartung der Nervenfasern den von *Gerlach* beschriebenen Verlust der Sensibilität von seiten des Gewebes bei hyperergischer Entzündung erklären. Von größerem Interesse ist die Klarstellung der Rolle, die das Nervensystem im Mechanismus der Entwicklung lokaler allergischer Reaktionen spielt. *Ricker* und seine Mitarbeiter vertreten die Ansicht,

¹ In allerletzter Zeit ist eine Arbeit *Mignows* erschienen, in der er ebenfalls der Ansicht *Gerlachs* in dieser Frage nicht beipflichtet.

daß Entzündung als Antwort auf Nervenreiz entsteht; mit anderen Worten, der die Entzündung erzeugende Umstand wirkt ursprünglich auf das Nervensystem ein und die Beteiligung des letzteren führt ihrerseits zur Entwicklung des pathologischen Vorganges in den Geweben. Diese Anschauung *Rickers* stieß auf ernstlichen Widerspruch von seiten einer ganzen Reihe Untersucher (*Lubarsch, Rössle*). Man widerlegte die Ansicht *Rickers* durch Versuche, in denen Entzündung in entnervtem Gewebe hervorgerufen wurde. Die von *Shimura* in dieser Richtung unternommenen Forschungen zeigten, daß das Nervensystem bei der Entzündung nicht die Hauptrolle spielt; das Anfangsstadium des Entzündungsvorganges im entnervten Gewebe wird verlangsamt und ist weniger ausgesprochen; der weitere Verlauf ist ein schwererer. Die Untersuchungen *Shimuras* zeigen zweifellos, daß das Nervensystem einen gewissen Einfluß auf den Verlauf des Entzündungsvorganges ausübt. Besonders klar muß, wie uns scheint, dieser Einfluß bei hyperergischer Entzündung hervortreten; hier ist die Beteiligung des Nervensystems stärker wie bei gewöhnlicher Entzündung. Bei gewöhnlicher (nichtallergischer) Entzündung bleiben nämlich, trotz Anhäufung eitrigem Exsudats und Einschmelzung des Gewebes die Nervenfasern im ergriffenen Herd intakt (*Girgola*). Wenden wir *Shimuras* Ergebnisse auf unsere Versuche an, so können wir uns vorstellen, daß die rasch auftretende Beteiligung des Nervensystems am allergischen Vorgang ein Umstand ist, der den Verlauf dieses Vorganges beschleunigt. Die unserem Standpunkt widersprechenden Versuchsergebnisse *Klinges*, der in gleicher Weise am entnervten und normalen Kaninchenohr hyperergische Entzündung erzeugte, halten wir auf Grund einer Reihe von Erwägungen für nicht überzeugend. Das Kaninchenohr ist ein zu diesen Versuchen wenig geeignetes Objekt, da es schwierig ist, dasselbe seiner Innervation zu berauben¹; auch verläuft die hyperergische Entzündung an ihm ungemein leicht und beschränkt sich auf das Ödem allein (*Arthus, Gerlach*).

Zum Schluß ist noch an einen humoralen Zusammenhang zwischen Nervensystem und verschiedenen Geweben nach der Vorstellung von *Rasenkow* zu denken. Da das Nervensystem schnell vom allergischen Vorgang mitergriffen wird, kann man sich vorstellen, daß die Nervenfasern gewisse Stoffe ins Gewebe ausscheiden, die den Verlauf der allergischen Entzündung in letzterem beschleunigen.

Schlußfolgerungen.

1. Die Einführung von Pferdeserum in den Skelettmuskel des normalen Kaninchens ruft (an der Injektionsstelle) anfangs eine geringe alterativ-

¹ Das Kaninchenohr erhält seine Nerven vom Trigeminus, Facialis, Vagus und Sympathicus.

exsudative Entzündung hervor; später Proliferation von Bindegewebs-elementen.

2. Die Anfangsstufen der normergischen Entzündung der Skelettmuskulation (1—48 Stunden nach Einführung des Serums) sind von keinerlei Veränderungen von seiten der Nervenfasern begleitet. In späteren Perioden (über 48 Stunden nach der Seruminjektion) läßt sich das Ergriffensein einzelner feiner, im Muskelgewebe verlaufender Nervenfasern feststellen, was morphologisch sich in Quellung und Zerfall nach dem Typus der sog. *Wallerischen* Entartung äußert.

3. Die angegebene Veränderung der Nervenfasern ist unmittelbar auf das Gebiet der normergischen Gewebsentzündung lokalisiert (sie betrifft bloß einzelne Nervenästchen) und breitet sich nicht auf die benachbarten Bezirke aus. Die großen Nervenstämme (N. tibialis und N. ischiadicus) bleiben im ganzen Verlauf der normergischen Entzündung intakt.

4. Die Einführung von Pferdeserum in den Muskel des zuvor sensibilisierten Kaninchens ruft (an der Injektionsstelle) die Entwicklung eines schweren entzündlichen Prozesses hervor, anfangs von alterativ-exsudativem Charakter; späterhin Proliferation von Bindegewebs-elementen, begleitet von Granulombildung im intramuskulären Gewebe.

5. Bei hyperergischer Entzündung der Muskeln im Gebiet des Unterschenkels verbreitet sich der Entzündungsprozeß sehr schnell (1 Stunde nach der Seruminjektion) auf das Perineurium des N. tibialis und führt in ihm anfangs zu hochgradiger Leukocyteninfiltration, Ödem und fibrinoider Quellung an den kleinen Gefäßen; weiterhin tritt Proliferation von Bindegewebs-elementen (vorwiegend Histiocyten) mit Granulombildung auf.

6. Bei hyperergischer Entzündung kommt es sehr rasch (bereits 1 Stunde nach der Seruminjektion) zur Beteiligung zahlreicher kleiner und größerer Nervenfasern (und ihrer Endigungen), die in der Masse des Muskelgewebes verlaufen (Quellung und *Wallerische* Entartung der Nervenfasern).

7. Bei hyperergischer Entzündung unterliegen der *Wallerischen* Entartung nicht bloß die Nervenfasern an der Seruminjektionsstelle (und den ihr benachbarten Bezirken), sondern auch die großen Nervenstämme (N. tibialis).

8. Die sich rasch im Gebiet der Seruminjektion einstellende Schädigung der Nervenfasern kann den Verlust der Sensibilität erklären, der gewöhnlich im Gewebe bei hyperergischer Entzündung beobachtet wird (z. B. beim *Arthusschen* Phänomen).

9. Der rasche Verlauf der Nervenschädigung kann einen Umstand darstellen, der die Entstehung und den Verlauf der hyperergischen Entzündung beschleunigt.

Schrifttum.

- Agduhr*: Anat. Anz. **49**, Nr 1 (1916). — *Arthus*: C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 817 (1903). — De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris: Masson & Co. 1921. — *Besredka*: Anaphylaxie und Antianaphylaxie. Gosmedisdat (russ.) **1928**. — *Bielschowsky*: *Lewandowskys* Handbuch der Neurologie, Bd. 1. Allgemeine Neurologie. 1910. — *Boecke*: Erg. Physiol. **19** (1921). — *Büingner*: Beitr. path. Anat. **1891**. — *Fiedler*: Festschrift des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt, 1899. Zit. nach *Schilling*. — *Fröhlich*: Z. Immun.forsch. **20** (1914). — *Gerlach*: Verh. dtsh. path. Ges. **1923**. — *Virchows Arch.* **247**, H. 2 (1923). — *Gürgolaw*: Arch. mikrosk. Anat. **97** (1923). — *Klinge*: Klin. Wschr. **1927**, Nr 48. — Ber. math.-phys. Kl. sächs. Akad. Wiss. Leipzig **83** (1931). — *Virchows Arch.* **286**, H. 2 (1932). — *Klinge* u. *Vaubel*: *Virchows Arch.* **281**, H. 3 (1931). — *Lubarsch*: Verh. dtsh. path. Ges. **1923**. — *Makai*: Dtsch. med. Wschr. **1922**, Nr 8. — *Migunow*: Z. Mikrobiol. (russ.) **9**, H. 4 (1933). — *Mönckeberg* u. *Boethe*: Arch. mikrosk. Anat. **54** (1899). — *Naegeli*: Zbl. Chir. **46**, Nr 22 (1919). — *Poscharissky*: Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Rasenkow*: Vortrag 14. internat. Physiol.-Kongr. Rom 1932. — *Ricker*: Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin: v. G. Ricker 1924. — *Rössle*: Verh. dtsh. path. Ges. **1914**; **1923**. — *Saltykow*: *Virchows Arch.* **182** (1905). — *Schilling*: Verh. dtsh. path. Ges. **1921**. — *Shimura*: *Virchows Arch.* **251** (1924). — *Stroebe*: Beitr. path. Anat. **13** (1893). — *Vaubel*: Beitr. path. Anat. **89** (1932).
-

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
[Vorstand: Prof. Dr. Georg B. Gruber].)

Mikrolithen in Galle und Gallensteinen.

Von

Bernard Ohse.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Januar 1934.)

Es ist das Verdienst *Heinrich Meckels* von Hemsbach, als erster in seiner Mikrogeologie vom Jahre 1856 auf die Bildungen in der menschlichen Galle hingewiesen zu haben, die *Askanazy* später als Mikrolithen bezeichnete. Ich möchte schon gleich an dieser Stelle hervorheben, daß man sich streng an die in dieser Mikrogeologie gegebene Begriffsbestimmung halten muß, wenn man von „Mikrolithen“ spricht; man sollte doch möglichst nicht andersartige, auch in der Galle vorkommende Gebilde hinzurechnen, wie es leider in neuester Zeit geschehen ist.

Meckel spricht ausdrücklich von kugeligen oder mehr citronenförmigen, regelmäßig geschichteten Konkretionen (Abb. 1), die mehr oder weniger weithin vom Mittelpunkt scharfe, strahlige Zeichnung erkennen lassen. Die Schichtung glaubt er mit Sekretionsperioden in Zusammenhang bringen zu können.

Wenige Jahre später finden die Mikrolithen abermals Erwähnung in dem ausgezeichneten Werke über Leberkrankheiten von *Frerichs*. Auffallend sind die in dem hierzu gehörigen Atlas gegebenen Abbildungen der Leucinkrystalle aus der Galle eines Typhuskranken und die kugeligen Krystalle von kalkhaltigem Leucin aus der Milz. Man erkennt in der Tat große Ähnlichkeit dieser Bildungen mit den Mikrolithen, die ja auch aus Kalk und einem Eiweißstoff bestehen sollen.

Dann befaßte sich *Neumann* mit der Erforschung und Deutung dieser winzig kleinen, strukturierten Gebilde; aber erst nachdem *Askanazy*, der sie als „Mikrolithen“ bezeichnete, auf ihre Beziehungen zur Steinbildung hindeutete, gerieten sie mit in den Brennpunkt der Betrachtung, und zwar in Hinsicht der Bildung von Gallensteinen überhaupt.

Besondere Beachtung haben die Mikrolithen in den letzten Jahren dadurch gefunden, daß man sie als ursächlichen Umstand bei der Bildung bestimmter Gallensteine ansah (*Askanazy*, *Lemmel*, *Büttner*), was von anderer Seite bestritten wird (*Schrader*). Will man zu dieser Frage Stellung nehmen, so muß man sich vor allem darüber im klaren sein, daß in den Mikrolithen wirkliche Bildungen vorliegen, die schon intravital in der Galle auftreten und nicht künstliche Bildungen, Kunstprodukte, wie *Newman* in Erwägung zieht, der künstliche Mikrolithen durch den Versuch in 13 von 15 Fällen an der aus dem Körper entnommenen Galle hergestellt haben will, und zwar mit Hilfe eines Tropfens Galle und eines Tropfens 2—5%iger Kalilauge (nach *Aschoff* Natronlauge).

Um die Annahme postmortaler, durch Fixierungsflüssigkeit möglicherweise entstandener Bildungen auszuschließen, habe ich zahlreiche Versuche mit *Leichengallen* und auch *frischer, körperwarmer Schweinegalle* vorgenommen, indem ich sie samt der Gallenblase längere Zeit, sogar bis Monate, den verschiedenen in pathologischen Instituten üblichen Konservierungsflüssigkeiten aussetzte (Alkohol, Formalin, Kaiserling). Wohl änderte sich die Viscosität der Galle, jedoch irgendwelche Bildungen, die auch nur Ähnlichkeit mit Mikrolithen haben könnten, ließen sich in keinem Falle feststellen. Es wurden auch Schnitte von Jahrzehnte alten Gallenblasen aus Schaupräparaten angefertigt, die in den verschiedenartigsten Konservierungsflüssigkeiten gelegen hatten, um eine etwaige Bildung von Kunstprodukten in Buchten der Schleimhaut zu beobachten, jedoch ergebnislos. Die Annahme von postmortalen Ausfällungen wird auch dadurch hinfällig, daß *Askanazy* Mikrolithen in einer frisch resezierten Gallenblase finden konnte. Selbst wenn man die Mikrolithen, wie *Newman* behauptet, künstlich herzustellen vermöchte, so wäre das noch kein Beweis dafür, daß sie nicht etwa *intra vitam* ebenfalls entstehen könnten.

Die Versuche, nach Angabe *Newmans* Mikrolithen herzustellen, sind mir also sowohl mit frischer Schweinegalle wie auch mit Leichengallen in keinem der zahlreichen Versuche gelungen. Freundlicherweise teilte mir Herr Prof. *Askanazy* aus Genf mit, daß in seinem Institut ebenfalls in keinem Falle Mikrolithen auf solche Weise erhalten worden sind. Er hält diese Art der künstlichen Herstellung für unmöglich.

Zahlreiche andere Versuche, die ich anstellte, Mikrolithen sich künstlich bilden zu lassen, wie kolloidale Ausfällung und Kataphoresis, führten zu keinem positiven Ergebnis.

Es ist vorläufig festzustellen, daß die Mikrolithen in der menschlichen Galle bzw. in Gallensteinen vorkommende Gebilde sind, die *intra vitam* entstehen, wenn uns auch die Entstehungsweise noch verborgen ist. Schon allein die Tatsache, daß Mikrolithen in 9,4% aller Erwachsenenektionen auftreten (*Lemmel* und *Büttner*), weist darauf hin, daß es sich nicht um zufällige Kunstprodukte handeln kann, sondern um wirkliche, unter bestimmten Bedingungen auftretende Gebilde.

Über die *Entstehung der Mikrolithen* läßt sich bis heute nichts Sicheres aussagen. Annahmen, daß sie bei bestimmten Krankheiten und im Alter als Altersveränderungen auftreten, haben sehr wenig für sich, da sie oft in den Fällen, wo man sie bestimmt erwarten möchte, durchaus fehlen. Dieses Fehlen der Mikrolithen mit konstitutionellen Faktoren erklären zu wollen, halte ich zumindest für sehr gewagt. Wahrscheinlich handelt es sich um kolloidale Ausfällungen durch Störungen im Chemosismus der Leber, worauf später noch einzugehen ist. Welcher Art diese Störungen sind, ist unbekannt.

Auffallend erscheint der *Formenreichtum der Mikrolithen*; er umfaßt einfachste Kugeln mit einem erkennbaren Mittelpunkt bis kugelige oder ovoide, mehrschalige Gebilde mit unterschiedlichem Bau.

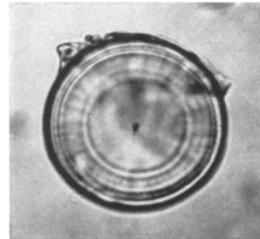


Abb. 1. Großer Gallenmikrolith mit Kernzentrum, konzentrischer Schichtung und radiärer Streifung.
(Vergr. 1 : 500.)

Da ich in alten Gallensteinen, die getrocknet viele Jahrzehnte als Schaupräparate aufgestellt waren, Mikrolithen in schöner Prägung fand, kann ich nicht an sekundäre und Altersveränderungen der Mikrolithen glauben, etwa in dem Sinne, daß aus ihrer Auflösung eine Veranlassung für die Bildung von Gallensteinen hervorginge. In den von mir gefundenen Fällen *mikrolithenreicher Gallensteine* (Abb. 2) handelte es sich fast um reine Mikrolithenkonkremente und nicht um Steinformen, die nur einige wenige Mikrolithen enthielten, auch nicht etwa um Cholesterinsteine, deren Bildung aus ehemaligen Mikrolithen ich ablehne; nie fand ich in „reinen“ Cholesterinsteinen mikrolithenähnliche Bildungen. Wenn Mikrolithen bedeutsam für einen Gallenstein gewesen wären, sei es für die Zusammensetzung oder gar für die Entstehung dieses Steines, müßte man in solchem Fall die Mikrolithen in noch unveränderter Form im Gallensteine nachweisen können;

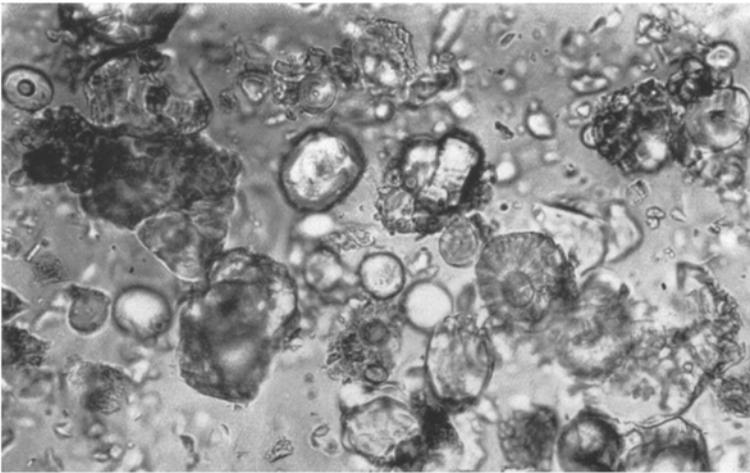


Abb. 2. Wohlerhaltene Mikrolithen aus einem alten Gallenstein-Schaupräparat.

da ist natürlich mit etwaigen nur „sekundären Veränderungen“, in denen man ehemalige Mikrolithenbildungen zu erkennen glaubt, nichts gedient. Nun zeigen also selbst alte Bruchflächen von Sammlungssteinen, wenn es sich um Mikrolithengallensteine handelt, wohlerhaltene Mikrolithen (Abb. 2), obwohl diese unmittelbar der Luft und damit der Austrocknung ausgesetzt waren. Nach *Schrader* sollte das eine Zersetzung hervorrufen. Deshalb habe ich vielfach die von mir untersuchten Gallensteine zerstoßen und die mehligte Masse untersucht; denn die von *Lemmel* betonten sekundären Veränderungen könnten wohl auch durch die Behandlung des Steines bei der Durchsuhung, vielleicht sogar durch das Schneiden des Steines bewirkt sein. Jedenfalls aber sind derlei mutmaßliche Veränderungen nicht auf ehemals unberührte Mikrolithensteine zu beziehen.

Ich habe etwa 30 Fälle von Gallensteinvorkommen auf Mikrolithen untersucht, wobei sowohl die Randstreifen wie das Zentrum der Steine berücksichtigt wurden. So fand ich in 3 Fällen Mikrolithen in den Gallensteinen, und zwar in solchen Mengen, daß ich von „*Mikrolithengallensteinen*“ sprechen möchte. Es fanden sich in jedem dieser Steine alle Formen von Mikrolithen nebeneinander, wie sie im Schrifttum beschrieben worden sind. Bemerkenswert ist es, daß diese Mikrolithen sich sowohl in den Randpartien in unveränderter Gestalt vorfinden als auch im Zentrum der Makrolithen. Im Gegensatz zu den Angaben von *Lemmel*

und *Büttner*, nach denen im Innern des Gallensteines sich aufgelöste Mikrolithen vorfinden sollen, enthielten die Zentren dieser 3 von verschiedenen Trägern stammenden Gallensteine vollkommen erhaltene Mikrolithen mannigfaltiger Gestalt. Hieraus und aus der Tatsache, daß die Substanz dieser Steine zum großen Teil aus Mikrolithen bestand, möchte ich nicht zu behaupten wagen, daß diese Steine unbedingt und allein nur durch Zusammenlagerung und Anlagerung neuer Mikrolithen wuchsen; besteht doch noch die Möglichkeit, daß es zufällige Einlagerungen bereits in der Galle vorhandener Mikrolithen gewesen sein könnten. Immerhin wäre die Möglichkeit der primären Gallensteinbildung durch Mikrolithen denkbar, die dann also eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Genese bestimmter Gallensteine, d. h. der sog. Mikrolithengallensteine, haben würden.

Die Ansicht, daß sie als ursächlicher Umstand für das große Heer der Cholesterinpigmentkalksteine in Frage kämen, möchte ich vorläufig ablehnen, da ich sie, wie gesagt, in keinem einzigen dieser Fälle beobachten konnte.

Unter meinem Untersuchungsgut befindet sich ein seltenes Vorkommen, das den Anlaß zu dieser Arbeit gab. Ein 1905 im hiesigen pathologischen Institut obduzierter Alveolarechinococcus der Leber (*Schmieta*) hat im histologischen Bild von Schnitten durch den Gallenblasenhals — abgesehen von Veränderungen, welche dem Echinococcus zu danken waren — kleine, kugelige Gebilde (Abb. 3) ergeben, die als kleinste Gallensteinchen wegen einer gewissen Ähnlichkeit mit Gallenkongrementen angesprochen werden könnten.

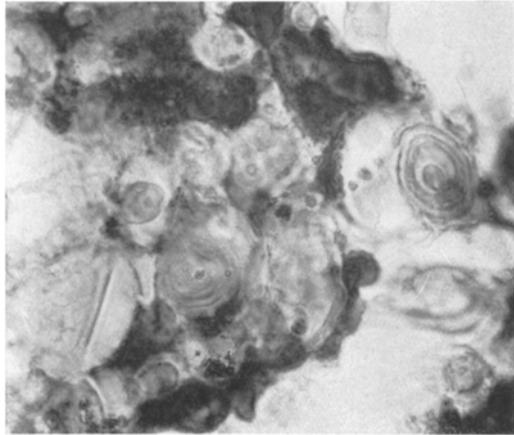


Abb. 3. Mikrolithen im Gallenschlamm bei Alveolarechinococcus der Leber. Schnitt durch den Gallenblasenhals.

Wenn wir uns heute eine Abbildung solch winziger Gebilde betrachten und sie mit anderen Mikrolithenbildern vergleichen, so sehen wir, daß es sich in der Tat um dieselbe Erscheinung handelt. Besonders in Abb. 4 ist deutlich eine Kernbildung zu sehen, ebenso wie die radiäre Streifung am Rande. Bemerkenswert ist, daß im gefärbten Präparate auch die Mikrolithen — wenigstens zum Teil — eine Blaufärbung angenommen haben (Abb. 4). Auffällig könnte an diesen Gebilden sein, daß sie keine Doppelbrechung zeigen, was aber schon deshalb nicht gegen die Annahme von wirklichen Mikrolithenbildungen spricht, weil die mikrotechnische Behandlung der Schnitte (Alkohol, Äther!!) sehr wohl Veränderungen in ihrem Gehalt an doppelbrechenden Stoffen hervorrufen könnte. Übereinstimmend mit den Angaben von *Lemmel*, nach denen sehr oft bei Leberschädigungen Mikrolithen vorlägen, handelte es sich hier um einen schweren leberzerstörenden Vorgang. Übrigens bestand im Fall jenes alveolären Leberechinococcus auch eine makrolithische Gallensteinbildung. Welcher Art diese gewesen, ist leider nicht zu ersehen,

da die Gallensteine vom Sekanten nicht aufbewahrt wurden. Angeblich soll es sich um Pigmentkalksteine gehandelt haben.

Einen nahezu reinen Mikrolithengallenstein einer Steinart, die wohl doch als selten zu bezeichnen ist, fand ich jüngst in unserem Sektionsgut.

Es handelte sich um eine 55jährige Frau. Die Leber war durchsetzt von zahlreichen Metastasen eines unreifen, polymorphzelligen Adenocarcinoms. Im Ductus cysticus fand sich ein Gallenstein, der die Gallenblase vollständig abschloß. Er bestand aus graugrünen, krystallinischen Massen, war geschichtet und von der Größe einer Haselnuß. Bei der Untersuchung wurden keine Schnitte angefertigt, überhaupt wurde alles vermieden, wie chemische Mittel, um die geringste Schädigung des Steines zu verhüten. Feinste Partikelchen habe ich mit einer Nadel zur mikroskopischen Untersuchung sowohl aus dem Zentrum des Steines wie auch aus den Randpartien gewonnen. Es zeigte sich, daß der ganze Gallenstein fast nur aus Mikrolithen bestand, die in allen möglichen Formen nebeneinander und miteinander verbacken und verklebt vorlagen. Bei zwei weiteren Fällen von Gallensteinen und gleichzeitigen Leberveränderungen handelte es sich ebenfalls um fast reine Mikrolithengallensteine.

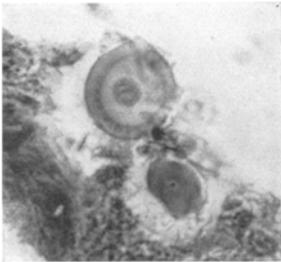


Abb. 4. Mikrolithen im gefärbten Präparat.

Es erscheint mir wichtig genug, noch einmal eine genaue *Begriffsfassung der Mikrolithen* aufzuführen, zumal in jüngster Zeit auch Bildungen in der Galle so bezeichnet wurden, die mit den Gebilden, die man ursprünglich Mikrolithen nannte, nichts gemein haben.

Ich denke da vor allem an die von *Schrader* zu den „Mikrolithen“ gerechneten Gebilde, die er als Mikrolithen 1—3 bezeichnet hat und die von *Westphal* experimentell erzeugten Pigmentschollen oder größeren Pigmentmassen, welche *Schrader* ebenfalls zu den Mikrolithen gerechnet hat. Ich glaube, daß man sich — im Gegensatz zu *Schrader* — streng an die bisher übliche Begriffsbestimmung halten muß; man darf nicht andere Gebilde mit diesem Namen belegen, da man so nur Verwirrung schafft, die nicht im Sinne der Erforschung der Gallensteingnese liegt.

Mikrolithen des Gallensystems sind etwa 10—200 μ große, kugelige oder ovoide Gebilde, die im Zentrum einen Kern besitzen und konzentrische und radiäre Streifung erkennen lassen. Sie können in den einzelnen Schichten grün oder gelb gefärbt sein und zeigen meistens Doppelbrechung. Wahrscheinlich haben sie auch die Tendenz, sich zu mehreren zusammenzulegen und zu verbacken (Abb. 5), wobei jeder einzelne Mikrolith seine Gestalt beibehält, wie man nach Loslösen aus dem Verbands deutlich sehen kann (Abb. 2). Man nimmt an, daß sie aus Eiweiß, Kalk und Pigment, vielleicht auch aus Cholesterin bestehen. Sie kommen sowohl in der Galle als auch in Gallensteinen vor und bilden den Hauptbestandteil der Mikrolithengallensteine.

Durch viele Beobachtungen von Steinvorkommen im menschlichen Körper, mag es sich da um organische wie um anorganische Bildungen handeln, hat man den Begriff der *steinbildenden Bereitschaft* aufgestellt.

Sowohl in Nieren, Blase, Prostata, als in den Gallenwegen und Speicheldrüsen werden Konkremente angetroffen. Eine Bestätigung des Zusammenhanges und der Einheitlichkeit des Steinleidens scheint neuerdings durch das Experiment erbracht zu sein, indem durch eine Avitaminose, Mangel des Vitamins A, Steine künstlich im Tierkörper gebildet werden konnten.

Es ist natürlich, daß Konkremente in ihrem morphologischen Aufbau sehr weitgehend abhängig von ihrer chemischen Umgebung sind, in der sie liegen oder aus der sie entstanden sind. Es scheint daher für die prinzipielle Beurteilung der Mikrolithen nicht so wesentlich zu sein, allzu großes Gewicht auf das einzelne Strukturbild zu legen, sondern a priori geradezu auf außerordentlichen Formenreichtum gefaßt zu sein.

Das System Leber-Gallenblase, mit dem ich mich bei der Frage der Mikrolithen auseinanderzusetzen habe, ist charakterisiert durch mannigfaltige ionogene Gebilde, die in Leber und Galle auftreten. Neben den bekannten organischen Stoffen werden in der Leber Schwermetallsalze, z. B. Eisen, Kupfer und Mangan ausgeschieden bzw. längere Zeit gestapelt (Nahrungseisen [M. B. Schmidt]).

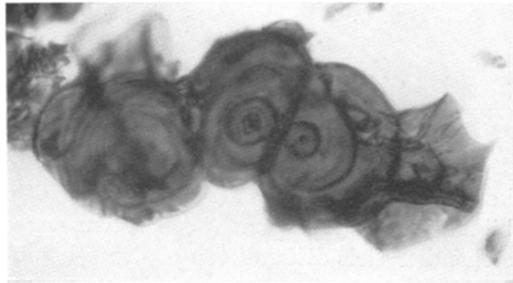


Abb. 5. Verbackene Mikrolithen.

Die Gallenblase stellt bekanntlich einen Sammelbehälter dar, der das Sekret der Leber aufnimmt, eindickt und durch pathologische Veränderungen (Entzündung, Gallensteingene nach *Naunyn*) weitgehend zu beeinflussen vermag.

Die Galle stellt einmal in ihrem Gehalt an Gallensäuren, die das p_H dieser Flüssigkeit regulieren, und dem Gallenfarbstoff, andererseits den Schlacken, die sich aus Stoffwechselprodukten und Schwermetallen zusammensetzen, neben Elektrolyten (Salzen), Mucin und Eiweiß ein Gemisch von chemischen Stoffen dar, die in mannigfachster Weise aufeinander zu wirken vermögen.

Hinsichtlich des Entstehungsortes der Mikrolithen stimme ich *Askanaazy* zu, wengleich ich mich der entzündlichen Genese als einziger Möglichkeit nicht anzuschließen vermag; auch beweist der Fund von Mikrolithen in verschlossenen Gallenblasen nicht etwa ihre ausschließlich intravesicale Entstehung.

Entscheidend für die Entstehung der Mikrolithen dürfte eine Konzentrationsänderung im Elektrolytgehalt der Leberzellen sein, wobei durch lokale Konzentrationsstörungen der Elektrolyte (Avitaminose A?)

eine Ausfällung bzw. irreversible Denaturierung von Zelleiweiß stattfindet (ähnlich dem Aussalzen von Eiweiß). Gleichzeitig mit dem ausgefallenen Eiweiß treten als Ausdruck der Störung Übersättigungserscheinungen im Elektrolytgehalt ein, und entsprechend dem Löslichkeitsprodukt der Salze Ausrystallisierungen. Beide Systeme, sowohl Eiweiß wie auskristallisierte Elektrolyte, werden von den Leberzellen in die Gallengänge ausgeschieden. Hier bilden vor allem wohl Eisen-

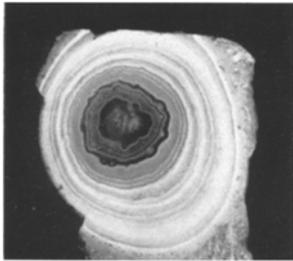


Abb. 6. Achat.

und Calciumsalzkrystalle Kondensationskerne für Konkreme. Eingelagert in das denaturierte Eiweiß diffundieren von dem Kristallzentrum aus gelöste Schwermetallionen, etwa Kupfer, Mangan, Eisen — Eisen konnte ich in den Mikrolithen nachweisen (Rhodanprobe) —, um sich mit dem umliegenden Eiweiß zu verbinden, in die Umgebung. Die Wasserstoff-, Natrium- und Kaliumionen werden verdrängt und rücken, hydratisiert die Gelbildung befördernd, in die Peripherie des nunmehr durch allmähliche Diffusion

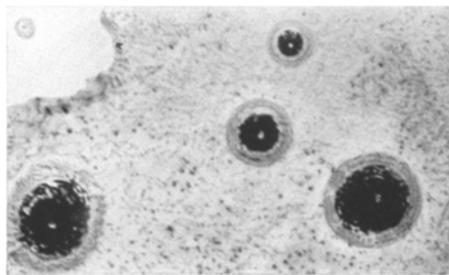


Abb. 7. Modellversuch einer Mikrolithenbildung. Liesegangsche Ringbildung in Galle.

Achat durch Diffusion von Eisen und anderen Salzen in das Öl der Kieselsäure (Abb. 6).

Ein Modellversuch (Abb. 7) an Galle, ausgebreitet auf einer Glasplatte, vermischt mit Kaliumbichromat und Körnchen von Silbernitratkrystallen als Kondensationskerne, zeigt konzentrische Ringbildungen, ähnlich der konzentrischen Schichtung bei Mikrolithen (Abb. 1).

Grundsätzlich nicht verschieden von der Art der Entstehung der Mikrolithen in der Leber ist auch die Bildung der Mikrolithen in den

konzentrisch sich verhärtende Gebildes. In die entstehenden Spaltbildungen und Fugen (Wabenstruktur, radiäre Streifung) des entstehenden Gels diffundieren Gallenfarbstoffe, evtl. auch Cholesterin und bilden so die Mikrolithen, so daß es verständlich ist, daß die entstehenden Gebilde wohl immer heterogener Natur sind, und daß die Größenordnungen in den weitesten Grenzen schwanken, von kolloidaler Größe bis zu den mikroskopisch etwa 200 μ großen Mikrolithen.

Es ist somit der Bildungsvorgang der Mikrolithen auf ein allgemeines Bildungsprinzip der sphärolithischen Gebilde zurückgeführt. Nach *Zsigmondy*¹ entsteht der

¹ *Zsigmondy*: Kolloidchemie 1922. S. 237.

verschiedenen anderen Organsystemen, der Niere, der Prostata und des Pankreas.

Ehe ich im folgenden auf die Unterschiede hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung der einzelnen Mikrolithenarten eingehe, möchte ich nochmals das Gemeinsame der Genese der Mikrolithen darstellen.

Als Wesentlichstes halte ich eine lokale, im Drüsenparenchym auftretende Konzentrationsstörung im normalen Elektrolytgehalt, wodurch sowohl Übersättigungserscheinungen als auch Denaturierung von Parenchymeisweiß auftreten. Daß in einigen Fällen außer Eiweiß auch noch andere Kolloide eine Rolle spielen können, sehen wir bei den Gallensteinen und Sialolithen (*Lowe*, Silicium 68,5%, Aluminium 18,0%,

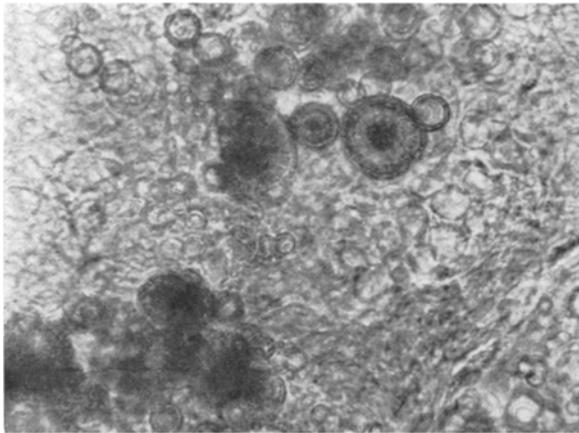


Abb. 8. Mikrolithen im Harnsäureinfarkt des Neugeborenen.

Spuren von Eisenoxyd). Nach *Gonnermann* kommen Kieselsäure (SiO_2) bis 33,3%, Aluminiumoxyd (Al_2O_3) bis 90,0% und Eisen bis 4,0% in der Asche von Gallensteinen vor. Weniger wichtig, aber doch den Charakter der verschiedenartigen Mikrolithen bestimmend, kommen dann die Stoffe in Betracht, die in den Waben und Spalten wohl meist in auskristallisierter Form (nach *Ranganathan*: Feststellung von *Lauempunkten* in sämtlichen Steinen) der noch unfertigen Mikrolithen ein- und abgelagert werden.

Was die Ausscheidung der Schwermetalle anbetrifft, so finden wir sie gerade in den Organen, wo auch die Mikrolithen anzutreffen sind, also in der Leber, in der Niere und in anderen Drüsen des Körpers.

Wenn die Mikrolithen, wie in seltenen Fällen beobachtet, in der *Niere* auftreten¹, so können sie zu Blutungen und Koliken führen.

Leider wird auch im Schrifttum für die kleinsten Harnsteine die Bezeichnung *Mikrolith*, wie sie ja *Askanazy* nur für ganz besonders strukturierte Gebilde, wie

¹ *Lichtenstern*: Wien. med. Wschr. 1926.

wir gesehen haben, eingeführt hat, öfters für Steine gebraucht, die sich von den größeren Konkrementen lediglich durch ihre Größe unterscheiden. Es ist aber auch hier wichtig, die Nephromikrolithen, die weniger wegen ihrer Kleinheit als durch ihren Bau (Kernzentrum, konzentrische Schichtung und radiäre Streifung) und ihren Entstehungsmechanismus als Mikrolithen benannt sind, streng von den anderen kleinen Harnkonkretionen zu unterscheiden. Ein weiteres, mehr bekanntes, Beispiel für echte Nephromikrolithiasis stellen die Mikrolithen des Harnsäureinfarktes dar, deren Genese ganz dieselbe wie die der Lebermikrolithen ist. Auch hier konnte ich reichliche Mengen von Eisen nachweisen.

Bekanntlich stellen die sog. „Harnsäureinfarkte“ der Neugeborenen und Säuglinge ein Konglomerat von Harnsäuremikrolithen dar, die entsprechend dem p_{H} des Harns in der Hauptsache aus harnsaurem Ammoniak in einem Gerüst von Eiweiß bestehen. Die Urate spielen nicht die Hauptrolle bei der Bildung dieser Mikrolithen, sondern krystallisieren entsprechend der Adsorption der Schutzkolloide in dem Eiweißgerüst aus und füllen die wabigen Strukturen des Gerüsts aus. Als Kolloid, das nötig zum Aufbau ist, dient hier wiederum das Eiweiß, das *Lubarsch* fast in allen Fällen von bestehenden Harnsäureinfarkten in den Rindenkanälchen fand. Unterstützend für Zusammenhänge der Schwermetallausscheidung mit der Mikrolithenbildung scheint mir auch die Beobachtung von *Firket* zu sein, nach der eine Ausscheidung von Eisen bei Katzenembryonen erst nach Differenzierung der Glomerulusepithelien eintritt. Der Zeitpunkt dieser Differenzierung fällt mit dem der Bildung von Harnsäureinfarkten im großen und ganzen zusammen.

Daß auch in späterem Alter Mikrolithenbildung im Bereich der Niere zu finden ist, das lehrt eine Mitteilung von *Waxelbaum*, deren Abbildungen Eigentümlichkeiten darbieten, welche unbedingt an Einzelmikrolithen und an Zusammensinterung von Mikrolithen zu Steinbildungen erinnern. *Waxelbaum* hat diese Bildungen vom Gesichtspunkt der sog. Eiweißsteine aus besprochen. Meines Erachtens handelt es sich hier um typische Mikrolithensteinbildung. Möglicherweise waren in jenem Fall quantitative Unterschiede der Zusammensetzung und des Grades der Einlagerungen in das Mikrolithengerüst im Spiel.

Nach Abschluß meiner Arbeit erschien in *Zieglers* Beiträgen die Arbeit von *Lemmel* und *Büttner* über Entstehung gallensteinartiger Gebilde aus Mikrolithen. Im Gegensatz zu der Ansicht, daß die Mikrolithenkonkretionen als Vorstufen von bestimmten Gallensteinen eine Rolle spielen, halte ich, wie gesagt, die Mikrolithenkonkretionen für eine eigene Art von Gallensteinen, den Mikrolithengallensteinen, wie ich schon eingangs erwähnte. Sie stellen sowohl hinsichtlich der Entstehung als auch der Zusammensetzung eine bestimmte Art der Makrolithen dar, die auch klinisch in Erscheinung treten können, wie der angegebene Fall zeigt, bei dem ein haselnußgroßer Mikrolithengallenstein zum vollständigen Verschuß des Ductus cysticus führte. — Als Sonderfall der Mikrolithengallensteine sah ich in einem Falle einen erbsgroßen Mikrolithengallenstein, der von einem konzentrischen Kalkmantel umgeben war.

Zusammenfassung.

1. Nur die mit konzentrischer Schichtung, zentralem Kern und radiärer Streifung in der Galle oder in Gallensteinen auftretenden doppelbrechenden, kugeligen Gebilde sind als „Mikrolithen“ zu bezeichnen.

2. Mikrolithen sind keine Kunstprodukte und können auch nicht künstlich erzeugt werden, sondern sind intra vitam entstandene, in der Galle und in Gallensteinen (Mikrolithengallensteine) auftretende Gebilde.

3. Mikrolithen finden sich durchaus nicht in allen Gallensteinen vor, kommen also nicht, falls sie in der Genese der Mikrolithengallensteine eine Rolle spielen, für die Entstehung der großen Masse der Gallensteine in Frage.

4. Die Frage, ob die Mikrolithen in den Mikrolithengallensteinen nur als Bausteine aufzufassen sind oder ob sie den Anlaß für die Entstehung der Mikrolithengallensteine geben, läßt sich zur Zeit nicht mit Sicherheit entscheiden. Nur solche Gallensteine sind als wirkliche Mikrolithensteine zu bezeichnen, bei denen vollständig erhaltene Mikrolithen zu finden sind. Sekundäre Veränderungen, die auf früher vorhandene Mikrolithen schließen lassen könnten, habe ich nicht gesehen.

5. Die im Gallenschlamm eines 1905 im Göttinger pathologischen Institut obduzierten Alveolarechinococcus sich vorfindenden Gebilde mit zentralem Kern, konzentrischer Schichtung und radiärer Streifung erwiesen sich als Mikrolithen.

6. Die Mikrolithen entstehen nur in der Leber, und zwar in den Gallencapillaren und Gallengängen, wobei eine entzündliche Genese wenig wahrscheinlich ist.

7. Die Entstehung der Mikrolithen ist dieselbe wie bei dem Achat, hier Diffusion von Ionen (Eisen usw.) in das Gel des Siliciums, dort des Eiweißes.

8. Die Genese der Mikrolithen des Harnsäureinfarktes ist im wesentlichen gleich zu achten derjenigen der Leber- bzw. Gallenmikrolithen.

Schrifttum.

Aschoff: Beih. Med. Klin. 1931, H. 3. — *Askanazy*: Rev. méd. Suisse rom. 1915, 602. — Verh. dtsh. path. Ges. Wien 1929. — *Frerichs, Fr. Th.*: Klinik der Leberkrankheiten, Bd. 2, S. 485. 1861. — *Lemmel*: Verh. Ges. inn. Med. 1931/1932. *Lemmel* u. *Büttner*: Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 206 (1932). — Beitr. path. Anat. 91, 19 (1933). — Dtsch. Arch. klin. Med. 174, 641 (1933). — *Virchows Arch.* 288, 682 (1933). — *Meckel, Heinrich*: Mikrogeologie 1856. S. 62. — *Neumann, E.*: Arch. mikrosk. Anat. 2, 510 (1866). — *Newman*: Beitr. path. Anat. 86, 187 (1931). — *Schmieta*: *Virchows Arch.* 285, 650 (1932). — *Schrader*: Beitr. path. Anat. 90, 304 (1933). — *Waxelbaum*: Beitr. path. Anat. 86, 633 (1931).

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus St. Georg, Hamburg
[ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Hegler].)

Beitrag zur pathologischen Anatomie der Weilschen Erkrankung.

Von

Dr. Ernst Dräger.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Februar 1934.)

Über 6 Fälle von *Weilscher Erkrankung*, die im Krankenhaus St. Georg in Hamburg beobachtet werden konnten, liegen anatomisch-pathologische Untersuchungsergebnisse vor, die ein Interesse verdienen. Insbesondere sind zwei der zur Obduktion gelangten Fälle bemerkenswert, da sie durch eine akute Endokarditis kompliziert waren. In der bisher erschienenen Literatur über *Weilsche Erkrankung* sind meines Wissens keine derartigen Erkrankungen des Endokards bekannt, wie wir sie zeigen möchten.

Da die pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse der bisher veröffentlichten Fälle von *Weilscher Erkrankung* zum Teil, wenn auch nicht sehr stark voneinander abweichende Befunde bieten, sei es erlaubt, zusammenfassend über das pathologisch-anatomische Bild der einzelnen in Betracht kommenden Organe unserer *Weil*-Fälle zu berichten, mit besonderer Berücksichtigung der obenerwähnten Endokarditis. Bei unseren Fällen, die aus den Jahren 1932 und 33 stammen, wurde die Diagnose der *Weilschen Erkrankung* bakteriologisch und serologisch, zum Teil post mortem sichergestellt. In einem unserer letzten Fälle (August 1933) war die Diagnose ante mortem serologisch und bakteriologisch nicht zu erheben. Der Patient starb etwa am 16. Krankheitstag. Erst 4 Wochen nach dem Tode des Patienten konnten wir aus dem Herzblut des mit dem Blut des Patienten (intraperitoneal) geimpften, aber merkwürdigerweise nicht erkrankten Meerschweinchens *Weil*-Spirochäten züchten. Außerdem ergab die histologische Untersuchung der Organe des Patienten auf Spirochäten einen positiven Befund.

Den allgemeinen makroskopischen Befunden, welche die äußere Besichtigung der Leichen und ihrer Körperhöhlen ergibt, ist nichts hinzuzufügen. Ein hochgradiger, allgemeiner Ikterus, von auffallender orangegelber Farbe, sowie mehr oder weniger starke Haut- und Schleimhautblutungen sind bei allen Fällen vorhanden. Die Muskulatur ist in einem Falle auffallend trocken, bietet aber im übrigen keine Besonderheiten. Die einzelnen Organe liefern, soweit sie für die Erkrankung speziell in Frage kommen, folgenden Befund:

Die *Leber* ist in 5 Fällen etwas vergrößert, in einem Falle normal groß. Ihre Ränder sind zum Teil leicht abgestumpft, die Leberkapsel

ist glatt und gespannt, die Konstanz der Leber ist etwas über mittelfest. Die ikterische Verfärbung des Organes ist auffallend gering. Auf dem Schnitt ist die Läppchenzeichnung teilweise überhaupt nicht erkennbar, teilweise ist sie nur angedeutet. Einmal ist die Läppchenzeichnung gut zu sehen. Die Schnittfläche erscheint in 5 Fällen leicht getrübt und glasig. Die histologische Untersuchung ergibt wechselnde Befunde: Die Dissoziation der Leberzellen ist in allen Fällen vorhanden, jedoch in 2 Fällen so ausgeprägt, daß die normale Leberstruktur überhaupt nicht mehr erkennbar ist. In diesen Fällen sind die einzelnen Leberzellen so sehr auseinandergerückt, daß nicht einmal die Leberbälkchen hervortreten, sondern ein mosaikähnliches Bild von polyedrischen Zellen vorhanden ist. Dabei haben die einzelnen Zellen wechselnde Größe, ihre Kerne sind von wechselndem Chromatingehalt, teilweise sehr groß und blaß gefärbt. Einzelne Leberzellnekrosen wurden in 2 Fällen gefunden. Auffallend viele mehrkernige Leberzellen — es wurden Zellen mit 3 und sogar 4 Zellen angetroffen — finden sich besonders in Fällen mit starker Zelldissoziation. Diese Mehrkernigkeit der Leberzellen scheint das normale Maß zu übertreffen. Gleichfalls fallen gehäufte sowohl indirekte, wie direkte Kernteilungen auf. In 4 Fällen spielen Infiltrate in den *Glissonschen* Dreiecken und, was ungewöhnlich ist, vereinzelt auch um die Lebervenen gruppiert, eine unbedeutende Rolle. Diese Infiltrate bestehen vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen, und ganz selten eosinophilen Zellen. Größere Infiltrate mit zahlreichen oxydasepositiven Granulocyten werden in 2 Fällen angetroffen. Die Infiltrate gruppieren sich meistens um die *Venae interlobulares*. In einigen solchen Herden sind einmal Riesenzellen mit mehreren zentralgelegenen Kernen vorhanden, von denen nicht gesagt werden kann, ob es sich um mehrkernige Leberzellen oder mehrkernige Gallengangsepithelien handelt. Kleinere Blutungsherde sind nur einmal gefunden worden. Die Leberzellen sind in allen Fällen wechselnd stark feinstaubig getrübt. Die Fettfärbung ergibt in 5 Fällen eine nur geringe Beteiligung der fettigen Degeneration an der Trübung. In einem Falle ist die Verfettung der Leber stärker vorhanden. In 2 Fällen werden vereinzelte, in einem Falle zahlreiche Gallethromben in den Capillaren beobachtet. Gallepigment ist in 3 Fällen in größerer Menge in den Leberzellen festgestellt. Veränderungen an den Gallencapillaren fehlen, soweit sie uns bei nicht spezifischen Färbemethoden auffallen könnten. Auch nach der Färbemethode *Eppingers* konnten wir in einem Falle sichere Veränderungen an den Gallencapillaren nicht nachweisen. In 2 Fällen werden starke Eisenablagerungen in den Sternzellen und Leberzellen gesehen. Einmal sahen wir herdförmige Eisenablagerungen nur in den Leberzellen in Form eines feinen Staubes. In einem Falle ist die Häm siderosis stärker als in der Milz. Der Blutgehalt der Leber bei den verschiedenen Fällen ist wechselnd. An den Gefäßen wird in 4 Fällen kein

krankhafter Befund erhoben, nur in der oben bereits erwähnten Leber mit zahlreicheren Infiltraten war eine zellige Durchsetzung der Venenwände bemerkenswert ohne Zerstörung der elastischen Fasern. Der Nachweis der Spirochäten in der Leber ist sehr schwer. Einwandfreie Spirochäten sahen wir in keinem Falle. Interessant ist noch die Feststellung, daß Glykogen (leider nur einmal untersucht) vollständig fehlte. Interstitielle Bindegewebsvermehrung sahen wir niemals.

Die anatomischen Veränderungen der Leber bei *Weilscher* Erkrankung werden von den einzelnen Autoren gleichfalls wechselnd angegeben. Neben schwersten degenerativen Veränderungen mit Zellnekrosen — *Pick* vergleicht den Befund zweier Fälle von *Weil*-Leber mit dem Bild der akuten gelben Leberatrophie — berichten andere Autoren über nur geringfügige Veränderungen der Leber. Bilder, die der akuten gelben Leberatrophie entsprechen könnten, sahen wir nicht. *Kaneko* hat in seiner umfassenden Arbeit sehr ausführlich das pathologisch-anatomische Bild der Organe bei *Weilscher* Krankheit beschrieben. Er erwähnt unter anderem bei seinen Leberbefunden Veränderungen an den Gallencapillaren, wie starke Erweiterung, Schlingelung, Füllung der Capillaren mit Galle und Pigmentablagerung um die Capillaren. Abgesehen von einzelnen Gallenthromben und nicht sehr ausgedehnter Gallenpigmentablagerung finden wir in unseren Fällen nicht diese hochgradigen Veränderungen, was vielleicht zeitlich durch die Kürze der Krankheitsdauer zu erklären ist.

Es ist nicht anzunehmen — wie auch *Kaneko* schon betont —, daß der doch schon sehr frühzeitig auftretende Ikterus durch diese Gallenstauung allein zu erklären ist. Man darf wohl eher glauben, daß er im wesentlichen hepatogen ist, hervorgerufen durch eine Mehrproduktion von Galle infolge toxischer Reize, vielleicht zum kleineren Teil auch hämatogen, wie die Hämosiderosis der Leber und Milz in 2 Fällen uns zeigt. Natürlich ist die Möglichkeit einer Gallenstauung, besonders in späteren Stadien der Erkrankung durch ein auftretendes Ödem und folgende Drosselung der Gallencapillaren mit Durchtritt der Galle gegeben. Inwieweit eine Veränderung der Galle selbst (Eindickung) eine Rolle spielt, mag dahingestellt sein.

Im großen und ganzen bietet die Leber unserer Fälle das Bild eines toxisch mehr oder weniger stark geschädigten Organes. Die direkte Einwirkung von Spirochäten ist wohl nicht anzunehmen, sondern schädigend wirken die Spirochärentoxine, wobei es dahingestellt sein mag, ob das bei der Bakteriolyse entstehende Gift die größere Wirkung ausübt.

Die Gallenwege zeigen in keinem Falle einen krankhaften Befund.

Das zweite sehr wichtige Organ sind die *Nieren*. Im wesentlichen stimmen unsere Befunde mit den bei der *Weilschen* Krankheit bekannten Befunden überein. Die Nieren unserer Weilfälle bieten folgendes anatomisches Bild. In allen 6 Fällen sind die Nieren vergrößert, die Nierenkapsel ist gespannt. In 2 Fällen werden zahlreichere kleine Blutungsherde an der sonst glatten und herdfreien Oberfläche gefunden. Die Nieren haben nicht das olivgrüne Aussehen, wie wir es beim Stauungsikterus sehen, sondern eine eigenartige, trübe, gelbbraune Farbe zeichnet

die Nieren aus. Die Konsistenz ist über mittelfest. Die glasig aussehende und feuchte Schnittfläche zeigt in 4 Fällen eine deutliche Verwaschenheit der Mark-Rindengrenze, wobei die Rinde geschwollen erscheint. Es fehlen auf dem Schnitt makroskopisch erkennbare Blutungen oder andere Herde in 3 Fällen. 2mal werden makroskopisch auf dem Schnitt größere Blutungsherde gesehen. In einem anderen Falle sind auf dem Schnitt in der Marksubstanz streifige, zum Nierenbecken radiär verlaufende, graugelbe, scharf abgrenzbare, reiskorngroße Herde auffallend, von denen makroskopisch schwer zu entscheiden war, ob es sich um Nekrosen oder Infiltrate handelte. Die Nierenbeckenschleimhaut weist kleinere, in 3 Fällen größere Blutungsherde auf. Sie ist im übrigen frei von Entzündungserscheinungen.

Histologisch bieten die Nieren folgendes Bild: In 4 Fällen sind ausgedehnte, in 2 Fällen geringere herdförmige, interstitielle Infiltrate vorhanden, vorwiegend aus Lymphocyten, Plasmazellen und ganz vereinzelt eosinophilen Zellen bestehend. Oxydasepositive Granulocyten sind in 2 Fällen erkennbar; das eine Mal liegen sie vereinzelt in den Infiltraten, das andere Mal sind sie in erheblicher Anzahl in den oben schon makroskopisch erkennbar beschriebenen Infiltraten des Markes vorhanden. Die Infiltrate liegen unabhängig von den Gefäßen im Interstitium verstreut. In 2 Fällen sehen wir zahlreiche größere Blutungsherde, die schon makroskopisch sichtbar waren; in 2 anderen Fällen kleinere Blutungsherde und dazu in einem Falle eine herdförmige Hämosiderinablagerung um ein Gefäß herum. Die Glomeruli sind im wesentlichen unversehrt. Die Capillarschlingen erscheinen in einigen Fällen ödematös. Vereinzelt sind die Epithelien der *Bowmannschen* Kapsel geschwollen, außerdem fallen die zum Teil weiten Kapselräume auf (bei nicht geschrumpften Glomeruli). In den Kapselräumen findet sich manchmal geronnenes Exsudat. In allen 6 Fällen ist eine Trübung und Schwellung der Nierenepithelien in wechselnder Intensität und Ausdehnung vorhanden, wobei regelmäßig degenerative Zellschädigungen bis zur Zellnekrose gesehen werden. Wie die zum großen Teil negativ ausfallende Fettfärbung ergibt, entspricht die Trübung vorwiegend einer albuminoiden Degeneration. In allen Fällen sind zum Teil gallig tingierte Zylinder, seltener in den Tubuli contorti, häufiger in den Sammelröhren vorhanden. Die Nierengefäße bieten, abgesehen von einer geringfügigen Intimaverfettung kleiner Gefäße in einem Falle nichts Besonderes. In allen Fällen werden Spirochäten in den Nieren, und zwar im Interstitium und in den Epithelien der Harnkanälchen gefunden.

Der anatomisch-pathologische Befund der Nieren in unseren Fällen ist also eine Kombination von ikterischer Nekrose mit einer interstitiellen Entzündung.

Wie aus der Literatur ersichtlich ist, sind gleichartige Veränderungen der Niere, wie sie oben erwähnt sind, bei der *Weilschen* Erkrankung konstant vorhanden.

Nur Blutungen, wie wir sie häufiger sahen, gehören beim Menschen zu den Seltenheiten, im Gegensatz zu den Befunden am Tier, wo auch wir Blutungen in Nieren regelmäßig antrafen. Auffallend vermehrte eosinophile Granulocyten wie *Pick* sie in einem Falle sah, wurden von uns nicht angetroffen. Eine hämorrhagische Glomerulonephritis, wie *Beitzke* sie einmal bei der *Weilschen* Erkrankung angetroffen hat, sahen wir gleichfalls nicht. Nur in einer Niere fiel uns eine Blutung in dem *Bowmannschen* Kapselraum auf. Trotz der manchmal recht erheblichen Reststickstoffwerte im Blut finden wir die Veränderungen in den Nieren nicht dementsprechend hochgradig. Dies mag zu einem gewissen Teil auf ein beträchtliches Nierenödem zurückzuführen sein, das bei der histologischen Untersuchung nicht mehr sicher wahrzunehmen ist.

Die *Milz* bietet auch in unseren Fällen keinen irgendwie charakteristischen und auffallenden Befund. Die von *Weil* in seiner ersten Arbeit über diese Erkrankung beschriebene Milzschwellung als charakteristisches Symptom dieser Erkrankung fehlt in allen unseren Fällen wie es ja auch von anderen Untersuchern mehrfach erwähnt ist. Makroskopisch finden wir weder eine auffallende Follikelschwellung, noch das Bild einer septischen Milz. Histologisch werden einmal kleinere Blutungsherde gesehen; im übrigen bietet auch das histologische Bild nichts Besonderes. Spirochäten sind in keinem Falle gefunden worden. In *Lymphknoten* und *Tonsillen* werden krankhafte Veränderungen, abgesehen von einer Vermehrung des lymphatischen Gewebes in einem Falle nicht gefunden. Gleichfalls ergibt die Untersuchung des *Knochenmarkes* keinen krankhaften Befund.

Ein noch unten zu erwähnender Fall ist von besonderem Interesse wegen einer klinisch beobachteten *Hautaffektion*, die etwa am 20. Tage nach der Infektion auftrat und klinisch das Bild eines am Rumpf und an den Oberschenkeln lokalisierten hämorrhagischen Exanthems bot. Die histologische Untersuchung der Haut ergibt zahlreiche aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehende Infiltrate im Stratum papillare und in den subpapillären Schichten. Es werden weder frische, noch alte Blutungen hier gefunden. In einem anderen Falle sind gleichfalls kleine lymphoplasmacelluläre Infiltrate in den subpapillären Schichten vorhanden, ohne daß die Haut klinisch das Bild einer Erkrankung geboten hätte. Es waren lediglich kleine Blutungen zu sehen, die auch histologisch sich bestätigten. Das regelmäßige Vorhandensein von Infiltraten in der Cutis, wie *Pick* es erwähnt und als für *Weilsche* Krankheit charakteristisch hält, konnten wir in anderen untersuchten Fällen nicht bestätigen. Spirochäten wurden in der Haut nicht gefunden.

Ähnliche Erkrankungen der Haut sind bei der *Weilschen* Erkrankung beschrieben worden, doch sind die Hautveränderungen sehr selten. *Kaneko* erwähnt urticaria-ähnliche Hautausschläge, bei denen die histologische Untersuchung kleinzellige Infiltrate im Corium ergab. Wenn wir das Exanthem mit der *Weilschen* Erkrankung in Zusammenhang bringen wollen, so müssen wir wohl annehmen, daß es toxisch bedingt i. t.

Über die *Schleimhäute*, insbesondere die des Magens und Darmes mag zusammenfassend gesagt sein, daß verschiedentlich kleinere und

größere Blutungen angetroffen werden. Eine uncharakteristische Jejunitis ist in einem Fall vorhanden gewesen; ob sie auf die Weilsche Erkrankung zurückzuführen ist, ist nicht zu entscheiden (Urämie!). Nur ein Fall scheint uns erwähnenswert, da er sich durch eine nekrotisierende Colitis haemorrhagica auszeichnete. Histologisch sind ausgedehnte Blutungsherde vorhanden, die sich weit in die Mucosa und Submucosa erstrecken. Die Epithelien sind größtenteils nekrotisiert. Außerdem sind mehrere Infiltrate in der Muscularis auffällig, die aus Rundzellen und wenigen oxydasepositiven Zellen bestehen. Die Infiltrate liegen zum Teil perivascular. Einmal wurde ein größerer Blutungsherd in der Schleimhaut der Harnblase angetroffen.

Die Lungen bieten in 5 Fällen keinen krankhaften Befund. Nur in einem Falle treffen wir ausgedehnte Blutungsherde in beiden Lungen an. Histologisch sind entzündliche Veränderungen nicht nachzuweisen. Im Tierversuch sahen wir, gleichfalls, wie auch in der Literatur bekannt, häufiger Blutungsherde in den Lungen.

In 3 Fällen wurde das Nervensystem histologisch untersucht. Makroskopisch bieten weder Gehirn, Rückenmark, noch periphere Nerven aller Fälle einen Anhaltspunkt für eine Erkrankung. Auffallend ist nur die deutlich ikterische Färbung des Liquors und des Hirnpendyms in 2 Fällen. Histologisch besteht in einem Falle eine unregelmäßige Zellinfiltration in den Meningen. Die Infiltrate bestehen aus Lymphocyten und einzelnen Plasmazellen. Im gleichen Falle findet sich je ein perivascularer umschriebener Herd mit gleichen Zellen und einzelnen geschwollenen Gefäßwandzellen im Pallidum und im Thalamus. Eine herdförmige Gliawucherung im Thalamus ist weiterhin bemerkenswert. Im übrigen bietet das histologische Bild nichts Wesentliches, was mit der Weilschen Erkrankung in Zusammenhang zu bringen wäre. Die weichen Häute des Rückenmarkes im erstgenannten Fall sind gleichfalls, wenn auch nicht sehr hochgradig, zellig infiltriert. Das Rückenmark selbst bietet nichts besonderes. Zwei weitere untersuchte Gehirne und Rückenmark lassen einen krankhaften Befund nicht erkennen. Im Zwischengewebe der peripheren Nerven (Nervus tibialis posterior, Plexus brachialis) sind in 2 Fällen kleine Blutungen und einzelne herdförmige lymphoplasmacelluläre Infiltrate erkennbar ohne degenerative Veränderungen der Nervenfasern. Spirochäten werden im Nervensystem nicht gefunden (Färbung nach *Jahnel*). Die von *Kaneko* als fast immer vorhanden beschriebene Ganglienzellerkrankung im Gehirn sehen wir niemals. Von Interesse ist der ikterische Liquorbefund — in unseren Fällen auch *intra vitam* ikterisch. Wir erklären ihn mit der Diffusion von Gallenfarbstoff durch die erkrankten und damit leichter durchgängigen Meningen (Blutliquorschranke), wie es ja auch von anderen Autoren angenommen wird.

Die *innersekretorischen* Organe bieten, abgesehen von einer Zwischenzellwucherung im Hoden eines *Weil*-Kranken, die wir nicht in ursäch-

lichen Zusammenhang mit der *Weilschen* Erkrankung bringen möchten, nichts Krankhaftes.

Die in den Krankengeschichten der *Weil*-Patienten immer als sehr heftig angegebenen *Muskelschmerzen* (Wade, Nacken usw.) entsprechen nicht immer dem anatomischen Befund. Makroskopisch bietet die Muskulatur, wie schon erwähnt, nichts Auffallendes. Mikroskopisch finden wir in einem Falle, in welchem klinisch die Muskelschmerzen sehr hervorgehoben waren, anatomisch, abgesehen von sehr kleinen Infiltraten, nichts Krankhaftes. In den anderen Fällen ist eine Schädigung des Muskels deutlich zu erkennen. Herdförmige Blutungen, umschriebene Homogenisierungen, sogar scholliger Zerfall von Muskelfasern sind erkennbar. Infiltrate sind sehr selten und in geringer Ausdehnung vorhanden. Nur in einem Falle ist eine diffuse Zellvermehrung neben herdförmigen Infiltraten im Interstitium mit oxydasepositiven Elementen auffällig. Vereinzelt ist eine nicht sehr starke Kernvermehrung des Sarkolemmas zu erkennen. Einen besonders schon wegen der Lokalisation auffallenden Befund liefert ein Fall, in welchem die *Pharynxmuskulatur* sehr schwer geschädigt ist, während die übrige Muskulatur nicht so sehr in Mitleidenschaft gezogen ist. Klinische Angaben über Schluckbeschwerden sind in diesem Falle nicht gemacht worden, dagegen bestanden schwere Nackenmuskelschmerzen, die durch histologische Befunde nicht ganz geklärt werden konnten. In einem Falle werden Spirochäten in der Wadenmuskulatur nachgewiesen.

Die Veränderungen im Körpermuskel sind in der Literatur gleichfalls sehr wechselnd in ihrer Ausdehnung und Intensität angegeben. Es ist wohl anzunehmen, daß die Erkrankung des Muskels weniger durch direkte Einwirkung der Spirochäten als vielmehr durch die Toxinwirkung hervorgerufen wird. (Ähnliche Bilder kennen wir ja von der Grippe und anderen Infektionskrankheiten.)

Die bisher bekannten Veränderungen am *Herzen* beziehen sich größtenteils auf das Myokard. Klinisch wird eine auffallende, im Gegensatz zum Ikterus stehende relative Pulsfrequenz erwähnt bei einem häufig sehr niedrigen Blutdruck (nach *Hauck*, *Straßburger*, *Schott* u. a.). In schweren Fällen sind entzündliche Erscheinungen an Herzmuskeln gefunden worden. (*Schott*, 1916: 6mal Myokarditis; *Costa-Troisier* 1917: 4 Fälle einer akuten Herzdilatation.)

Einen interessanten Befund liefert ein klinischer Beitrag von *Loeper*, *Schulmann* und *Lemaire*¹: Ein 26jähriger Patient mit einer typischen *Weilschen* Erkrankung (Agglutination und positiver Spirochätenbefund) läßt in der 3. Krankheitswoche die Symptome einer Aorteninsuffizienz (Pulsus celer, Capillarpuls, systolisches Geräusch und weniger deutliches diastolisches Geräusch über der Aorta) erkennen. Mit Ausheilung der Erkrankung verschwanden nach einigen Monaten diese kardialen Symptome. Die Verfasser glauben nicht an eine entzündliche Veränderung der Aortenklappe, sondern an eine funktionelle Insuffizienz, hervorgerufen durch eine partielle Schädigung des Muskelringes an der Aortenbasis. Als schwere Komplikation bei *Weilscher* Erkrankung erwähnt *Hauck*¹ eine klinisch beobachtete Endokarditis, ohne allerdings Einzelheiten zu nennen. Pathologisch-anatomisch wurden

¹ *Loeper*, *Schulmann* und *Lemaire*: Progrès méd. 56, No 8.

von *Beitzke* im Myokard kleine perivasculäre Zellinfiltrate, von *Miller* (1917) eine große infarktähnliche Nekrose der linken Herzwand mit unregelmäßigen Blutungen und einer umschriebenen Perikarditis gefunden. *Reinhardt* (1917) konnte bei einem kollabierten Patienten anatomisch am Herzmuskel scholligen Zerfall, Sarkolemmwucherung und Leukocyteninfiltrate zeigen. *Kaneko* betont die fast regelmäßig vorhandene Herzhypertrophie. Im Epikard und Endokard sind punktförmige Blutungen beschrieben worden, die selten am Klappenapparat lokalisiert waren. Niemals sind entzündliche Veränderungen am Endokard festgestellt. *Kaneko* sah in einem Fall einen herdförmigen, hochgradigen Muskelfaserzerfall (hyaline und wachstartige Degeneration) und intensive Leukocyteninfiltrate. Es wurden dabei keine Mikroben gefunden. Auch bestand kein Anhaltspunkt für eine sekundäre Infektion.

Einen besonderen Beitrag zur pathologischen Anatomie der *Weilschen* Erkrankung möge ein Fall bieten, der durch die Erkrankung des Endokards unsere Aufmerksamkeit auf sich lenkte und darum genau untersucht wurde. Von einem 2. Fall einer Endokarditis bei *Weilscher* Erkrankung kann leider nur über den makroskopischen Befund der Endokardveränderung berichtet werden, da histologische Untersuchungsergebnisse nicht vorliegen.

a) Es handelt sich im 1. Falle um einen 44jährigen Schiffseigner, der etwa 6 Tage vor der Aufnahme mit Fieber, Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Waden- und Oberschenkelschmerzen erkrankt war. *Weil*-Agglutination 1 : 400 ++, Komplementbindungsreaktion 1 : 1600 deutlich +. Das Krankheitsbild war ziemlich typisch. Bemerkenswert war ein akutes hämorrhagisches Exanthem der Haut, welches schon oben erwähnt wurde, und ein sehr hoher Rest-N. Von seiten der Kreislauforgane bestanden bei der Aufnahme keine Insuffizienzerscheinungen. Die anfangs im Vordergrund stehenden urämischen Erscheinungen wurden im Verlauf der Erkrankung von einer starken Herz- und Kreislaufschwäche abgelöst, welcher der Patient trotz Cardiacia schließlich erlag.

Die anatomischen Befunde der einzelnen Organe wurden bereits oben in der Zusammenfassung erwähnt. Eine Besonderheit bietet das Herz. Das Gewicht des Herzens beträgt 390 g: Das Epikard ist glatt und spiegelnd, bis auf einige ältere punktförmige Blutungsherde. Der Klappenapparat ist intakt. Die Kranzarterie und die Aorta ascendens weisen unbedeutende arteriosklerotische Veränderungen auf. Im linken Ventrikel zeigt das Endokard am oberen Abschnitt der Ventrikel-scheidewand etwa 2 cm unterhalb der Commissur zwischen rechter und linker Aortentasche einen gut erbsengroßen, scharf abgrenzbaren, knopfartig vorspringenden Herd von weicher Konsistenz mit ziemlich glatter Oberfläche und von rötlich-grauweißer Farbe. Umgeben ist der Herd von einem tiefen, schmalen vollständig blutig durchsetzten Graben mit steilen, unregelmäßig vorspringenden Rändern. Etwas seitlich und oberhalb dieses knopfartigen Herdes finden sich noch mehrere stecknadelkopfgroße, grauweiße Herde von gleichfalls weicher Konsistenz, die den bei der Endocarditis verrucosa bekannten, warzenähnlichen Auflagerungen gleichen. In der weiteren Umgebung dieser Herde ist das Endokard deutlich verdickt und grauweiß gefärbt. Mehrere kleinere, punktförmige Blutungen und eine ausgedehnte Blutung, die sich direkt unterhalb der Ansatzstelle der Aortenklappe befinden, sind fernerhin auffällig. Das Myokard ist gut kontrahiert, von braunroter Farbe, makroskopisch herdfrei.

An dem histologischen Bild eines kleinen, aus den oben beschriebenen wärzchenähnlichen Herden entnommenen Stückchens können wir deutlich 3 Schichten

¹ *Hauck*: Berl. klin. Wschr. 1917, Nr 38.

unterscheiden: Die erste Schicht wird von einer Lage hyalin verquollenen Bindegewebes gebildet. Das normale Deckendothel ist nur an einer Stelle — und zwar abgehoben — noch erhalten; an anderen Stellen ist es stark gewuchert (3—4 parallele Zellreihen). Größtenteils sind diese Zellwucherungen stark aufgelockert, wobei die Horizontalstellung der Zellen noch erhalten ist. (Keine Pallisadenstellung.) An dem warzenähnlichen Vorsprung fehlt das normale Endothel vollständig. An seiner

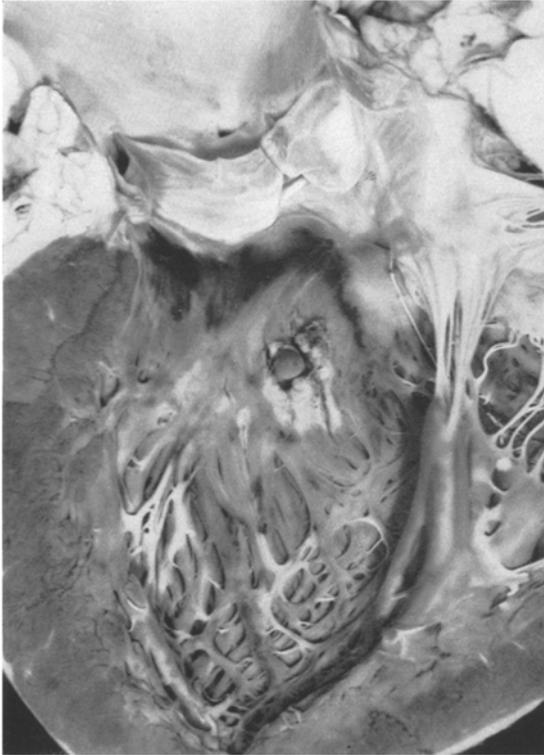


Abb. 1. Akute Endocarditis parietalis bei Weilscher Erkrankung.

Stelle ist ein stark gelockertes und hyalin verquollenes Bindegewebe sichtbar, in welchem einzelne Erythrocyten und Leukocyten verstreut liegen. An einer Stelle ist eine kleine thrombotische Auflagerung erkennbar.

Die 2. Schicht bildet vorwiegend eine breite Lage von Nekrosen, in denen neben Kerntrümmern zerstreut oder deutlich zu umschriebenen Herden angeordnete polymorphkernige Leukocyten sich finden; kleinere umschriebene und auch diffuse Blutungen fallen gleichfalls auf.

Ziemlich unscharf geht die 2. Schicht in die 3. über, das eigentliche Myokard. Ein breites Fibrinband, das zum Teil weit in die Nekrosen der 2. Schicht eingreift, zum Teil gegen das Myokard hin ausstrahlt, bildet den Übergang in die 3. Schicht, die gekennzeichnet ist durch eine strahlenförmige Wucherung von Bindegewebszügen in das Myokard hin-

ein. Zwischen den einzelnen Muskelfasern, die durch die Bindegewebswucherung und zellige Infiltration des Interstitium stark auseinandergerissen sind und ungeordnet erscheinen, finden sich einzelne kleinste Blutungsherde neben zerstreut liegenden Leukocyten, Plasmazellen und Lymphocyten. In den tieferen Zonen des unter dem Herd gelegenen Myokards fehlen die Bindegewebswucherungen; doch ist das Interstitium noch auffallend zellreich, ohne daß umschriebene Herde zu erkennen sind. Abgesehen von einer leichten perivascularären Bindegewebsvermehrung ist an den Gefäßen kein krankhafter Befund zu erheben, insbesondere sind keine frischen Infiltrate erkennbar.

Mit den üblichen Bakterienfärbemethoden nach Gram und Unna-Pappenheim konnten in diesem beschriebenen Herd keine Bakterien gefunden werden. Dagegen glauben wir, den Nachweis der Spirochäte ikerogenes erbracht zu haben. In der zum Teil nekrotischen, zum Teil frisch infiltrierten 2. Schicht fanden wir

(Färbung nach *Levaditi*) mehrere Bruchstücke von Spirochäten und eine einwandfreie Spirochäte.

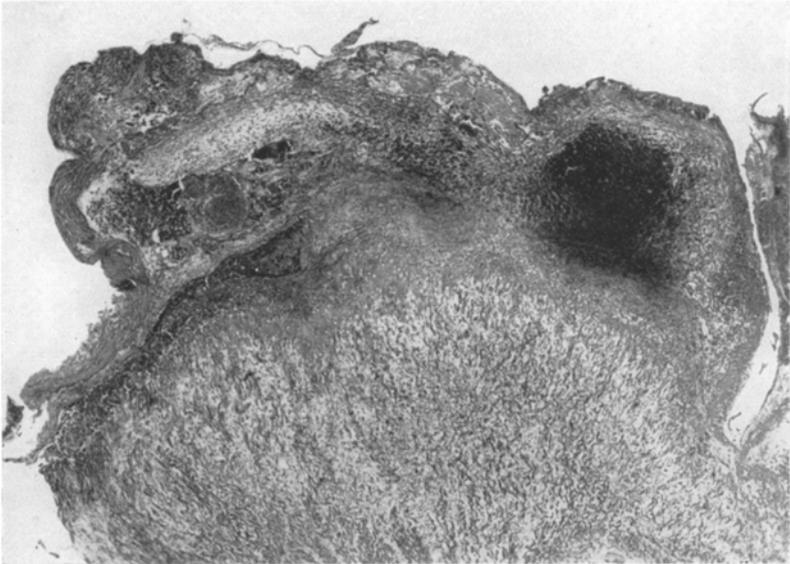


Abb. 2. Histologisches Bild der Endocarditis parietalis mit den deutlich erkennbaren drei Schichten.

b) Bei dem *zweiten*, kurz zu erwähnenden *Fall* handelte es sich um einen 51jährigen Arbeiter, der in vollständig benommenem Zustande ins Krankenhaus aufgenommen wurde mit allgemeiner starker Gelbsucht, starkem Erbrechen und Zahnfleischblutungen. Von seiten des Herzens bestanden keine Insuffizienzerscheinungen. Grenzen normal, Spitzenstoß nicht fühlbar. Töne rein. $A_{II} = P_{II}$. Aktion regelmäßig. Puls kräftig, 100 in der Minute. R.R. 150/70.

24 Stunden nach der Aufnahme starb der Patient trotz Stützung von Herz- und Kreislauf.

Das Leichenblut agglutinierte stark *Weilsche* Erreger.

Die Organbefunde wurden bereits oben zusammenfassend erwähnt. An der Diagnose der *Weilschen* Erkrankung ist infolge des positiven Spirochätenbefundes

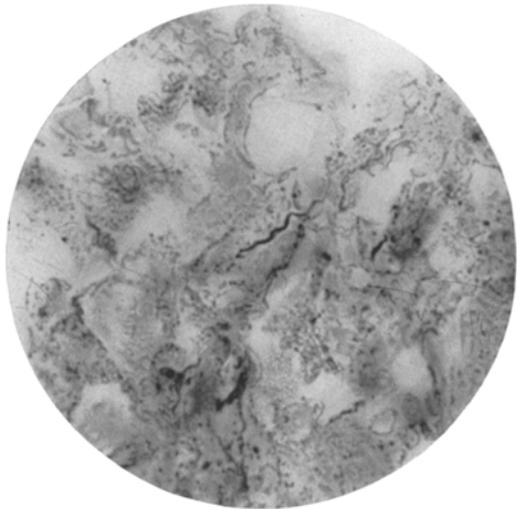


Abb. 3. Spirochätenbefund aus dem Herzherd.

in den Organen und des positiven Ausfalles des nachträglichen Tierexperimentes nicht zu zweifeln.

Das Herz ist nicht vergrößert. Das Epikard ist glatt und spiegelnd, zeigt keine Blutungsherde. Spärliche arteriosklerotische Veränderungen der Kranzarterien sind vorhanden. An der Commissur zwischen der hinteren und rechten Aortenklappe findet sich, ähnlich dem Bilde der Endocarditis verrucosa, ein gut kirschkerngroßer, blauschwärzlich aussehender, weicher Vorsprung mit rauher Oberfläche. Im Zentrum sieht dieser Herd mehr rötlich-graugelb aus und ist deutlich eingesunken. Der übrige Herzbefund bietet makroskopisch nichts Besonderes. Anatomisch also bietet das Endokard das Bild der akuten verrukösen Aortenendocarditis. Wie schon erwähnt, fehlt leider eine histologische Untersuchung dieses Falles.

Zusammenfassend mag noch über die histologischen Befunde des Myokards und des Epikards unserer Fälle kurz berichtet werden. Abgesehen von brauner Pigmentierung und arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße bietet der Herzmuskel in den übrigen 4 Fällen nur wenig, was durch die *Weilsche* Infektion erklärt werden kann. Kleinere Blutungen und interstitielle Infiltrate, aus Rundzellen und einzelnen oxydasepositiven Granulocyten bestehend, werden angetroffen. Nur in einem Falle sind die Infiltrate auffallend zahlreich, sowohl in der Wand des linken Ventrikels wie im Septum und im Papillarmuskel des linken Ventrikels. Die Infiltrate durchsetzen zum Teil diffus das Zwischengewebe der Muskulatur, zum Teil sind sie zu deutlichen Herden, meistens um Gefäße herum, angeordnet. Ein größerer Herd liegt in der Wand des linken Ventrikels dicht unter dem Endokard. Die Infiltrate enthalten reichlich oxydasepositive Zellen. Größere Nekrosen und Abscesse sahen wir nicht. Umschriebene Quellungen von Muskelfasern und scholliger Zerfall, häufig auf eine Faser beschränkt, sind, jedoch nie sehr ausgedehnt, vorhanden. Im oben erwähnten Fall fällt eine sehr deutliche herdförmige fettige Degeneration der Muskelfasern auf. Im gleichen Falle und in 2 anderen Fällen werden im Herzmuskel einzelne Spirochäten sowohl im Interstitium, wie in kleinen perivascularären Infiltraten gefunden.

Das Epikard läßt wechselnd große und zahlreiche Blutungen erkennen. Des Interesses halber sei noch aufmerksam gemacht auf einen Befund im subepikardialen Fettgewebe eines Herzens. Wir fanden dort Gruppen von schaumzellähnlichen Zellen, die zwischen den Maschen des Fettgewebes unter dem Epikard sich fanden. Man darf wohl annehmen, daß sie mit der *Weilschen* Erkrankung in keinem kausalen Zusammenhang stehen.

Wir glauben, zu der Annahme berechtigt zu sein, daß in unserem ersten beschriebenen Falle die Endocarditis parietalis bei *Weilscher* Erkrankung verursacht wurde durch die Spirochaeta icterogenes (*Uhlenhuth-Fromme*) s. ictero-haemorrhagica (*Inada-Ido*) aus folgenden Gründen:

Der Nachweis der Spirochäte z. B. in den Nieren, die positiv verlaufenden serologischen Untersuchungen lassen keinen Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose der *Weilschen* Erkrankung aufkommen. Es

gelang in unserem Fall nicht, irgendwelche der bekannten Bakterien, wie sie bei der Endokarditis gefunden werden, nachzuweisen. Es fehlen in unserem Falle jegliche Anhaltspunkte für eine sekundäre Infektion aus anderen Infektionsquellen. Die Vorgeschichte des Patienten berichtet nichts von Gelenk- und Herzerkrankungen, der anatomische Befund zeigt uns das Bild einer *frischen* Endokarditis. Schließlich fanden wir im Herzherd keinen der üblichen Infektionserreger, wie man sie häufig in derartigen akuten Stadien der Endokarditis findet. Dagegen haben wir die Spirochäten im Herzherd gefunden.

Der weitere von uns erwähnte Fall einer akuten, verrukösen Aortenendokarditis läßt gleichfalls die Vermutung aufkommen, daß die Endokarditis durch die Spirochäte hervorgerufen wurde, da auch in diesem Falle die Zeichen irgendeiner anderen sekundären Infektion fehlten. Leider konnte der Nachweis der Spirochäte nicht erbracht werden, da diesbezügliche Untersuchungen versäumt wurden.

Zwei Erklärungen der Frage, auf welchem Wege die Endokarditis entstehen kann, sind möglich. Einmal wäre denkbar, daß direkt aus dem strömenden Blut die Erreger an den irgendwie primär geschädigten Klappen oder an dem Endokard sich niederlassen und eine Entzündung hervorrufen. Zweitens kann von einem primär erkrankten Myokardherd, der dicht unter dem Endokard liegt, die Entzündung auf das Endokard übergreifen. Wir glauben, diesen letztgenannten Infektionsweg in unserem ersten Falle annehmen zu dürfen; der seltene Befund einer Endocarditis *parietalis* läßt viel eher darauf schließen, daß die Infektion vom Myokard her ihren Ursprung genommen hat. Wie bereits erwähnt wurde, sind Myokardabszesse und Nekrosen beschrieben worden. Auch sahen wir in einem Falle Leukocyteninfiltrate, einmal unter dem Endokard und konnten im selben Falle im Herzmuskel an anderen Stellen Spirochäten nachweisen. In unserem Falle (es konnte nur ein kleines Myokardstück untersucht werden, um das Präparat zu erhalten) fehlen derartige Herde, es sei denn, daß die oben im Herd beschriebene zum großen Teil nekrotische 2. Schicht als primärer Myokardherd anzusehen ist. Es ist also denkbar, daß von einem subendokardial gelegenen Herd aus das Endokard erkrankt ist. Im zweiten Falle müssen wir wohl eine Infektion aus dem strömenden Blut für wahrscheinlicher halten, wenn es sich nicht überhaupt um eine toxisch bedingte Endokarditis handelt.

Zusammenfassung.

Über das Ergebnis von 6 zur Obduktion gelangten Fällen von *Weilscher* Erkrankung wird berichtet.

In geringem Grade weichen die histologischen Befunde von den bisher untersuchten und veröffentlichten Fällen von *Weilscher* Erkrankung ab.

Die Leber macht den Eindruck eines toxisch mehr oder weniger stark geschädigten Organes. Trübe Schwellung, geringe fettige Dege-

neration, Dissoziation der Zellen, Zellschädigungen bis zur Nekrose, Mitosen- und Mehrkernigkeit der Leberzellen sind vorherrschend. Infiltrate in den *Glissonschen* Dreiecken spielen meistens eine unbedeutende Rolle.

Die Nieren bieten das Bild einer interstitiellen, zum Teil hämorrhagischen Entzündung und einer Nephrose.

An der Milz, am Knochenmark, an den Lymphknoten werden sichere krankhafte Veränderungen nicht gefunden.

In der Haut finden sich lympho-plasmacelluläre Infiltrate ohne spezifischen Charakter.

Schleimhautblutungen sind häufiger im Magen-Darmkanal, einmal in der Harnblase vorhanden. In einem Falle sahen wir ausgedehnte Blutungsherde in der Lunge.

Das Nervensystem bietet, abgesehen von kleinen rundzelligen Infiltraten in den Stammganglien und in den peripheren Nerven, keine auffallenden Befunde.

In der Muskulatur sind Infiltrate und degenerative Veränderungen erkennbar.

Als bisher unbekannt, werden 2 Fälle von Endocarditis acuta bei *Weilscher* Erkrankung beschrieben, von denen ein Fall histologisch untersucht wurde. Es wurde in diesem Falle die *Spirochaeta icterogenes* im Herzherd gefunden und für den Erreger dieser Endokarditis angesehen.

Schrifttum.

- Beitzke*: Berl. klin. Wschr. **53**, 188 (1916). — *Fränkel*: Dtsch. med. Wschr. **1917**, 288. — *Hauck, L.*: Berl. klin. Wschr. **1917**, Nr 38, 909. — *Hegler, C.*: Zbl. inn. Med. **41** (1927). — Dtsch. med. Wschr. **1933**, 298. — *Herxheimer*: Berl. klin. Wschr. **1916**, 494. — *Kaneko*: Über die pathologische Anatomie der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica Inada. — *Kolle-Wassermann*: *Weilsche* Erkrankung von *Uhlenhuth-Frome*. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 7, Teil 1. — *Kraus-Brugsch*: *Weilsche* Krankheit von Dr. *Schürer*. Spezielle Pathologie und Therapie. Infektionskrankheiten, 2. Bd. — *Lubarsch*: Pathologie der *Weilschen* Erkrankung. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Abt. 1, Bd. 19, 1919. — *Müller, J. W.*: Z. Hyg. **86**, 161 (1918). — *Oberndorfer*: Münch. med. Wschr. **1918**, 1189. — *Pick*: Berl. klin. Wschr. **1917**, 451 u. 481. — *Schittenhelm*: *Weilsche* Krankheit. Handbuch der inneren Med. Berlin: Julius Springer 1925. — *Schott*: Münch. med. Wschr. **1916**, 1509. — *Weil*: Berl. Arch. klin. Med. **39** (1886).
-

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Staatsinstituts für experimentelle Medizin der USSR. [Vorstand: Prof. Dr. *N. Anitschkow*], Unterabteilung für pathologische Morphologie des Stoffwechsels [Vorstand: Priv.-Doz. *W. D. Zinserling*] Leningrad.)

Über das Wesen der Hyalinose der kleinen Arterien auf Grund der Untersuchung von Kindermilzen.

Von

Dr. **Margarete Hesse.**

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. Februar 1934.)

Unter den Veränderungen, die gewöhnlich unter der gemeinsamen Bezeichnung Arteriosklerose zusammengefaßt werden, ist die Hyalinose der kleinen Milzarterien verhältnismäßig wenig erforscht. Sogar die Grundfragen, die mit dem Auftreten von Hyalin in der Arterienwand zusammenhängen, sind bisher ungeklärt.

Bekanntlich wird die Hyalinose der kleinen Arterien vorzugsweise in der Milz beobachtet, teilweise auch in den Nieren, dagegen wesentlich seltener und geringfügiger in einigen anderen Organen (Bauchspeicheldrüse, Leber, Gehirn u. a.). Die Milz wird stets unvergleichlich stärker und früher befallen als die anderen Organe. Daher ist es zweckmäßig, diesen Vorgang gerade in diesem Organ zu erforschen.

In bezug auf die Hyalinose der kleinen Milzarterien findet man im neuesten Schrifttum noch immer die widersprechendsten Angaben. Sogar derartige anscheinend einfache Fragen, wie z. B. der Ort der Hyalinablagerung, sind noch nicht endgültig festgestellt, nicht zu reden von schwierigen Fragen, wie etwa die Entstehung dieses Vorganges, die Beziehungen zu verschiedenen Erkrankungen, zum arteriellen Hochdruck usw. Jedoch ist nur nach der Klärung aller dieser Fragen ein richtiges Verständnis des Wesens der Hyalinablagerung in den kleinen Gefäßen möglich, sowie deren Bedeutung für das befallene Organ und den ganzen Körper.

Bezüglich der Lokalisation der Hyalinmassen in den kleinen Gefäßen stehen sich heute zwei Meinungen gegenüber. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie verteidigt *Lubarsch*, übereinstimmend mit *Herxheimer*, *Stilling* u. a. den Standpunkt, daß die Hyalinose ein Medialeiden ist, bei dem in erster Linie die Muskelemente befallen werden. Die Intima bleibt hierbei verschont. Im Gegensatz hierzu halten *Hueck*, *Nakonetschny* u. a. die Hyalinose für ein Intimaleiden; wenn hierbei manchmal auch die Muskelemente in Mitleidenschaft gezogen werden, so ist dieses stets eine nachträgliche Erscheinung.

Was die Wirkung verschiedener Erkrankungen auf die Entstehung der Hyalinose betrifft, so liegen Angaben vor über einen Zusammenhang mit Scharlach (*Klein*, *Lubarsch*), Diphtherie (*Lubarsch*), mit anderen Infektionen usw. Die Gegenüberstellung aller dieser verstreuten Angaben hat jedoch *Hueck* mit *Herxheimer* zu

der Überzeugung gebracht, daß nicht diese oder jene allgemeine Krankheit eine besonders starke hyaline Entartung mache, sondern es müssen Momente sein, die in den verschiedenen Krankheiten vorkommen aber auch fehlen können.

Auch in bezug auf die Wechselbeziehungen des Hochdruckes und der Hyalinose finden wir im Schrifttum gegensätzliche Meinungen. Grundsätzlich liegen hier zwei Möglichkeiten vor: entweder führt die Verengung der Arterienlichtung durch die Hyalinmassen zu einer Druckerhöhung im Arteriensystem, oder aber die Hypertonie schafft günstige Bedingungen für das Eindringen von Eiweißstoffen aus der Gefäßlichtung in die Wand.

Was das Alter betrifft, so sind alle Verfasser darin einig, daß die Hyalinose mit den Jahren zunimmt. Hierbei werden aber recht bedeutende individuelle Schwankungen beobachtet — einesteils kann man schon bei verhältnismäßig jungen Personen bedeutende Hyalinablagerungen finden, während andererseits manchmal sogar bei Greisen keine solchen in den kleinen Milzarterien vorhanden sind (*Nakonetschny* u. a.). Über die Entwicklung des Vorganges im Kindesalter finden wir bei *Nishikawa* Angaben, beiläufig spricht auch *Lubarsch* hiervon, entsprechende systematische Untersuchungen eines Kindermaterials liegen aber bisher nicht vor.

Hiermit sind noch längst nicht alle Unklarheiten bezüglich der in den Milzarterien so verbreiteten Hyalinablagerung erschöpft. Diese fehlt, wie *Hueck* sagt, fast nie, angefangen vom 20. oder 30. Lebensjahr. Daher hat die Hyalinose schon längst die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt, und alle Versuche, das Wesen dieses eigenartigen Vorganges zu klären, sind zeitgemäß, zumal ihm von vielen eine große Bedeutung für den Gesamtorganismus beigemessen wird.

Da beim Erwachsenen fast immer eine mehr oder weniger hochgradige Hyalinose der kleinen Milzarterien vorliegt, erschien es wünschenswert, die Erforschung dieses Prozesses am Kindermaterial vorzunehmen. Hier konnte man erwarten, Anfangsstadien anzutreffen, und es mußte leichter sein, die Bedeutung der zum Tode führenden sowie der vorhergehenden Erkrankungen für die Entstehung der Hyalinose zu verfolgen.

Hiervon ausgehend habe ich aus dem Sektionsmaterial der inneren, chirurgischen und Infektionsabteilung des Filatow-Kinderkrankenhauses insgesamt 300 Fälle untersucht. Zum Vergleich mit diesem Grundmaterial wurden einige Milzen von Erwachsenen und Kindern durchmustert, die aus voller Gesundheit heraus eines gewaltsamen Todes gestorben waren.

Meist wurden die Milzen einige Stunden nach dem Tode, bereits erkaltet, entnommen, in Formalin fixiert und an Gefrier- und Paraffinschnitten untersucht. Einige ergänzende Untersuchungen frischer, lebenswarmer Milzen werden unten näher besprochen. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, Carmin-Fuchselin, nach *van Gieson* und *Foot*; in einigen Fällen Amyloidreaktion.

Die Natur des Hyalins ist bisher nicht festgestellt, jedoch wird angenommen, daß es sich um einen Eiweißkörper handelt, der dem Amyloid nahesteht. *Herxheimer* hält sogar einen Übergang von Hyalin zum Amyloid für möglich; an unserem Material fanden wir keine Bestätigung dieser Annahme.

Der hyaline Eiweißkörper wird bekanntlich durch Eosin intensiv gefärbt. Bei der Bearbeitung nach *van Gieson* nimmt das Hyalin einen gelben oder orange Farbenton an, jedoch keinen roten. Auf Grund dieses

Umstandes sagt *Lubarsch*, daß dem Hyalin keine kollagenen Fasern beigemischt seien und dieses in der Media liege. Diese Annahme hat sich, wie weiter unten zu sehen sein wird, bei der Anwendung anderer Färbemethoden nicht bestätigt.

Bei der Beschreibung der Hyalinmassen in den kleinen Milzarterien brauche ich mich nicht aufzuhalten; die völlig homogenen, ring- oder halbmondförmigen Massen, welche die Gefäßlichtung mehr oder weniger einengen oder aber manchmal die Wandung nach außen vorwölben, sind allbekannt.

An die Erforschung des Kindermaterials herantretend, lag uns daran, den frühesten Beginn der Hyalinablagerung festzustellen, sowie Fälle oder einzelne Bezirke zu finden, wo nur geringe Mengen Hyalin vorhanden waren, während in der Gefäßwand Veränderungen bestanden, die als Vorläufer anzusprechen wären. Derartige Bilder sind nur sehr schwer zu finden. Es gelang jedoch, folgende Beobachtung zu machen. Bekanntlich sieht man häufig nach der Eosinfärbung die gewundene, leuchtend rote Lam. elast. int. zwischen dem Endothel und der Muskelschicht. In vereinzelt Fällen beobachtete ich nun anstatt einer solchen dünnen, scharf gezogenen, gewellten Lam. elast. int. einen breiteren, gleichfalls durch Eosin rot gefärbten Streifen, der kaum gewunden zwischen Endothel und Muskelschicht lag. In diesem gleichförmigen Streifen war nach der Eosinfärbung keine Struktur oder Einlagerung zu erkennen. Nach der Fuchselinfärbung derselben Schnitte war es jedoch deutlich zu sehen, daß eine Spaltung der Lam. elast. int. vorlag, mit einer Einlagerung des Hyalins zwischen den beiden Blättern. Befunde mit derartigen Frühstadien oder aber geringen Graden der Hyalinose sind aber, wie gesagt, überaus selten anzutreffen, wodurch ihre Erforschung erschwert wird. Andere Bilder, die als Frühstadium der Hyalinose anzusprechen wären, habe ich nicht gesehen.

Meist sieht man Milzen entweder ohne hyaline Ablagerungen in den Arterien oder aber mit einer mehr oder weniger ausgedehnten, jedoch völlig ausgesprochenen Hyalinose. Diese Schwierigkeit, schwach entwickelte Frühstadien der Hyalinose zu finden und ihre annähernd gleichmäßige Entwicklung in sämtlichen befallenen Arterien einer Milz, ohne Übergangsstadien von den nicht befallenen zu den bedeutend hyalinisierten spricht anscheinend für die schnelle Entstehung dieses Prozesses und gegen dessen allmähliche Entwicklung. Die hyalinen Massen umgeben die Arterienlichtung meist nicht gleichförmig, sondern sie sind an einer Seite breiter, sich dann halbmondförmig verjüngend; die gegenüberliegende Seite der Gefäßwand bleibt manchmal frei von hyalinen Einlagerungen. Diese können entweder unbemerkt, ohne deutliche Grenzen enden oder aber sie runden sich gewissermaßen ab, nehmen etwa eine nierenförmige Gestalt an und sind dann schon deutlich gegen den nicht-befallenen Teil der Gefäßwand abgegrenzt.

Das Hyalin verdrängt einesteils das Endothel nach innen zu, wodurch die Lichtung manchmal bedeutend verengt wird, anderenteils kann auch die Wand nach außen hin vorgebuchtet werden. Die Kerne der Muskelfasern werden hierbei gestreckt und liegen einander eng an; die Media erscheint infolgedessen an den Stellen der größten Hyalinanhäufungen am schmalsten. An

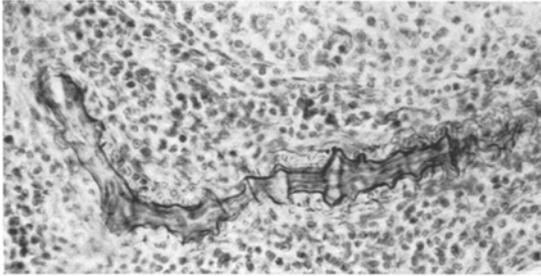


Abb. 1. Hochgradige ungleichmäßige Kontraktion einer nichtveränderten Pulpaarterie (Fuchselin-Carmin).

Längsschnitten sieht man hier zwischen dem Endothel und den eng liegenden Muskelzellen eine Schicht homogener

Hyalinmassen. Die Aterie kann mehr oder weniger gerade, bzw. nur wenig gekrümmt erscheinen, mit einer ziemlich gleichmäßig

verteilten Hyalinschicht. Oder aber die Arterie macht starke Krümmungen und zeigt bedeutende rosenkranzartige Verbreiterungen oder Ausbuchtungen, in denen größere Hyalinmassen liegen (Abb. 1 und 2).

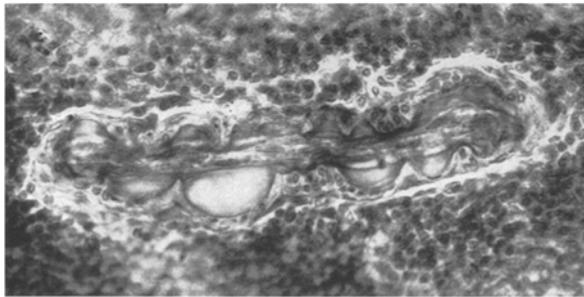


Abb. 2. Längsschnitt einer Pulpaarterie mit Vorwölbungen der Gefäßwand durch Hyalinmassen in der Intima (Hämatoxylin-Eosin).

Das Endothel liegt in einer geraden, gleichförmigen Linie nach innen zu von den Hyalinmassen.

In allen eben erwähnten Fällen läßt sich mit Hilfe der Fuchselinfärbung leicht die Wandschicht feststellen, in der die Hyalinmassen liegen, was ohne Elasticafärbung nicht möglich ist. Zwischen dem Hyalin und den Muskelelementen ist stets eine deutlich ausgeprägte Schicht elastischer Fasern oder Membranen vorhanden, so daß die Hyalinmassen immer scharf von den zusammengedrängten und nach außen verlagerten Muskelfasern abgegrenzt sind. Es ist also deutlich zu erkennen, daß *das Hyalin immer nur in der Intima liegt und nicht in die Media vordringt.*

Auf diese Lokalisation des Hyalins in der Intima zwischen Endothel und Lam. elast. int. bei Hunden weisen auch *Krause* und *Zinserling* hin.

An den Stellen mit einer ungleichmäßigen Ansammlung der Hyalinmassen, wo die Muskelschicht stellenweise ihre normale Breite bewahrt hat, den Hyalinablagerungen entsprechend jedoch dünn ist, kann der Eindruck erweckt werden — besonders an Längsschnitten — daß das Hyalin in der Media liegt. Die Elasticafärbung klärt diesen Irrtum jedoch sofort auf und zeigt unzweideutig, daß die Hyalinansammlung immer nur in der Intima erfolgt. Das elastische Gewebe zwischen den Hyalinmassen und den Muskelfasern der Media stellt die unmittelbare Fortsetzung der Lam. elast. int. der nicht hyalin veränderten Wandteile dar.

Weit schwieriger ist die Entscheidung der Frage über die Beziehungen des Hyalins zur Lam. elast. int. Die Ergebnisse der verschiedenen von uns angewandten Färbungsmethoden, besonders nach *Weigert* und *Hart*, führen zu der Feststellung, daß die Hyalinmassen anscheinend von allen Seiten von elastischem Gewebe umgeben sind. Besonders nach außen zu, an der Grenze der Media, ist immer eine deutlich ausgeprägte ziemlich dicke Schicht elastischer Längsfasern vorhanden, die die Hyalinmassen palisadenartig (auf Querschnitten) bedeckt oder abgrenzt (Abb. 3). Etwas

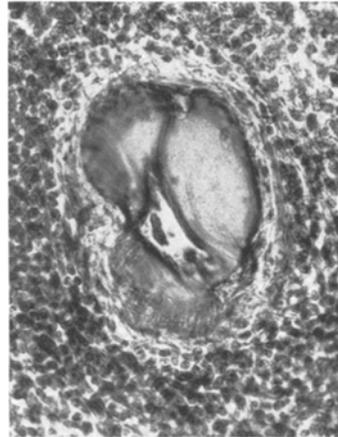


Abb. 3. Allseitige Umhüllung des Hyalins durch elastisches Gewebe (Fuchselin-Carmin).

dünnere elastische Fasern begrenzen in der Regel das Hyalin von der Lichtung her, zwischen ihm und dem Endothel liegend. Die elastischen Fasern sind hier jedoch manchmal überaus dünn und zart, können in seltenen Fällen auch gänzlich fehlen. An solchen Stellen liegt dann das Endothel unmittelbar den Hyalinmassen auf.

Dort, wo der hyalinisierte Wandteil in den unveränderten übergeht und die Hyalinmassen enden, fasert sich die Lam. elast. int. meist auf, so daß die einzelnen Fasern fächerförmig auseinanderweichen. Die größere Menge der Fasern bleibt hierbei außerhalb des Hyalins, zwischen diesem und der Media, während die übrigen Fasern das Hyalin nach der Lichtung hin abgrenzen. Im Inneren der Hyalinmassen sind in der Regel keine elastischen Fasern vorhanden.

Die eben beschriebene Erscheinung läßt im wesentlichen zwei Deutungen zu: das Hyalin kann *in* der Lam. elast. int. liegen, zwischen deren gespaltenen Lamellen, oder aber es sammelt sich ursprünglich nach innen zu von der Lam. elast. int. an, zwischen dieser und dem Endothel. Wenn

wir diese letzte Möglichkeit zulassen, so sind die nach innen zu von den Hyalinmassen liegenden elastischen Fasern neu gebildet. Diese sind hier dann entstanden etwa so, wie wir es in atherosklerotischen Beeten sehen. Eine derartige Entstehungsweise dieser elastischen Fasern kann jedoch keinesfalls die Regel sein. Nur sehr selten fehlen die Fasern zwischen dem Hyalin und dem Endothel; da nun zu ihrer Ausbildung eine gewisse Zeitspanne nötig ist, so müßten wir häufiger derartige Bilder ohne innere faserige Abgrenzung der Hyalinmassen antreffen.

Die Tatsachen sprechen mehr für eine Aufspaltung der Lam. elast. int.: die Häufigkeit der beiderseitigen oder richtiger allseitigen Umspannung der Hyalinmassen, sowie das strahlenförmige Auseinanderweichen der elastischen Fasern am Rande dieser Massen, wobei die elastischen Membranen zwischen Hyalin und Media wesentlich dünner sind als die Lam. elast. int. des angrenzenden nicht hyalin veränderten Gefäßabschnittes.

Die Ansammlung der homogenen Eiweißmassen in der Lam. elast. int. erfolgt vielleicht infolge einer Veränderung der die elastischen Fasern verbindenden Grundsubstanz, wobei diese Massen auch nie weiter nach außen in die Muskelschicht vordringen.

Über den Mechanismus und die Ursache einer derartigen Spaltung der Lam. elast. int. und das Eindringen des Hyalins kann man sich nur mutmaßlich äußern. Unter gewissen Umständen werden wohl günstige Bedingungen geschaffen für das Eindringen der Eiweißmassen bzw. des Blutplasmas in die Wand der kleinen Arterien. Im weiteren erfolgt eine gewisse Verdickung dieser Massen, sie werden deutlicher umrissen und runden sich an der Übergangsstelle zum unveränderten Gefäßbezirk ab.

Diese Umstände veranlassen uns zur Annahme, daß die anfänglich in die Gefäßwand eingedrungenen Massen flüssig waren und sich erst nachträglich verdichteten. In diesen bis zu einem gewissen Grade abgerundeten Hyalinkörpern kommt es zu einer Lipoidablagerung — entweder in diffuser Form, mit Sudan III nur blaß gefärbt, besonders in dem der Lichtung näher liegenden Bezirk, dann aber tritt das Fett auch in kleintropfiger Form auf, manchmal bei gleichzeitiger diffuser Verfettung in anderen Schichten.

Irgendwelche sonstige sekundäre Veränderungen der Hyalinmassen konnten nicht festgestellt werden. Diese Ansammlungen sind anscheinend für die umgebenden Gewebe völlig indifferent, verdrängen sie nur rein mechanisch, rufen aber keine reaktiven Erscheinungen hervor. Nicht die geringsten Spuren einer Organisation lassen sich nachweisen. Irgendwelche Zellen sind im Inneren der Hyalinmassen nicht vorhanden, weder in den frischen, anscheinend erst kürzlich in die Gefäßwand eingedrungenen, noch in den schärfer umgrenzten, mit Lipoidablagerungen. Nur ausnahmsweise trifft man bisweilen vereinzelte Wanderzellen an

meist im Falle eines schollenartigen Aussehens der Hyalinmassen. Vielleicht hatten sich in diesen Fällen Sprünge gebildet und die betreffenden Zellen waren in diese Spalten eingedrungen. Die Bildung präkollagener Fasern, die auf einen sekundären Organisationsprozeß hinweisen würden, konnten mit Hilfe der *Foot*schen Methode nicht nachgewiesen werden.

So sehen wir denn, daß die Hyalinansammlungen in der Arterienwand nicht organisiert werden. Man wird hierdurch zu der Vermutung gedrängt, daß, falls eine Rückentwicklung dieser Massen stattfindet, sie auf dem Wege der Aufsaugung erfolgt, wahrscheinlich nach einer vorausgehenden Verflüssigung.

Es ist schwer, auf Grund pathologisch-anatomischer Präparate ein Urteil über den Aggregatzustand des Hyalins im lebenden Organismus zu fällen. Im Schrifttum finden wir den Hinweis *Huecks*, der den Eindruck erhielt, daß diese Masse anfangs flüssig und weich ist, so daß er meint, sie könne aus den inneren Schichten nach außen zu fließen; sie gelange also von der Lichtung her in die Gefäßwand. Entsprechend dem Aussehen des Hyalins erscheint diese Vorstellung richtig, jedoch müßte hierfür noch ein Beweis erbracht werden.

Leider standen mir keine operativ entfernten Milzen zur Verfügung, die sofort nach der Entnahme hätten untersucht werden können. Daher mußte ich mich auf die Untersuchung von Leichenmaterial beschränken. Es wurden Versuche gemacht, die Milz im nichtfixierten Zustand zu untersuchen. Die Gefrierschnitte einer Milz (20 μ , 8 Stunden post mortem) wurden auf den Objektträger genommen. Unter dem Mikroskop wurden dann die Hyalinmassen mit einer Nadel angestochen. Hierbei zerbröckelten sie und die einzelnen Schollen oder Stückchen schwammen im Wasser, in dem der Schnitt lag. Ferner wurde ein frisches, nichtfixiertes Milzstückchen tüchtig gedrückt und dann in unnatürlicher, gestreckter Form eingefroren¹. Die 20 μ dicken Gefrierschnitte wurden in ungefärbten Zustand sowie gefärbt mit Hämatoxylin und in Glycerin eingeschlossen untersucht; außerdem wurden alle übrigen Färbungsmethoden angewandt und endlich dasselbe Stück nach der Formalinfixierung untersucht. Es erwies sich, daß die Hyalinmassen nach mechanischer Einwirkung springen und in Schollen mit unregelmäßigen, eckigen Oberflächen zerfallen (Abb. 4). Dieses konnte nur geschehen, wenn sich die Hyalinmassen zur Zeit der Untersuchung im festen oder eher gallertigen Zustand befanden. Hiermit ist es jedoch noch nicht bewiesen, daß dieser Zustand auch im lebenden Organismus derselbe war. Um dieses zu beweisen, müßte die Milz noch lebenswarm untersucht werden, so daß die Massen, die bei Körpertemperatur flüssig waren, diesen

¹ Bei der Arbeit mit nichtfixiertem Material hat sich bei mir folgendes Verfahren gut bewährt: die noch steifen Gefrierschnitte werden vom Mikrotommesser unmittelbar auf den Objektträger genommen. Um das Austrocknen zu verhüten, kann man sie mit einem Tropfen Wasser beschießen. Darauf werden sie sofort gefärbt.

Zustand noch beibehielten. Zu dieser Untersuchung benutzten wir eine Milz 3 Stunden nach dem Tode, die sich noch warm anfühlte (etwa 25°). Die Ergebnisse waren dieselben wie bei der Untersuchung völlig erkalteter Milzen. Anzeichen eines flüssigen Zustandes des Hyalins waren nicht vorhanden.

Es wurde auch versucht, den Aggregatzustand des Hyalins zu klären durch die Füllung und Dehnung der Arterien einer noch lebenswarmen Milz mit Hilfe einer in die Arteria lienalis injizierten erstarrenden Masse.

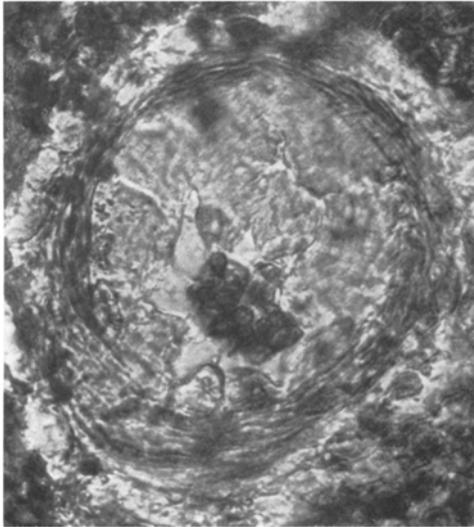


Abb. 4. Scholliger Zerfall der Hyalinmassen nach mechanischer Einwirkung auf den nichtfixierten Gefrierschnitt einer Zentralarterie (Hämatoxylin-Eosin).

Diese Untersuchungen sind noch nicht beendet und Schlußfolgerungen daher verfrüht.

Weder die Untersuchung der von uns — wie oben angegeben — angestochenen oder gequetschten, gänzlich oder teils erkalteten Milzen, noch solcher von Personen, die nach schwerer Gewalt-einwirkung (Sturz aus dem dritten Stock, Maschinen- oder Straßenbahnverletzung) ergaben jemals ein Bild, das als „Ausfließen“ des Hyalins in die Lichtung oder die Media hätte gedeutet werden können. Dieser negative Befund schließt natürlich den flüssigen Zustand des Hyalins nicht aus, macht ihn aber

bei bestehender Endothelverletzung wenig wahrscheinlich, zum mindesten für das vorliegende Stadium der Hyalinose.

Auf Grund des Gesagten führen uns somit unsere Untersuchungen zu den gleichen Schlußfolgerungen wie Hueck. Anscheinend sind die Hyalinmassen anfangs flüssig oder fast flüssig, verdichten sich jedoch schnell. Daher sehen und untersuchen wir sie gewöhnlich bereits im harten oder gallertigen Zustand. Nur in einem Fall gelang es, ein Bild zu sehen, das augenscheinlich flüssigem Hyalin entsprach. In einer kleinen Arterie hatte sich das Endothel vom darunter liegenden Hyalin gelöst, wobei die Oberfläche des letzteren zwar glatt war, jedoch mit einzelnen spitz zulaufenden Hervorragungen, die ihrer Form nach nur entstanden sein konnten, wenn das Hyalin im Augenblick der Ablösung des Endothels flüssig war.

An unserem Material bestätigte sich die bekannte Verteilung der Hyalinose auf die einzelnen Gebiete des Arteriensystems der Milz. Vor allem sind die Arterien der Follikel und die kleinen Pulpaarterien befallen und nur in seltenen Fällen auch die Trabekelarterien. In den größeren Arterien der Milz oder der Arteria lienalis wurde keine Hyalinose angetroffen. Auf das von der betreffenden Arterie gespeiste Gebiet bleibt die Hyalinose anscheinend wirkungslos, wenigstens konnten an unserem Material keinerlei entsprechende Veränderungen festgestellt werden.

Um die Umstände zu klären, die zur Ansammlung von Hyalin in den kleinen Arterien führen, wurde unser Material von über 300 Fällen von den verschiedensten Gesichtspunkten untersucht. Hierbei stellten sich einige Gesetzmäßigkeiten heraus. Unser Material umfaßt Kinder im Alter von 8 Tagen bis zu 15 Jahren, der größere Teil entfiel jedoch auf die jüngeren Altersgruppen bis etwa 8 Jahre. An diesem Material tritt deutlich die auch schon von anderen festgestellte Zunahme der Häufigkeit und Stärke der Hyalinose mit dem Alter hervor. Es zeigte sich hierbei aber ein wesentlicher Unterschied im Vergleich mit den von *Lubarsch* angeführten Statistiken, der sich darin äußerte, daß wir die Hyalinose schon beim Kleinkinde (angefangen von 6 Monaten) bedeutend häufiger sahen. Entsprechend den Angaben der verschiedenen Verfasser findet man bei etwa 85—87% aller Kinder bis zum 10. Lebensjahr keine Hyalinose der kleinen Milzarterien. An unserem Material konnten wir einen so geringen Hundertsatz nur etwa bis zum 3. Lebensjahr feststellen. Angefangen vom 3. Jahr bis aufwärts zum 15. Jahr bestand die Hyalinose in 67% aller Fälle. Die größte Häufigkeit entfiel auf das Alter von 8—10 Jahren, späterhin wieder etwas abnehmend, was jedoch vielleicht seinen Grund in der verhältnismäßig geringeren Anzahl der Fälle in den älteren Gruppen hat.

Im allgemeinen besteht also eine Zunahme der Häufigkeit mit dem Alter, jedoch ist sie nicht stetig und erreicht niemals 100%. Bekanntlich ist die Hyalinose nicht einmal im Greisenalter ein unbedingtes Vorkommen. Diese Unbeständigkeit des Hyalinbefundes kann durch zwei Umstände bedingt sein: entweder es gibt Personen, die überhaupt nicht zur Hyalinose neigen oder aber die Anwesenheit der Hyalinmassen stellt eine vorübergehende Erscheinung dar. Im letzten Fall treffen wir die Milz im Augenblick des Todes entweder mit oder ohne Hyalinablagerungen an, ohne bisher die Ursachen für das Kommen und Gehen dieser Erscheinung zu kennen.

Was den Grad des Leidens betrifft, so schwankt er in den einzelnen Altersgruppen, angefangen vom 3. Lebensjahr, jedoch ohne deutliche Gesetzmäßigkeit. Wenn wir uns an die Gradbezeichnung „geringe, mittlere und bedeutende Hyalinose“ halten, so gehören etwa 27% unserer Fälle zur ersten Gruppe, 25% zur mittleren und 15% zur letzten. In 33% unserer Fälle vom 3.—15. Lebensjahr fehlte die Hyalinose.

Die *Häufigkeit der Hyalinose* betrug somit an unserem Material vom 3.—15. Jahr 67%, mit gewissen Schwankungen in den einzelnen Altersgruppen.

Das Geschlecht spielt bei der Entstehung der Hyalinose keine Rolle. Was den Einfluß der *Krankheitsdauer* auf die Ansammlung der Hyalinmassen betrifft, so stellte sich die bemerkenswerte Tatsache heraus, daß dieser Umstand überhaupt keine Rolle spielt. Einerseits wurde eine beträchtliche Anzahl von Fällen mit langdauerndem Krankheitsverlauf ohne die geringsten Spuren einer Hyalinose beobachtet, während andererseits in einigen Fällen eines schnellen und sogar plötzlichen Todes infolge einer Verletzung (Straßenunfall usw.) eine hochgradige Veränderung der kleinen Milzarterien bestand. Hiernach muß angenommen werden, daß diese Veränderung schon vor der Verletzung bestand oder aber sich sehr schnell entwickeln kann — nach unseren Fällen zu urteilen, in einigen Stunden. Auch *Lubarsch* weist auf die Wahrscheinlichkeit einer sehr schnellen Entstehung der Hyalinose hin, da er sie bei einigen vorher gesunden 1—5jährigen Kindern beobachtete, die nach 1—2tägigem Krankenlager (Diphtherie, Scharlach, Verbrennung) gestorben waren. Auf Grund dieser Tatsachen sowie des Umstandes, daß die Frühstadien der Hyalinose fast völlig fehlen, kann angenommen werden, daß das Eindringen der Eiweißmassen in die Wand der kleinen Arterien sich vielleicht tatsächlich sehr schnell vollzieht. Es erweckt den Eindruck, daß einige Stunden zur vollen Entfaltung der Hyalinose genügen.

Es wurde versucht, an unserem Material die Rolle der verschiedenen Erkrankungen bei der Entstehung der Hyalinose zu klären. Man sollte meinen, daß es gerade am Kindermaterial mit einfacher Pathologie und häufig nur *einer* Krankheit leichter sein würde, diejenigen Umstände zu klären, die zur Hyalinose der kleinen Arterien führen. Bekanntlich war dieses am Erwachsenenmaterial bisher nicht möglich (*Matsuno* u. a.), und wir haben nur einzelne Hinweise auf die mögliche Bedeutung einiger Erkrankungen, z. B. Diphtherie, Scharlach.

Ausgehend von der bei Kindern im Alter von 3—15 Jahren mittleren Häufigkeit der Hyalinose von 67% kann man die verschiedenen Erkrankungen und Zustände einteilen in solche, bei denen dieses Leiden häufiger oder aber seltener angetroffen wird. Bei einer derartigen Sichtung der Fälle zeigt es sich, daß der niedrigste Hundertsatz der Hyalinose — 43% — bei hochgradiger allgemeiner Abmagerung beobachtet wird. Ähnliche niedrige Ziffern erhalten wir bei Darmkrankheiten — in der Hauptsache verschiedene Colitisformen (50%) und bei Tuberkulose. Bei dieser letzten war zwar der Hyalinosebefund in 58% der Fälle ein positiver, jedoch handelte es sich hierbei mehrmals um verwickelte Erkrankungen an Tuberkulose mit Diphtherie und anderen Leiden, bei denen die Hyalinose häufig beobachtet wird. So muß denn auch die Tuberkulose den Krankheiten zugezählt werden, bei denen die Hyalinose der kleinen

Milzarterien seltener vorkommt. Bei sämtlichen eben besprochenen Leiden war der Grad der Hyalinose meist kein hoher, und nur ausnahmsweise wurden bedeutende Ablagerungen angetroffen.

Über die Wechselbeziehungen des Scharlachs und der Hyalinose kann auf Grund meines Materials kein Urteil gefällt werden, da die Anzahl derartiger Fälle zu gering war und die betreffenden Kinder den jüngeren Altersgruppen angehörten (3—4 Jahre), wo die Hyalinose überhaupt in einem geringeren Teil der Fälle vorkommt.

Zur Gruppe der Leiden, bei denen verhältnismäßig selten Hyalinmassen in der Arterienwand beobachtet werden, gehören demnach Dickdarmentzündungen, hochgradige Abmagerung und Tuberkulose, also solche Vorgänge, bei denen der Gesamttonus des Organismus bedeutend herabgesetzt ist und der Tod häufig in der Art eines langsamen, allmählichen Erlöschens eintritt.

Verhältnismäßig häufig kommt die Hyalinose der kleinen Milzarterien bei Pneumonie und Diphtherie vor. Die verschiedenartigen septischen Vorgänge ergeben für die betreffenden Altersgruppen mittlere Ziffern. Eine gewisse Aufmerksamkeit verdienen 2 Fälle von Hundswut bei Knaben von 7 und 11 Jahren, die in schwerem Kramp fzustand starben. In diesen beiden Fällen wurde eine bedeutende Hyalinose beobachtet, die besonders in einem dieser Fälle dem höchsten bei Kindern beobachteten Grade entsprach. Es geht natürlich nicht an, aus zwei Fällen Schlußfolgerungen zu ziehen, jedoch läßt die Schwere der Veränderungen an die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges dieser beiden Vorgänge denken.

Die Vielseitigkeit der Leiden, bei denen häufiger eine Hyalinose der kleinen Arterien beobachtet wird, erschwert die Klarlegung der hierbei ausschlaggebenden Momente ungeheuer. Leider wurde beim Sammeln des Materials nicht genügend auf die Todesart, den Mechanismus des Sterbens, geachtet. Auf Grund vereinzelter vorliegender Angaben, z. B. bezüglich der Asphyxie bei Diphtherie, der Fälle von Hundswut usw. könnte man die Vermutung aussprechen, daß die spastischen Zustände bei der Ansammlung der Hyalinmassen in der Arterienwand eine Rolle spielen. Um dieses zu beweisen, müßten genauere Untersuchungen ausgeführt werden bezüglich des Einflusses der Todesart und der vorausgehenden Zustände auf die Gefäßwand.

Von gewaltsamen Todesfällen standen wir 13 zur Verfügung, hiervon 10 Kinder im Alter von 1 Monat bis zu 13 Jahren und 3 Erwachsene. Von allen diesen Fällen waren die kleinen Milzgefäße nur 5mal völlig frei von hyalinen Massen (1 monatiges Mädchen, aus dem Fenster gefallen, 3jähriger Knabe, durch Kopfschuß auf der Stelle getötet, sowie 5jähriger Knabe, 12jähriges Mädchen und 30jähriger Mann — Straßenbahnunfälle). In allen diesen Fällen waren die betreffenden Personen aus völliger Gesundheit heraus augenblicklich oder sehr bald

gestorben, und bei der Sektion fanden sich keinerlei Anzeichen einer akuten Krankheit. In den übrigen Fällen war der Tod einige Zeit, meist einige Stunden, nach dem Unfall eingetreten; bei allen diesen Personen bestand eine manchmal recht bedeutende Hyalinose. Vielleicht ist es möglich, daß hier im Zusammenhang mit dem Shock besondere Umstände vorlagen, die den Tonus der Gefäßwand änderten und hierdurch den Übertritt von Eiweißmassen in die Wandschichten begünstigten. Eine derartige Annahme müßte an einem größeren entsprechenden Material geprüft werden. Bei einem 4jährigen aus dem Fenster gestürzten und 2 Stunden danach gestorbenen Mädchen bestand eine recht bedeutende Hyalinose mit feintropfiger Verfettung, so daß angenommen werden muß, daß die Ablagerungen schon vor dem Unfall vorhanden waren.

In der Mehrzahl unserer Fälle lag eine recht genaue Vorgeschichte vor, sowohl in bezug auf überstandene Infektionen als auch andere Erkrankungen und den Zeitpunkt derselben. Im nachfolgenden teile ich die erhaltenen Ergebnisse mit, obgleich sich aus ihnen keine bestimmten Schlüsse ziehen lassen.

Bei Kindern, die 3 und mehr Infektionskrankheiten durchgemacht hatten, war in 72 % der Fälle Hyalinose vorhanden, bei Kindern mit 1—2 überstandenen Infektionen in 50 %. Bei Kindern mit der Angabe „bisher gesund“ bestand in 55 % der Fälle Hyalinose. Von 10 Kindern mit überstandener Scharlach fand sich 8mal Hyalin. In bezug auf Masern wurde folgendes festgestellt: von 32 Kindern mit überstandenen Masern war bei 17, also in 55 % eine meist stärker ausgeprägte Hyalinose vorhanden, ohne Masern in der Vorgeschichte von 20 Fällen in 15, also in 75 %; in der Hälfte dieser Fälle waren nur geringe Hyalinmengen vorhanden. So scheint denn die Hyalinose bei Kindern mit überstandenen Masern etwas seltener vorzukommen und auch der Grad ist ein geringerer. In Anbetracht der geringen Zahlen führe ich diese Beobachtungen aber nur als Rohmaterial an, ohne daraus Schlüsse zu ziehen.

In unseren Fällen mit bedeutend erhöhtem Blutdruck bestand gleichzeitig eine sehr hochgradige Hyalinose. In der Mehrzahl der Fälle war der Blutdruck nicht gemessen worden, jedoch ist es schwer denkbar, daß er bei allen Kindern mit ausgesprochener Hyalinose, also bei $\frac{2}{3}$ der Kinder, wesentlich erhöht war. Daher ist wohl eher anzunehmen, daß der Hochdruck das Auftreten der Hyalinose zwar begünstigt, nicht aber die entscheidende Ursache dieses Zustandes darstellt.

Die Hyalinose der kleinen Milzarterien ist also ein Vorgang, der schon beim Kleinkinde, sogar beim Säugling, vorkommt und etwa vom 3. Lebensjahr an nur wenig seltener beobachtet wird, als beim Erwachsenen. Der Entwicklungsgrad dieses Leidens ist auch bei Kindern häufig ein bedeutender, die Ausbreitung in der Milz eine wechselnde. Die hyalinen Eiweißmassen stehen in der Intima stets in nahen Beziehungen zu der Lam. elast. int. Häufig besteht eine diffuse oder feintropfige Verfettung des Hyalins. Andere sekundäre Veränderungen sowie eine Organisation der Massen oder sonstige Anzeichen ihrer Rückentwicklung fehlen völlig.

In Anbetracht des überaus seltenen Befundes von Anfangsstadien oder geringen Graden der Hyalinose wird der Eindruck erweckt, daß dieser Vorgang sich schnell abspielt und rasch seine volle Entwicklung erreicht. Anscheinend handelt es sich hier um eine Ansammlung von plasmaähnlichen Substanzen, die von der Lichtung her in die Arterienwand eindringen und sich hier nachträglich verdichten.

Es ist hierbei nicht ausgeschlossen, daß die kolloidale Zusammensetzung des Plasmas, besonders der Eiweißstoffe, eine Rolle spielt, jedoch fehlen bisher in dieser Richtung greifbare Anhaltspunkte.

Angesichts der völlig gleichartigen Befunde der Hyalinmassen sowohl bei Kindern wie bei Greisen, ohne Anzeichen einer Organisation oder anderer Veränderungen außer der erwähnten Verfettung ist es schwer denkbar, daß dieses die gleichen Massen sind, die sich durch viele Jahre hindurch hier erhalten haben. Daher muß mit der Möglichkeit einer Rückentwicklung gerechnet werden, die anscheinend derart geschieht, daß die hyalinen Massen sich unter gewissen Umständen wiederum verflüssigen können und so in die Gefäßlichtung zurücktreten. Da die Hyalinose der kleinen Arterien vorzugsweise in der Milz angetroffen wird und auch hier nur in bestimmten Gebieten des arteriellen Systems, so steht ihre Entwicklung wohl mit örtlichen Bedingungen im Zusammenhang.

Es ist möglich, daß die eigenartigen anatomischen und physiologischen Verhältnisse in der Milz hierbei eine wesentliche Rolle spielen, besonders die Bedingungen des Blutlaufes (*Hueck, Strasser, Barcroft*) mit den schnellen und starken Gefäßkontraktionen, der eigenartigen, teilweise durch die *Schweigger-Seidelschen* Hülsen geregelten Blutverteilung und der Möglichkeit einer zeitweise besonders starken Einschaltung gewisser Bezirke. Durch diese Verhältnisse wird anscheinend der Durchtritt von Plasma bzw. Eiweißmassen in die Gefäßwand erleichtert, es kommt zu einer Ansammlung der homogenen Massen und wohl auch zu einer Spaltung der Lam. elast. int.

Wenn man sich, wie es anscheinend die Tatsachen erheischen, auf den Standpunkt stellt, daß den mechanischen Momenten in der Form von Kontraktionen der kleinen Gefäße eine ausschlaggebende Rolle zufällt, so wird auch die fördernde Wirkung der Hypertonie als eines begünstigenden Hilfsfaktors für die Entstehung der Hyalinose verständlich.

Völlig analoge Eiweißmassen werden bekanntlich auch bei anderen Vorgängen in größeren Arterien vom muskulären Typus und in der Aorta beobachtet, sowie auch in Sehnen. Hierher gehören die an den Bruchstellen der Kalkablagerungen bei Tier und Mensch beschriebenen Massen (*Zinserling, Hesse*), die anscheinend ein in den Spalten verdichtetes Transsudat darstellen. Ähnliche Massen sah auch *Chalezkaja* in den Spalten zwischen den Faserbündeln der Achillessehne.

In der Arteria lienalis bestanden in den untersuchten Fällen vorzugsweise die üblichen Altersveränderungen — Spaltung der Lam. elast.

int. und beginnende Intimaverdickungen, die in keinerlei Beziehungen zur Hyalinose der kleinen Milzarterien standen.

Die endgültige genetische Klärung der Hyalinose und ihrer Entwicklungsbedingungen ist nur auf experimentellem Wege möglich. Bisher ist es nicht gelungen, eine Hyalinose der kleinen Gefäße künstlich hervorzurufen. Auf Grund der nunmehr vorliegenden Tatsachen dürften jedoch erneute Versuche in dieser Richtung nicht ganz aussichtslos sein.

Zum Schluß einige Worte bezüglich der gegenseitigen Wechselbeziehungen der Hyalinose und der Athero- bzw. Arteriosklerose. Wie aus der Gesamtheit des Dargelegten hervorgeht, stellt die Hyalinose der kleinen Arterien einen völlig eigenartigen Vorgang dar, sowohl was seine Lokalisation und Verbreitung betrifft, als auch den Verlauf und die Wirkung auf das betreffende Organ und den gesamten Organismus. Daher muß die Hyalinose aus der Zahl der Vorgänge ausgeschieden werden, die gewöhnlich unter der gemeinsamen Bezeichnung der Arteriosklerose zusammengefaßt werden.

Schrifttum.

Barcroft: Erg. Physiol. **25** (1926). — *Chalezkaja*: Virchows Arch. **1934**. — *Herxheimer*: Virchows. Arch. **174** u. **175**. — Berl. klin. Wschr. **1917**. Zit nach *Lubarsch*. — *Hesse*: Virchows Arch. **249**. — *Hueck*: Münch. med. Wschr. **1920**; Verh. dtsch. path. Ges. **23**. Tagg. **1928**. — *Klein*: Zit. nach *Lubarsch*. — *Krause*: Erg. Path. **22** (1927). — *Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. — *Matsuno*: Virchows Arch. **240**. — *Nakonetschny*: Virchows Arch. **245**. — *Nishikawa*: Zit. nach *Lubarsch*. — *Stilling*: Virchows Arch. **103**. — *Strasser*: Beitr. path. Anat. **70**. — *Zinserling*: Beitr. path. Anat. **1934**.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. Rössle].)

Untersuchungen über den geweblichen Aufbau der Geschwülste des peripheren Nervensystems.

Von

Hans-Joachim Scherer.

Mit 29 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Januar 1934.)

Einleitung.

Angesichts des wahrhaft unübersehbaren Schrifttums, das den Geschwülsten des peripheren Nervensystems bereits gewidmet ist, bedarf jede neue Veröffentlichung einer Begründung. Sie wird jedem schwerfallen, der — wie z. B. *Korbsch* u. v. a. — von der *grundsätzlichen* Lösung der Neurinomfrage seit *Verocay* überzeugt ist. Aber bereits das oberflächlichste Studium der Literatur lehrt, daß diese Überzeugung ein Irrtum ist. Schon der Kernpunkt der *Verocayschen* Lehre, die neuroektodermale Herkunft der Neurinome, ist gerade in den letzten 10 Jahren wieder der Gegenstand der lebhaftesten Angriffe geworden, und die kürzlich erschienene Handbuchdarstellung des Neurinomproblems durch *Orzechowski* zeigt in ihrer ausgezeichneten Gegenüberstellung aller für und wider die ekto- oder mesodermale Genese erhobenen Beobachtungen die außerordentlichen Schwierigkeiten einer Entscheidung auf.

Diese sind in jüngster Zeit in vorher ungeahntem Maße vermehrt worden durch neue allgemeinpathologische Feststellungen bzw. Behauptungen wie z. B. die von *Masson* mit der ganzen französischen Schule gelehrtete Fähigkeit der ektodermalen Stützelemente des peripheren Nerven zur Kollagenbildung. Ebenso ist das von *Masson* entdeckte Vorkommen hochentwickelter organoider Bildungen („Tastkörperchentumoren“) in Neurinomen eine Tatsache, die in gleicher Weise allgemeinpathologische Fragestellungen wie lang umstrittene Fragen (die Bedeutung der kernfreien Bänder!) in dem hier zu behandelnden Sonderfall berührt. In noch höherem Maße aber gilt dies von einer weiteren, bereits von manchen älteren Untersuchern (z. B. *Orzechowski* und *Nowicki* 1912) betonten, aber nicht näher behandelten oder gar gelösten Frage: Der Tatsache des so eigenartigen Unterschiedes im geweblichen Aufbau der peripher und mehr zentralwärts sitzenden bzw. der multiplen und solitären Nerventumoren. Gerade diese immer wieder zu erhebende Feststellung — die überaus große, aber doch gewissen unerklärlichen Regeln folgende Buntheit des histologischen Baues — muß auf jeden, der neu und ohne vorgefaßte Meinungen an das Studium

der peripheren Nerventumoren herantritt, außerordentlich verwirrend wirken. Und dabei ist nur allzu deutlich, daß die meisten Veröffentlichungen auch der letzten 10—20 Jahre diese Fragestellung überhaupt nicht gesehen haben. Ein weiterer, durch logische Nachlässigkeiten wie ungenaue Begriffsbestimmungen höchst unklar gewordener Fragenkomplex knüpft sich an die besonders in der französischen Literatur übliche Bezeichnung der Neurinome als „periphere Gliome“. Einmal geht sie von einer vorläufig unbegründet vereinfachten und schematisierten Auffassung des *Schwannschen* Apparates aus, zum anderen aber wird durch die Bezeichnung „peripheres Gliom“ für „Neurinom“ ein unklarer Begriff durch einen noch viel unklarerer ersetzt. Denn das Gliomproblem ist heute von einer Lösung in histogenetischer Hinsicht noch weit entfernt; zur Begründung dieser Behauptung genügt es, die Anschauungen von *Cushing-Bailey*, *Hortega*, *Ostertag*, *Singer-Seiler* — um nur einige der markantesten Antipoden hervorzuheben — einander gegenüberzustellen.

Das gesamte Schrifttum hinterläßt ein fast quälendes Gefühl der Unbefriedigtheit. Wenn eine so ungeheure Zahl zum Teil äußerst sorgfältiger Arbeiten nur zu dem Resultat geführt hat, daß alle überhaupt möglichen Hypothesen nach wie vor mit gleicher Heftigkeit und Ausschließlichkeit vertreten werden, so kann das nur an irgendwelchen *grundsätzlichen* Fehlern in der Bearbeitung und Betrachtung der ganzen Frage liegen. Unter diesem Gesichtswinkel gesehen ergibt sich für unseren Sonderfall bald dasselbe, was auch bei so vielen anderen Fragestellungen mehr oder weniger deutlich als „Krise der Morphologie“ empfunden wird: Ein Teil der Probleme wird für die rein *histologischen* Hilfsmittel *methodisch*, für die eng „cellularpathologische“ Betrachtungsweise *gedanklich* unlösbar bleiben müssen. Ein Teil aber ist bei geeigneter Materialauswahl (die an sich eben bereits einen sehr vernachlässigten Teil morphologischer Arbeitsmethodik darstellt!) sicher auch mit den jetzt vorhandenen Mitteln zu entscheiden, wenn man die allzu „mosaikartige“ Anwendung cellularpathologischer Vorstellungen einmal allgemeiner durch jene neuen biologischen Auffassungen ersetzt haben wird, die sich um den Organisatoren- und Feldbegriff krystallisieren.

Die Aufgabe dieser Arbeit bewegt sich danach in zwei Richtungen. Sie wird einmal scharf herauszustellen haben, welche der so viel umstrittenen Fragen mit den bisher angewendeten Mitteln einfach nicht zu entscheiden sind. Diese negative Feststellung allein kann einen Fortschritt erreichen: Erst wenn sich die Überzeugung durchsetzt, daß eine weitere Bearbeitung der Frage in der bisher üblichen Form eine Arbeit mit untauglichen Mitteln ist, wird versucht werden, mit neuen, aussichtsreicheren Methoden weiter zu kommen. Auf der anderen Seite aber soll in dieser Arbeit gezeigt werden, daß sich bei kritischer Sichtung der einschlägigen Literatur unter Auswertung eines größeren, recht

verschiedenartig zusammengesetzten Materials doch auch bei rein „morphologischer“ Bearbeitung noch eine Reihe neuer Gesichtspunkte und Ergebnisse gewinnen lassen. Daß bei dieser Zielsetzung nicht im entferntesten eine Vollständigkeit in der Darstellung der Literaturergebnisse oder morphologischer Details des bearbeiteten Materials angestrebt werden kann, liegt auf der Hand.

Die Arbeit nimmt ihren Ausgang nicht von der Hypothese, sondern allein vom Material, das eben durch seine Zusammensetzung zur Erörterung der eben berührten Fragestellungen ganz besonders herausfordert. Denn daß die so zahlreichen kasuistischen Einzelveröffentlichungen dazu ungeeignet sind, liegt auf der Hand. Es hat dem Neuronproblem zweifellos zum Nachteil gereicht, daß andererseits die großen zusammenfassenden Arbeiten, die in ihrer Art an Vollständigkeit und Sorgfalt vorbildlich sind, sich auf ein jeweils ziemlich einheitliches Material beschränken: *Verocay*, *Herxheimer-Roth* auf multiple Neurofibromatosen („typische“ Recklinghausenfälle) ohne ausreichende Berücksichtigung von Solitärtumoren, und umgekehrt *Henschen* (Acusticustumoren) und *Antoni* (Geschwülste der Rückenmarkswurzeln) auf Solitärtumoren und noch dazu jeweils solche ganz gleichen Ursprungs!

Demgegenüber aber ist der Rahmen des hier berücksichtigten Materials so groß wie irgendmöglich gewählt worden. Außer solitären Tumoren verschiedensten Sitzes (Mediastinum, Acusticus, periphere Nerven) und Aufbaues (neben typischen Neurinomen auch „atypische“ Bilder, ferner Ganglioneurome und Sympathoblastome) kommen generalisierte Neurofibromatosen zur Verwendung, und mit voller Absicht werden auch die zentralen Veränderungen in Betracht gezogen, ebenso wie in einer anschließenden Veröffentlichung einige diagnostisch zweifelhafte Fälle mit zur Erörterung gestellt werden, als wertvollster Prüfstein dafür, was wir wirklich *wissen* und was nicht. Nur auf diese Weise ist meines Erachtens eine unvoreingenommene und nicht von vornherein durch einseitige Materialauswahl eingeengte Betrachtung der Probleme möglich, die die peripheren Nerventumoren stellen.

Herrn Professor *Rössle* bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die Überlassung des großen und außerordentlich wertvollen Materials, das zu einem erheblichen Teil von ihm selbst gesammelt wurde, zu größtem Dank verpflichtet. Ein besonderes Wort des Dankes sei auch Herrn Geh. Rat *Sauerbruch* für die freigebige Überlassung einschlägiger Mediastinalgeschwülste gesagt.

Zur Beurteilung „elektiver“ Färbemethoden.

Eine unendliche Zahl von Veröffentlichungen über periphere Nerventumoren stützt ihre zum Teil sehr weittragenden Schlüsse mehr oder weniger ausschließlich auf den Ausfall spezifischer Färbemethoden, und die oft völlig entgegengesetzten Anschauungen einzelner Untersucher, ja ganzer Schulen, beruhen eben auf der Verschiedenheit der mit elektiven Methoden erhaltenen Ergebnisse bzw. deren

Bewertung. Die Ursache vieler dieser Unklarheiten liegt einmal an der in vielen (besonders kasuistischen) Arbeiten hervortretenden mangelnden Vertrautheit mit den betreffenden Spezialfärbungen, im übrigen aber an einer offensichtlich sehr weitverbreiteten *grundsätzlichen* Überschätzung der Leistungsfähigkeit von Elektivverfahren.

Dem sei hier zunächst ganz *allgemein* ein grundlegender Satz der wissenschaftlichen Färbetechnik in dem Ausspruch *Möllendorfs* entgegengestellt: „Tatsächlich lassen sich alle Strukturen,, mit allen Farbstoffen,, färben.“ Für den Sonderfall der Neurinome hat ferner bereits *Krahn* in besonderen Studien die Spezifität der in Frage kommenden Färbungen bestritten, deren Ausfall zum Teil unmittelbar von der Willkür der Untersucher abhängt, und eine Entscheidung der schwebenden Fragen auf Grund der *Struktur*, nicht des färberischen Verhaltens gefordert. Es bezog sich dies aber in erster Linie auf das so viel zitierte Verhalten der Neurinomfasern gegenüber der *van Gieson*-Färbung. An dieser Stelle muß die Forderung zu kritischster Bewertung zweier anderer Gruppen von Elektivfärbungen etwas eingehender begründet werden, die bis zum heutigen Tage vielfach in höchst unzureichender Weise zur Entscheidung grundsätzlich wichtiger Fragen herangezogen werden: der *Fasergliafärbungen* und der *Silberimprägnationen* für Nerven- bzw. präkollagene Fasern.

Für die ersteren handelt es sich in erster Linie um die *Holzer*-Methode. Jedem Erfahrenen ist bekannt, daß sie im Zentralnervensystem bei richtiger Ausführung gewöhnlich Gliafasern elektiv darstellt, *wenn (wo) keine nennenswerten Bindegewebsmengen vorhanden sind*. Haben wir aber (z. B. bei mesenchymaler Organisation eines Erweichungsherd) viel Bindegewebe im Schnitt, so färbt sich dieses auch im Zentralnervensystem *fast stets mit an*. *Es ist deshalb in peripheren Nerventumoren mit reichlich Bindegewebe überhaupt nicht auf eine elektive Färbung zu rechnen*, auch von mir vorgenommene Versuche, durch vermehrten Essigsäurezusatz eine Nichtfärbung des Bindegewebes zu erreichen, blieben völlig erfolglos. Auf der anderen Seite ist für die Beurteilung eines *negativen* Ausfalles der im allgemeinen recht vollständig färbenden Methode (gut fixiertes Material vorausgesetzt!) die Tatsache zu berücksichtigen, daß sich unter bestimmten, z. B. durch den Krankheitsprozeß bedingten Verhältnissen absolut keine Faserglia anfärbt, obwohl der ganzen Sachlage nach diese reichlich vorhanden sein muß: z. B. im Sklerosestadium der funikulären Spinalerkrankung (vgl. *Bodechtel*). Ebenso habe ich auf das negative Verhalten des Paviangehirns gegen die *Holzer*-Färbung aufmerksam gemacht, und *Bielschowsky* schreibt allgemein (*nicht auf die Holzer-Methode speziell bezogen*): „Denn grade bei der Darstellung des Glia zeigt sich, daß nicht nur bei den verschiedenen Tierarten die Zentralorgane besondere Eigentümlichkeiten gegenüber den einwirkenden Reagenzien besitzen, sondern daß auch bei einem und demselben Tier verschiedene Gebiete desselben Organs erhebliche Unterschiede aufweisen.“ Dasselbe konnte *von Sánttha* feststellen. Auf unsere Frage zugeschnitten besagen diese Feststellungen: Da die Möglichkeit elektiver Darstellung eines Gewebsbestandteiles offenbar weitgehend von dem physikalisch-chemischen Zustand des Gewebekomplexes abhängt, so ist es selbstverständlich, daß eine für das *Gehirn* ausgearbeitete Methode nicht mit verwertbarer Zuverlässigkeit an irgendwelchen andersartigen Gewebsteilen arbeitet.

Genau die gleichen Schwierigkeiten machten sich ja von Anfang an bei der *Bielschowskyschen Silberimprägnation* für Neurofibrillen geltend und veranlaßten die Ausarbeitung verschiedener Modifikationen dieser am Zentralnervensystem so leicht zu handhabenden Methode für das periphere Nervensystem. Für die außerordentlichen Schwierigkeiten der Beurteilung gerade der mit diesen Modifikationen gewonnenen Bilder aber möchte ich voll und ganz die Ausführungen *Herxheimers* unterschreiben. Auch bei völlig gleichartiger Behandlung fallen mehrere

Schnitte desselben Objektes sehr oft sehr verschieden spezifisch aus; ein Vergleich mehrerer Schnitte ist also stets nötig, um ein klares Bild zu erhalten. Und auch *Herxheimer* kommt auf Grund seiner Erfahrungen mit *dieser* Methode zu dem allgemeinen Schluß: Die *Struktur* hat im Zweifelsfalle zu entscheiden, das färberische Verhalten *allein* erlaubt oft *keine* sichere Entscheidung zwischen Neurofibrille und Bindegewebe.

Die Erwähnung dieser Dinge, die jedem mit der Technik vertrauten geläufig sind, erschien mir an dieser Stelle unumgänglich, um die Notwendigkeit einer scharf kritischen Einstellung gegenüber Literaturangaben zu begründen, die kritiklos die postulierte „Elektivität“ einer Färbung ohne weiteres als gegeben annehmen und auf derart gewonnenen Ergebnissen ganze Lehrgebäude aufbauen. Wenn man z. B. sagt, daß sich die nach *Holzer* oder mit Silber angefärbten Fibrillen durch ihre *Struktur* von den gleichzeitig angefärbten Bindegewebsfasern unterscheiden lassen, so ist das doch nicht mehr das nach Art einer untrüglichen chemischen Farbreaktion zu betrachtende Resultat einer spezifischen Färbung, sondern als möglicherweise schon subjektiv gefärbte Deutung ganz anders zu bewerten; man braucht dazu naturgemäß auch keine spezifische Färbung. Völlig unbrauchbar sind die nur allzu häufigen Angaben, in denen nicht gesagt wird, welche Modifikation der *Bielschowsky*-Methode gebraucht wurde; daß diese (gemeint ist dann vermutlich meistens die *Maresch*-Modifikation) von manchen Autoren dabei als Testfärbung für Bindegewebe betrachtet wird, steigert die hier herrschende Verwirrung noch weiter. Gewisse, besonders von amerikanischen Forschern (s. *Penfield*) vertretene Anschauungen würden wahrscheinlich nicht bestehen, wenn man dort nicht in geradezu fanatischer Weise Silberimprägnationen aller Art als überhaupt einzig erlaubte „zeitgemäße“ Methoden betrachten würde und ohne die geringsten Bedenken von der absoluten Zuverlässigkeit z. B. einer „spezifischen Imprägnation für Mesenchymfasern“ überzeugt wäre. Es kann demgegenüber nur gesagt werden, daß die oben angeführte Bemerkung *Herxheimers* über die Launenhaftigkeit von Silbermethoden nicht etwa nur für den von ihm genannten Spezialfall, sondern erfahrungsgemäß für *sämtliche* Imprägnationsverfahren, wenn auch in wechselndem Grade, gilt. Die leider nicht genügend verbreitete Kenntnis dieser technischen Voraussetzungen ist ohne Zweifel einer der Hauptgründe für die im Recklinghausenschrifttum heute herrschende Verschiedenartigkeit der Anschauungen.

Welche allgemeinen Lehren ergibt ein Überblick über die Entwicklung unserer Kenntnisse von den Sympathomen?

Wenn hier einleitend kurz auf die Lehre von den primitivsten Geschwülsten des peripheren bzw. sympathischen Nervensystems eingegangen wird, so geschieht dies sozusagen als didaktischen Erwägungen heraus. Es handelt sich um eine Geschwulstform, deren nervöser Charakter, deren Morphologie und Histogenese schon seit mehr als 20 Jahren einwandfrei geklärt ist. Bevor aber dieser Abschluß erreicht wurde, weist die Geschichte der Erforschung dieser Tumoren eine Reihe von Irrtümern auf, die von der jetzt gesicherten Kenntnis aus rückblickend noch einmal zu erörtern in mehrfacher Richtung vorteilhaft erscheint für ganz ähnliche Fragestellungen der Neurinomlehre, die ja von einer befriedigenden Klärung noch recht weit entfernt ist: aus den bei den „Sympathomen“ früher begangenen Fehlern läßt sich für die Neurinome verschiedenes lernen.

Für die Sympathogoniome steht heute folgendes fest: Es handelt sich um Geschwülste des sympathischen Systems bei Kindern¹ [besonders in Nebennieren, im Bauchgrenzstrang, aber auch als Primärtumoren in Leber (*Jungmichel*) und an anderen Orten beobachtet], die ihren Ausgangspunkt von undifferenzierten Sympathicusbildungszellen nehmen. Ihre Differenzierung kann nach 2 Richtungen hin erfolgen, und dabei jeweils bis zu einem sehr verschiedenen hohen Grade gelangen: In Richtung der Ganglioneurome und der Paragangliome. Letztere interessieren hier nicht weiter, sie sind der spärlichen Kasuistik nach (Zusammenstellungen siehe *Hedinger, Miller*) entschieden seltener als die Differenzierungen zu nervösen Geschwülsten im engeren Sinne. Von diesen sollen hier zunächst die unreifen Formen einer Betrachtung unterzogen werden, deren Herkunft und nervöse Natur früher ebenso strittig war wie es die der Neurinome (für manche Autoren wenigstens) heute noch ist: Als äußerst zellreiche, aus lymphocytenähnlichen Rundzellen bestehende, zu Blutungen und Nekrosen neigende, destruierend und metastasierend wachsende Geschwülste hat man sie lange ohne weiteres zu den Rundzellensarkomen gerechnet!

Erst nach und nach stellte sich heraus (*Marchand, Küster, Schilder, Landau, Pick, Wright* u. a.), daß die Tumorzellen größer als gewöhnliche Lymphocyten sind, und in ihrer mehr oder weniger deutlich ausgebildeten Lagerung in Balken und Rosetten eine erstaunliche Ähnlichkeit mit dem embryonalen Sympathicusgewebe aufweisen. Dabei wurden — ein sehr lehrreicher Fehler! — diese Tumoren von verschiedenen Seiten (s. *Küster, Schilder*) zunächst kurzerhand als „Gliome“ des Sympathicus oder der Nebennieren bezeichnet; die Rosetten enthielten ein feines Faserwerk, das sich bei *van Gieson*-Färbung gelb tönnte und dessen Struktur den normalen Nervenfasern nicht ähnelte. Diese Tatsachen genügten für *Küster, Schilder* u. a., um die Fasern trotz des Fehlens gelungener Gliafärbungen „per exclusionem“ als „zweifelsfreie“ Gliafasern anzusprechen und damit die Tumoren als Gliome zu betrachten. Diese Behauptungen wurden durch kritischere Untersucher (*Wiesel* 1905) sehr früh zurückgewiesen, und später bauten besonders *Wright* und *Pick* die Lehre von der Neuroblastennatur der fraglichen Zellelemente weiter aus unter ausdrücklicher (s. *Pick*) Betonung des neurofibrillären Charakters der strittigen Fasern. Der auch die bedingungslosen Anhänger elektiver Färbemethoden überzeugende Nachweis ihrer unzweifelhaft neurofibrillären Natur gelang erst *Herrheimer* (und später *Bülbring*) mit der modifizierten *Bielschowsky*-Methode, und man fand auch später Fälle mit allen Übergängen von unreifen Sympathoblasten zu weit differenzierten Ganglienzellen in einem Tumor („Neuroblastoma gangliocellulare“, *Bülbring, Mencarelli* u. a.), was an sich schon den Gliacharakter der Rundzellen einwandfrei widerlegte. Daß sich bei Zusammenfassung *verschiedener* Fälle eine kontinuierliche Reifungsreihe von undifferenzierten Sympathomen bis zu hochentwickelten Ganglioneuromen aufstellen läßt, war von Anfang an betont worden (*Oberndorfer, Pick* u. a.).

Dieser Überblick über die Entwicklung unserer Kenntnisse einer zweifelsfrei nervösen Geschwulstform sollte zu denken geben, wenn man sieht, daß die Neurinome vielfach deshalb als „Gliome“ betrachtet werden, weil ihre Fasern sich „weder wie Bindegewebe noch wie Neurofibrillen“ färben; daß zwar ferner in der riesigen Neurinomkasuistik

¹ Die Lehre *Landaus*, daß diese Geschwülste gleichzeitig mit der Reifung ihres Trägers völlig (zu Ganglioneuromen) ausreifen, daß also mit anderen Worten bei Erwachsenen unreife Sympathome überhaupt nicht vorkommen, läßt sich in dieser Ausschließlichkeit nicht mehr halten, nachdem jetzt bereits eine Reihe maligner Sympathoblastome beim Erwachsenen bekanntgeworden sind (s. *Blumensaat, Capaldi* u. a.).

auffallend oft „Lymphocytenhaufen“ erwähnt werden, ohne daß jemand einmal genauer untersucht hätte, ob hier wirklich nur Lymphocyten vorliegen. Und wenn man die „Rosetten“ der Sympathome in ihrer *charakteristischen* Bedeutung vielfach verkannte, indem und weil man sie mit allen möglichen oberflächlich ähnlich erscheinenden Rosetten ganz anderer Wesensart („Pseudorosetten“ vieler Gliome, Neuroepithelsterne der Retinagliome) zusammenwarf, so wird das ein Hinweis sein müssen, für die Palisadenstrukturen der Neurinome kritisch zu erwägen, welche der zahlreichen vertretenen Erklärungsmöglichkeiten dem *Wesen* der Sache gerecht werden, und welche irrtümlich auf Grund äußerlicher Ähnlichkeiten mit ganz anders zu deutenden Bildern als Erklärung herangezogen wurden.

Endlich kann hier ein letzter Punkt von *allgemeiner* Bedeutung für die Nervengeschwülste an Hand der historischen Entwicklung der Sympathomlehre und unter Berücksichtigung eines eigenen Falles vorweg erörtert werden: Die Frage der diagnostischen Abgrenzung jener Geschwulstformen, deren Ausreifung so mangelhaft ist, daß fast alle für eine Diagnose erforderlichen Merkmale fehlen. Hatte man früher die Sympathome ohne weiteres als „banale“ Rundzellensarkome aufgefaßt, so schlug bald das Pendel nach der anderen Richtung aus: Schon 1912 bemerkte *Pick*, daß es viele atypische Formen gäbe, völlig unreife Bildungen, die weder Fasern noch überhaupt Rosetten entwickelten und die infolgedessen kaum von alveolären Rundzellensarkomen zu unterscheiden wären. In dem Worte „kaum“ liegt dabei die ganze Problematik der Diagnose in solchen Fällen. Denn es besteht jetzt die Gefahr, daß man, umgekehrt wie früher, viel zu viel banale Sarkome als unreife Sympathome betrachtet.

Die *theoretisch-wissenschaftliche Schwierigkeit* der Frage wird am besten beleuchtet durch den jüngst von *Harbitz* unternommenen interessanten Versuch, die bisher als „Adenosarkome“ beschriebenen Nierentumoren bei Kleinkindern als maligne Neuroblastome aufzufassen:

Diese Anschauung stützt sich einmal darauf, daß die Rundzellen hier häufig in Rosettenform liegen, zum anderen werden die drüsenschlauchähnlichen Bildungen als blastomatöse Medullarepithelbildungen gedeutet. Daß irgendwelche spezifisch nervöse Differenzierungsprodukte *nicht* nachgewiesen werden konnten, kann natürlich durch die Unreife der Geschwulst erklärt werden, aber die ganze Auffassung kann eben infolge dieser Schwierigkeit nur eine Wahrscheinlichkeit beanspruchen, deren größere oder geringere Einschätzung ganz dem subjektiven Ermessen unterliegt.

Die *praktisch-diagnostischen Schwierigkeiten* können durch einen eigenen Fall (P. R. 23. 11. 31) kurz beleuchtet werden.

Nierenexstirpation bei einem 6jährigen Knaben; oberer Pol der Niere mit Einschluß der Nebenniere ersetzt durch eine ziemlich weiche, schwammige, von Blutungen durchsetzte Geschwulst von sehr bunter Schnittfläche; Begrenzung gegen Nieren- und Fettgewebe sehr unscharf. Die mikroskopische Untersuchung ergibt zunächst, daß der Tumor genetisch offenbar nichts mit dem Nierengewebe zu tun

hat: Er dringt unregelmäßig in dieses ein, läßt aber stellenweise noch Reste einer Bindegewebskapsel erkennen, die jetzt an den meisten Stellen durchbrochen ist. Die Geschwulst selbst setzt sich zusammen aus ungleich großen, meist ziemlich dichten Haufen von runden bis länglichen, meist etwas über lymphocytengroßen Kernen mit mäßig starkem Chromatingehalt ohne deutlich erkennbares Plasma; nur an einigen Stellen hat man den Eindruck, als ob von den Zellen, die hier einen feinen Plasmasaum zeigen, feinste Fasern von einem Zellpole ausgehen. Sehr häufig Mitosen. Eine Anordnung in Rosetten ist in den vorliegenden Schnitten niemals deutlich, es bleibt hin und wieder nur der unbestimmte Eindruck einer angedeuteten Lagerung in Kreisen. Stellenweise glaubt man bei schwacher Vergrößerung drüsenschlauchartige Lumina vor sich zu sehen, doch erweist sich dies als Täuschung: Die äußeren Lagen der Zellnester sitzen offenbar dem gefäßführenden Stroma fest auf und bleiben in ihrer Lage, auch wenn sich die inneren Zellagen von ihrer Unterlage ablösen. Das Geschwulststroma ist ein mäßig gefäßreiches, ziemlich kernarmes, sehr locker und oft retikulär gefügtes Bindegewebe. Sehr ausgedehnt sind in allen Teilen der Geschwulst Nekrosen und Blutungen.

Eine *sichere* Diagnose ist bei diesem Befunde nicht möglich. Auch eine Berücksichtigung *aller* differentialdiagnostischen Möglichkeiten kann in diesem Falle nur zu der von *Harbitz* für seine *unreifen* kindlichen Nierentumoren gemachten Feststellung führen: Ebensogut wie ein Sarkom kann es ein „Medulloblastom“ oder ein Neuroblastom mit kleinen, noch undifferenzierten Zellen sein. Es ist müßig, die eine oder andere Möglichkeit beweisen zu wollen; daß beim heutigen Stande unserer Kenntnisse die Annahme einer nervösen Herkunft näher liegt, ist eine mehr statistisch gewonnene Einstellung, aber keine an Hand des Einzelfalles gestellte Diagnose. Die grundsätzliche Verkenning dieser Sachlage ist der Herausarbeitung scharfer differentialdiagnostischer Merkmale für fragliche Nerventumoren nur hinderlich, und hemmt damit unsere Kenntnisse, statt sie zu fördern.

Die Ganglioneurome.

Ihr Verhältnis zu den Neurinomen.

Ihre Bedeutung für die Frage der multicellulären Genese von Neurofibrillen.

Eine eingehendere Schilderung der Ganglioneurome ist für unsere weiteren Fragestellungen deshalb von Bedeutung, weil sich, wie gerade in dieser Arbeit ausführlich begründet werden soll, entscheidend wichtige Befunde für die Auffassung der Neurinome ergeben. Die Ganglioneurome sind insofern ein geeignetes Vergleichsobjekt, als ihre Morphologie in den grundsätzlichen Fragen klargestellt ist; von jeher — und bis heute unbestritten — sind sie als *die* Nervengeschwülste *κατ' ἐξοχήν* aufgefaßt worden. Daß sie durch eine kontinuierliche Reihe von Übergangsbildern mit den zuerst gestreiften unreifen Sympathicustumoren verbunden sind, wurde bereits erwähnt.

Wenn sich die folgende Beschreibung gerade auf 3 Ganglioneurome des *Brustsympathicus* stützt, so entspricht das nicht etwa der häufigsten Lokalisation, die erfahrungsgemäß weitaus in einem retroperitonealen Sitz zum Ausdruck kommt (s. *Brunner, McFarland*); sondern diese Häufung von Mediastinaltumoren erklärt

sich aus dem äußeren Grunde, daß die Fälle Operationsmaterial der *Sauerbruch*schen Klinik darstellen. Über den *Ausgangspunkt* der hier zu schildernden Fälle läßt sich genau besehen auch nicht mehr aussagen, als was *Loretz* bei der Beschreibung des ersten derartigen Mediastinalganglioneuroms schrieb: Daß der Ursprungsort in Anbetracht der paravertebralen retropleuralen Lage mit Wahrscheinlichkeit im Grenzstrang zu suchen sei. Diese Annahme ist auch für alle späteren Fälle gemacht worden, wobei manche Autoren darauf hinweisen, daß ein *Beweis* für den sympathischen Ursprung dieser meist sehr großen Tumoren im Einzelfalle genau genommen nicht zu erbringen sei (s. unter anderen *Geymüller*, *Brunner*).

Die schon von *Oberndorfer* 1907 getroffene Feststellung, daß sich diese Ganglioneurome auch bei verschiedenstem Sitz in ihrem Aufbau auffallend gleichen, bestätigt auch heute noch ein Überblick über die inzwischen recht umfangreich gewordene Kasuistik. Hier soll aber aus guten Gründen nicht auf das *Verbindende*, sondern auf das *Trennende* das Gewicht gelegt werden, und statt der Grundtatsachen, über welche Klarheit herrscht, ist hier gerade auf die Punkte kritisch einzugehen, die noch umstritten, bestreitbar, anders deutbar oder überhaupt noch nicht bearbeitet sind. Auch in diesem Kapitel wird nicht etwa Vollständigkeit in der Schilderung morphologischer Einzelheiten angestrebt, sondern ein scharfes Herausstellen einiger *allgemein* wichtiger Befunde.

Unsere 3 Fälle stimmen untereinander sowie mit den im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen darin überein, daß sich einwandfrei als Ganglienzellen erkennbare Elemente eingelagert finden in ein faseriges Grundgewebe, das in jedem Falle äußerst reich an Neurofibrillen mit *Schwann*schen Scheiden bei wechselndem Gehalt an Bindegewebe ist (s. Abb. 1).

Die *Architektur* dieses Grundgewebes ist aber bereits in den einzelnen Fällen verschieden, und auch innerhalb *eines* Tumors wechselnd. Der Fall Schm. zeigt z. B. folgendes Verhalten:

Es durchflechten sich gröbere und feinere Balken eines sehr feinfibrillären, vielfach leicht wellig verlaufenden Gewebes, das sich im ganzen bei van Gieson ziemlich stark rot färbt, und dessen Kerne teils langgestreckt, mit spitzen Enden, teils mehr oval sind. Die Dichtigkeit, in der die Balken angeordnet sind, wechselt. Zwischen ihnen befindet sich ein außerordentlich lockeres, äußerst weitmaschiges, retikuläres Gewebe (vgl. Abb. 2), das aus van Giesonroten, extrem zarten Fasern besteht, und in das spärlich kleine, runde, chromatinreiche, fast völlig plasmalose Kerne eingestreut sind, neben spindeligen oder auch runden, größeren, mit Plasma-leib versehenen Elementen. Die Fasern dieses Reticulums lassen sich kontinuierlich in die größeren Balken hinein verfolgen.

Nähert man sich der Kapsel des Tumors, so rücken die Balken immer dichter zusammen, das lockere Netzwerk schwindet mehr und mehr, und so entwickelt sich unter der Bindegewebskapsel eine ziemlich breite „kompakte“ Zone (die in die zentral gelegene „spongiöse“ fließend übergeht, Abb. 1), die ausschließlich aus sehr kernreichem, wellig ziemlich wirr durcheinanderlaufendem, fibrillärem Gewebe besteht, in dem bei van Gieson-Färbung ein mehr und mehr gelbroter Farbton auftritt, je dichter es wird. *Von typisch neurinomatösem Gewebe kann aber bei dem völligen Fehlen der charakteristischen feinen Neurinomfasern, von stärkerer Flechten- und Wirbelbildung, von Kernbändern usw. auch hier nicht gesprochen werden.* Auch die kompakten Teile erinnern schon im Zellbild weit mehr an normales *Nerven-* als an

Neurinomgewebe. Tatsächlich zeigt das *Bielschowsky*-Bild überall massenhaft tadellos imprägnierte Achsenzyylinder¹, wenn auch ihr Mengenverhältnis dem wechselnden Bindegewebsreichtum entsprechend etwas schwankt. Dagegen erweist sich das feine weitmaschige Reticulum zwischen den Nervenbalken der spongiösen Partien als nicht neurofibrillär, es entfärbt sich stets völlig bei Essigsäurezusatz.

Es zeigt sich hier also zunächst ein sehr auffälliger Unterschied in der Grundgewebsstruktur der zentralen und peripheren Tumorpartien im Sinne der Bildung einer zentralen „Spongiosa“ und peripheren „Compacta“.

Das Massenverhältnis der beiden Zonen ist in den einzelnen Fällen verschieden, und auch in den Schnitten *eines* Tumors wechselnd: Bald wird die Compacta außerordentlich massig, bald nimmt die Spongiosa den Hauptraum ein, und die kompakte Zone ist nur unmittelbar subkapsulär nachweisbar.

Es ist auffallend, daß dieser hier in 3 Fällen so in die Augen fallende Strukturunterschied im Schrifttum kaum beachtet wurde (nur *Knauß* spricht von „myxomatöser Auflockerung“ der zentralen Tumorpartien, doch scheint es sich um etwas ganz anderes als in unseren Fällen zu handeln); vielleicht ist das durch Untersuchung zu kleiner Schnitte erklärlich: In unseren Fällen lagen etwa faustgroße Geschwülste vor. Vielleicht fehlen in kleineren Tumoren diese Unterschiede tatsächlich — auch in einem unserer Fälle waren sie nur angedeutet, in den beiden anderen allerdings *sehr* ausgesprochen. Die *Bedeutung* dieses Befundes, besonders als etwaiger Ausdruck eines Reifungsprozesses, soll später noch kurz gestreift werden.

Dagegen muß hier im Hinblick auf die große *allgemeine* Bedeutung die Frage geprüft werden, ob diese unzweifelhaft nervösen Geschwülste tatsächlich *Neurinomgewebe* bilden — eine Feststellung, die ohne weiteres die ektodermale Neurinomabkunft zur unbestreitbaren Tatsache machen würde. *Seiler* hat kürzlich einen Fall mitgeteilt, den er in diesem Sinne auswertet.

In einem als malignes Sympathicusganglioneurom bezeichneten Tumor (bei einer 86jährigen Frau!) fanden sich neben unreifen Sympathicusbildungszellen, Neuroblasten und ziemlich weit gereiften Ganglienzellen große Mengen feinfibrillären Gewebes, das auf Grund des färberischen und strukturellen Verhaltens als Neurinomgewebe angesprochen wird. Es wird hier von denselben Rundzellen abgeleitet, die sich auf der anderen Seite zu Ganglienzellen differenzieren, nicht von ausgereiften *Schwannschen* Zellen. Wenn *Seiler* seine Auffassung damit stützen will, daß er verschiedene mehr oder weniger undeutliche Angaben der Literatur über Ganglioneurome als von den Autoren verkanntes oder nicht gewürdigtes Neurinomgewebe deutet, so ist das ein etwas gefährliches Beginnen. Sieht man von den zentralen Ganglioneuromen (bei denen die sichere gewebliche Identifizierung bei der Konkurrenz des Gliagewebes noch größeren Schwierigkeiten unterliegt) ab, so käme

¹ Im Hinblick auf so zahlreiche ähnliche Irrtümer bei Neurinomen sei — der Kuriosität halber — erwähnt, daß *McFarland* jüngst sogar die Fasern eines (den Abbildungen nach typischen) Ganglioneuroms für *Gliafasern* erklärt hat, aus dem Grunde, weil ihm eine Darstellung der Achsenzyylinder nicht gelang!

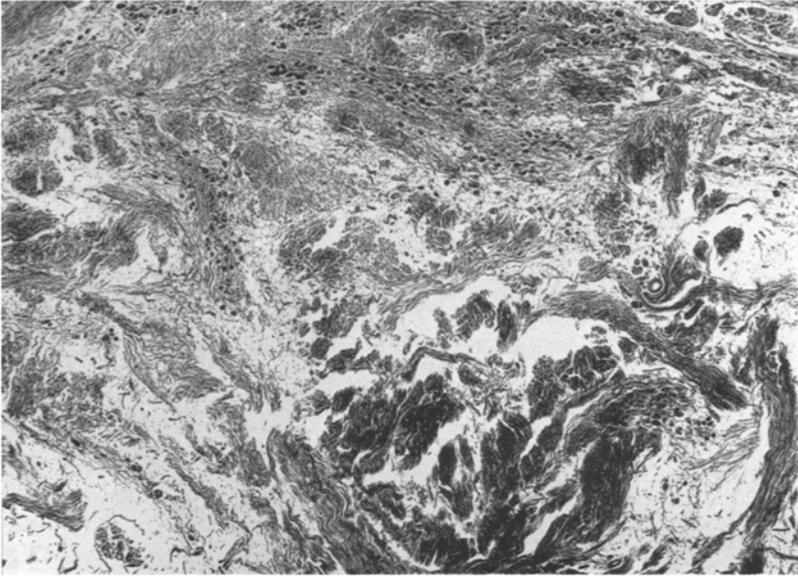


Abb. 1. Ganglioneurom (Fall Boo.) mit kompakter Außen- (im Bilde oben) und spongiöser Innenzone (im Bilde unten). *Bielschowsky*-Bild.

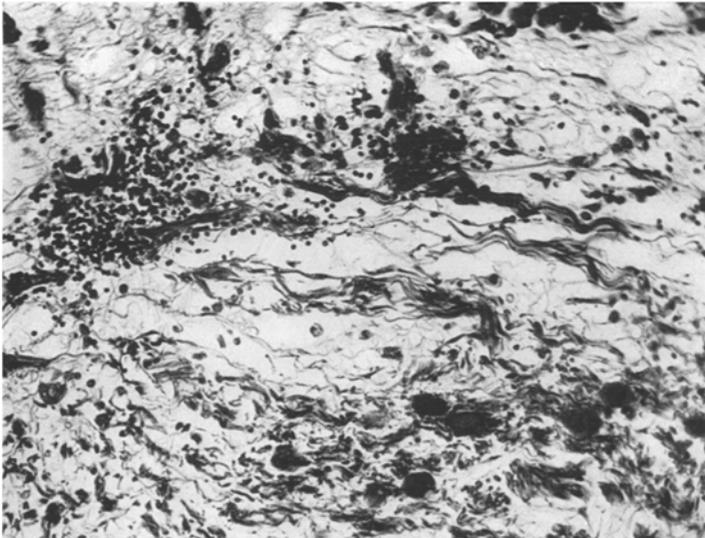


Abb. 2. Ganglioneurom (Fall Stö.) mit nervösen Keimzentren. Spongiöse Zone. *van Gieson*-Färbung. Rechts unten Ganglienzellen.

meines Erachtens einzig und allein der *Beitzkesche* Fall für diese Umdeutung in Betracht: Doch ist dieses sog. „Ganglioneurom“ der Beschreibung nach ein *Neurinom*, und irgendein *Beweis* für die Ganglienzellnatur der fraglichen Elemente wird überhaupt nicht erbracht (Abbildungen fehlen).

Für unsere 3 Fälle, die sehr eingehend auf Neurinomgewebe untersucht wurden, muß gesagt werden, daß sich nichts in dieser Beziehung Eindeutiges gefunden hat. Bei gewöhnlichen Zellfärbungen hat man überall den Eindruck eines an Bindegewebe abnorm reichen *Nervengewebes*, und auch die Teile der Geschwulst, die bei *van Gieson*-Färbung etwa an Neurinom erinnern könnten, erweisen sich bei *Bielschowsky*-Imprägnation als doch so reich an Neurofibrillen, daß es willkürlich wäre, hier ein Nebeneinander von Nervenfasern- und Neurinomgewebe behaupten zu wollen. Es ist demnach auf Grund des eigenen Materials wie auch eines eingehenden Literaturstudiums festzustellen, daß im Gegensatz zu *Seilers* Behauptung (das neurinomatöse Gewebe als ein „sehr häufiger und mengenmäßig reichlich vertretener Bestandteil des Ganglioneuroms“) Neurinomgewebe in Ganglioneuromen *keineswegs* häufig vorkommt; mir ist im Gegenteil *kein einziger sicherer Fall eines typischen reifen Ganglioneuroms* — einer sehr charakteristisch und einheitlich gebauten Geschwulstform — mit *unzweifelhaftem Neurinomgewebe* im Schrifttum bekannt. Denn der *Seilersche* Fall nimmt eine Sonderstellung ein und kann meines Erachtens nicht als *Ganglioneurom* bezeichnet werden, da — soweit aus Beschreibung und Abbildungen hervorgeht — Nervenfasern als Geschwulstmasse gar nicht vorliegen; es handelt sich der Beschreibung nach offenbar um ein *Neurinom* (die Abbildungen erlauben kein ganz sicheres Urteil) mit Einlagerung stark wuchernder nervöser Keimzellen, die stellenweise bis zu mäßig weit gereiften Ganglienzellen differenziert sind. In diesem Sinne werde ich auf den prinzipiell wichtigen Fall später noch zurückkommen.

Eine weitere Frage von großer allgemeiner Bedeutung knüpft sich an das zweite Strukturelement der Ganglioneurome, die *Ganglienzellen*, bzw. ihr genetisches Verhältnis zur Masse der Nervenfasern. Die Erörterung hierüber setzt zwangsläufig die Besprechung des *Entwicklungsganges* der Ganglienzellen voraus, und dabei die Schilderung von Befunden, die ihrerseits für die Neurinomlehre vergleichend von großer Bedeutung sind, wie in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden soll.

Wie vorn bei Besprechung der Sympathome erwähnt, leitet man die Ganglioneurome von diesen ab, nicht nur theoretischen Erwägungen zuliebe, sondern auf Grund tatsächlicher Beobachtung von Übergangsfällen. Bei dieser Sachlage wird man sich nicht wundern, wenn man in ausgereiften Ganglioneuromen noch sichtbare Zeichen dieser Abstammung in Gestalt von Keimzellenansammlungen trifft. Tatsächlich sind sie im Schrifttum öfter erwähnt (s. z. B. *Kredel-Benecke*, *Oberndorfer*, *Heuer* u. a.), allerdings erstaunlich selten, wenn man die Befunde unserer 3 Fälle

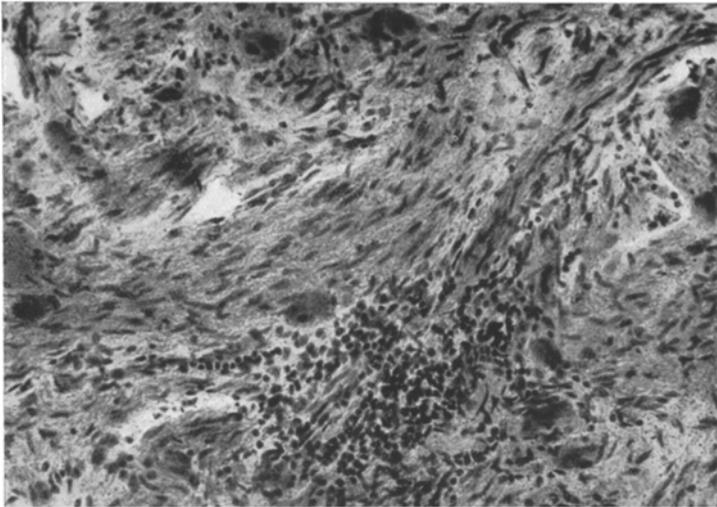


Abb. 3. Nervöses Keimzentrum mit Ganglienzellen in der Peripherie (Fall Stö.). Scharlachrotfärbung.

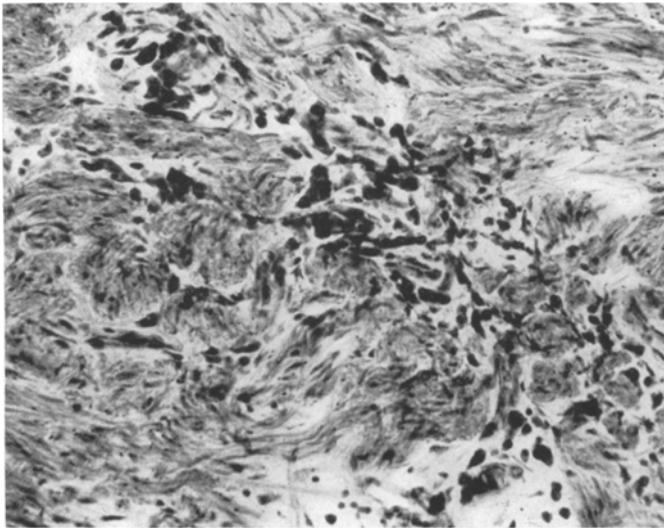


Abb. 4. Ganglioneurom (Fall Schm.). Keimzentrum mit gleichmäßig fortgeschrittener Reifung aller Elemente, Neuroblastenstadium. Scharlachrotpräparat.

berücksichtigt. Durchmustert man nämlich aufmerksam eine größere Reihe von Präparaten, so finden sich in *jedem* Falle — wenn auch in sehr wechselnder Häufigkeit — noch Ansammlungen von Rundzellen (s. Abb. 2), die keineswegs gewöhnliche Lymphocyteninfiltrate darstellen.

Am deutlichsten zeigen das die Befunde (s. Abb. 3), in denen sich in ein und derselben Zellansammlung alle Übergänge von noch ganz undifferenzierten Rundzellen zu einwandfrei als solche erkennbaren Ganglienzellen finden; wie Abb. 3 zeigt, finden sich in solchen Fällen die *differenziertesten* Stadien gewöhnlich an der *Peripherie* des „Keimzentrums“. Diese Keimzentren sind in zweien unserer Fälle (Boo. und Stö.) recht

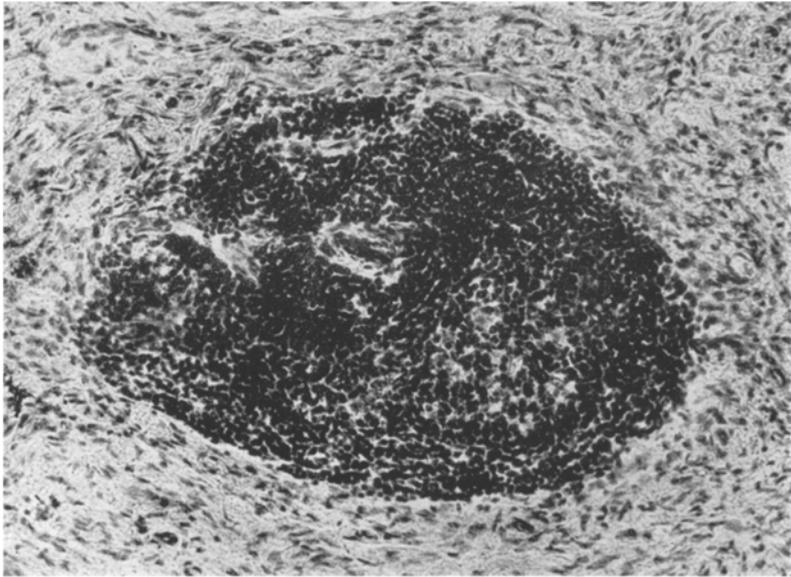


Abb. 5. Ganglioneurom (Fall Stö.). Nervöses Keimzentrum in Form einer großen, scharf begrenzten Kugel. Alle Elemente im Rundzellenstadium. Vgl. Abb. 11.

häufig, im dritten aber ausgesprochen selten; und in diesem Falle finden sie sich ausschließlich in *den* Gebieten, die auch noch reichlicher nicht-degenerierte, also verhältnismäßig jugendliche Ganglienzellen enthalten, aber niemals an Stellen mit ausschließlich gealterten, spärlichen, untergehenden Ganglienzellen: Ein weiterer, sozusagen „topographischer“ Hinweis auf die wahre Natur dieser Zellnester, die eben ein Charakteristikum derjenigen Tumorteile sind, die sich noch in aufsteigender Entwicklung befinden. Denn — wie nachher ausgeführt werden muß — diese Tumoren lassen ein regionär auffallend wechselndes Verhalten in Zahl und Entwicklung der Ganglienzellen erkennen.

Beim Anblick von Keimzellen mit allen Übergängen¹ zu Ganglienzellen wird niemand einer Verwechslung mit Lymphocyteninfiltraten

¹ Typische Neuroblasten werden dabei auffallenderweise in meinen Fällen meist vermißt — das sei hier im Hinblick auf gewisse Befunde bei den Neurinomen (s. S. 509) registriert!

anheimfallen. Nun gibt es aber Fälle (unser Fall Schm.), in denen eigentümlicherweise *nicht* Keimbezirke mit *verschieden* weit entwickelten Elementen zu sehen sind, sondern wo *sämtliche* Zellen *eines* Keimbezirkes jeweils den *gleichen* Reifungsgrad aufweisen (s. Abb. 4).

Diese *einheitlich* noch *undifferenzierten* Herde *ohne* Übergangsbilder sind es nun, die am leichtesten einer Verwechslung mit Lymphocyten ausgesetzt sind; und dies um so mehr, als sie mit Vorliebe eine perivaskuläre Anordnung zeigen! Dieses Verhalten ist bekanntlich charakteristisch für die Keimzentren des fetalen und frühkindlichen Gehirns und hat hier ebenfalls lange Zeit ihre Mißdeutung als „entzündliche Infiltrate“ veranlaßt. Im allgemeinen zeigen diese Herde — wenigstens in meinen 3 Fällen — einen ziemlich lockeren Bau (was natürlich mit wechselnder Proliferationskraft wechseln mag) und keine scharfe Grenze gegen die Umgebung, sondern die Zellen sind locker verstreut. Es kommen aber auch selten kompakte, scharf begrenzte Herde von Keimzellen vor, die wie ein Fremdkörper im umgebenden Gewebe zu liegen scheinen (Abb. 5); auch diese Erscheinung sei hier im Hinblick auf entsprechende Befunde bei Neurinomen (vgl. Abb. 11) unterstrichen. Denn alle diese Erscheinungen, die bei den Ganglioneuromen als unzweifelhaften Abkömmlingen der Sympathome von den meisten Autoren richtig gedeutet wurden, haben bei den in ihrer Genese so umstrittenen Neurinomen offenbar eine Verknennung erfahren.

Das Studium der voll entwickelten Ganglienzellen bestätigt in unseren Fällen nur die bereits im Schrifttum zu findenden Angaben:

Es sind große, auffallend oft mehrkernige¹ Elemente (s. *Borst, Capaldi, Cappel, Geymüller, Hercheimer, Heuer, Oberndorfer*) — was natürlich keine „amitotische Teilung“ (*Falk*) bedeutet —, die teils in rundlichen oder langgestreckten Gruppen, teils mehr oder weniger verstreut und isoliert im Nervenfasergewebe liegen. Kapselzellen waren in meinen Fällen nie deutlich, nur andeutungsweise nachweisbar, doch sind sie von anderen Beobachtern wiederholt beschrieben. Wenn sich die einzelnen Tumoren ebenso wie die verschiedenen Abschnitte derselben Geschwulst sehr wechselnd verhalten, so zeigen diese Unterschiede sicher verschiedene Entwicklungsstadien an.

Denn den meisten früheren Beobachtern ist aufgefallen, was auch diese 3 Fälle zeigen, daß die Ganglienzellen der Ganglioneurome keine sehr lebensfähigen Bildungen darstellen, sondern sehr zu degenerativen Veränderungen neigen. Hiermit ist nicht etwa die eigenartige, viel diskutierte, auch in unseren Fällen zu beobachtende Pigmentierung² und Bestäubung mit hämatoxylinfärbbaren Körnchen gemeint (siehe *Borst, Falk, Oberndorfer, Wegelin* u. a.), sondern die allmähliche Umwandlung zu großen, schließlich riesenhaften blassen homogenen Scheiben

¹ Mehrkernige Ganglienzellen trifft man nicht selten auch in *normalen* sympathischen Ganglien, aber nie in entfernt so großer Zahl wie in den Ganglioneuromen (s. auch *Herzog*).

² Auch echte Melaninpigmentierung ist bei einem metastasierenden Fall (*Miller*) beschrieben worden.

(vgl. Abb. 8!), die nach Pyknose und Auflösung des Kerns meist einer Verkalkung unter Bildung grober Schollen anheimfallen.

Die Anfangsstadien dieses Zellunterganges entsprechen in allen Einzelheiten dem in der Histopathologie des Zentralnervensystems wohl definierten Bilde der „primären Reizung“: Blähung des Zelleibes mit exzentrischer Verschiebung des Kerns und peripherer Anhäufung der chromatischen Plasmasubstanzen.

Bei dieser Neigung zum Zelluntergang entstehen naturgemäß im Tumor Gebiete, die überhaupt keine lebensfähigen Ganglienzellen mehr zwischen ihren Nervenfasern enthalten, sondern nur noch Kalkscheiben als Zeichen ihres früheren Vorhandenseins, während die jugendlicheren Teile noch reich an Ganglienzellen in mehr oder weniger dichter Lagerung sind. Die verschiedenen Tumoren scheinen sich danach verschieden in ihrem Wachstum zu verhalten:

Kredel-Benecke hatten z. B. eine Anhäufung von Ganglienzellen in den peripheren Tumorpartien beobachtet, *Geymüller* beschreibt eine völlig gleichmäßige Verteilung und mein Fall Schm. zeigt gerade in den zentralen spongiosen Partien mehr Ganglienzellen als in den kompakten peripheren, während die anderen überhaupt keine Gesetzmäßigkeit in der sehr wechselnden Verteilung ihrer Ganglienzellen verraten. Auch diese Feststellungen sind nicht ohne Wichtigkeit für die Neurinome. Sie erlauben aber für die hier besprochenen Ganglioneurome leider noch keine Deutung der Strukturunterschiede des *Grundgewebes* im Sinne eines älteren oder jüngeren Stadiums. Berücksichtigt man dieses *allein*, so müßte man die peripheren kompakten Zonen als die jüngeren, noch entwicklungsfähigeren betrachten, während die Spongiosa das ausgereifere Gebiet darstellte: Entwicklung von gesonderten Nervenstämmen mit starker Durchsetzung von Bindegewebe.

Dieses so sichtbare *Sterben* der Ganglienzellen des Ganglioneuroms hat im Schrifttum allseits zur Erklärung eines schon den ersten Beobachtern aufgefallenen Umstandes geführt, der zu Erörterungen für und wider die *Neuronenlehre* bzw. *Zellkettentheorie* Anlaß gegeben hat: dem so frappanten Mißverhältnis zwischen der enormen Masse der Nervenfasern und der verhältnismäßig so geringen Zahl der Ganglienzellen.

Es darf hier an den augenblicklichen Stand der Diskussion erinnert werden; im Vordergrund stand und steht heute die von *Spielmeyer* auf Grund vielfältiger Beobachtungen an regenerierenden Nerven vertretene Ansicht, daß es bei der Regeneration eine „autogene“, multicelluläre Bildung von Neurofibrillen in den Syncytien der gewucherten *Schwannschen* Scheiden gäbe — eine Feststellung, die natürlich in schärfstem Widerspruch zu der besonders von der *Cajalschen* Schule mit aller Entschiedenheit vertretenen Aussprossungstheorie der Nervenfasern steht. Nachdem heute auf Grund der experimentellen Untersuchungen *Harrisons* und der hundertfach bestätigten Beobachtungen an Gewebskulturen (die freilich nicht ohne weiteres auf die natürlichen Verhältnisse im Organismus übertragen werden können) ein Auswachsen von neurofibrillenhaltigen Fortsätzen aus Ganglienzellen als erwiesen betrachtet werden muß, kommt der *Spielmeyerschen* Feststellung natürlich nicht die Bedeutung zu, daß sie ein allgemeines Wiederaufleben der alten Zellkettentheorie für die Verhältnisse der *normalen* Entwicklung postulierte. Sie ist dagegen — und das ist für uns hier entscheidend wichtig — maßgebend für die

Auffassung der *Schwann*schen Scheiden: Wenn sie fähig sind, unter irgendwelchen Umständen überhaupt Nervenfasern zu bilden, so sind sie natürlich nicht „Glia“, sondern viel mehr als das, zum mindesten bipotent (s. auch S. 520). Nun ist diese *Spielmeyersche* Feststellung auch heute noch lebhaft umkämpft; in vielfachen Nachprüfungen von mehr oder weniger berufener Seite ist eine autogene Bildung von Nervenfasern bei der Regeneration wieder bestritten worden. Neuerdings hat aber einer der früheren Gegner der *Spielmeyerschen* Auffassung, *Boeke*, eine bedingte Neubildung in loco zugegeben (s. S. 548). Bei dieser noch keineswegs völlig klaren Sachlage muß natürlich jede sich bietende Gelegenheit zur Nachprüfung der Frage mit *anderen* Mitteln bzw. an anderem Materiale benutzt werden.

Für die Verhältnisse bei den Ganglioneuromen führte jetzt die ausgesprochene Hinfälligkeit ihrer Nervenzellen zu der fast allgemein angenommenen Erklärung, daß die zahllosen Achsenzyylinder eben das Produkt vieler Generationen bereits untergegangener Ganglienzellen seien.

Der demgegenüber für den Unvoreingenommenen eigentlich selbstverständliche Einwand, daß auf Grund der bekannten Tatsache der sekundären Degeneration der Achsenzyylinder nach dem Tode seiner Ursprungszelle gleichfalls dem Untergang geweiht ist, wird, soviel ich sehe, bemerkenswerterweise einzig und allein von *Falk* erhoben: Er erklärt sich deshalb (1907!) für die Zellkettentheorie; im selben Jahre machte *Oberndorfer* ausdrücklich darauf aufmerksam, daß die Verhältnisse in einem von ihm beschriebenen Ganglioneurom der Nebenniere durchaus für eine polygenistische Entstehung der Nervenfasern sprächen, warnte aber vor einer Verallgemeinerung dieses blastomatösen Vorganges für die normale Entwicklung. Tatsächlich schlägt ja die obengenannte, allgemein anerkannte Erklärung dem fundamentalen Satz von der Einheit des Neurons geradezu ins Gesicht.

Allerdings ist hier darauf aufmerksam zu machen, daß genau genommen das Gesetz von der *Waller*schen Degeneration *nicht* schlechthin *allgemeingültig* für Nervengewebe überhaupt sein *muß*: Es ist beobachtet am lebenden Nerven im Organismus. Berücksichtigt man aber, daß nach den Erfahrungen der experimentellen Gewebelehre (*Nageotte*, *Ingebrigtsen*) vom trophischen Zentrum getrennte Nervenstücke in vitro unter bestimmten Bedingungen lange Zeit lebensfähig bleiben können, so wird man an die *Möglichkeit* doch auch für Ganglioneurome denken müssen, daß hier *nicht* unbedingt die für *normales* Gewebe geltenden Gesetze in Kraft treten müssen: Das blastomatöse, also eigenen Wachstumsgesetzen unterworfenene Nervengewebe braucht *vielleicht* nicht einen Untergang des durch den Tod der Ganglienzelle „von seinem trophischen Zentrum getrennten“ Achsenzyinders zu zeigen, und die obengenannte Erklärung *könnte* zu Recht bestehen. Daß jeder Beweis für diese Hypothese aber heute fehlt, braucht kaum betont zu werden.

Sei dem wie ihm wolle, einer Anwendung der Sprossungstheorie der Nervenfasern auf die Verhältnisse in Ganglioneuromen macht jedenfalls noch eine ganz andere Beobachtungstatsache meines Erachtens ganz unüberwindliche Schwierigkeiten, was interessanterweise gleichfalls kaum beachtet wurde:

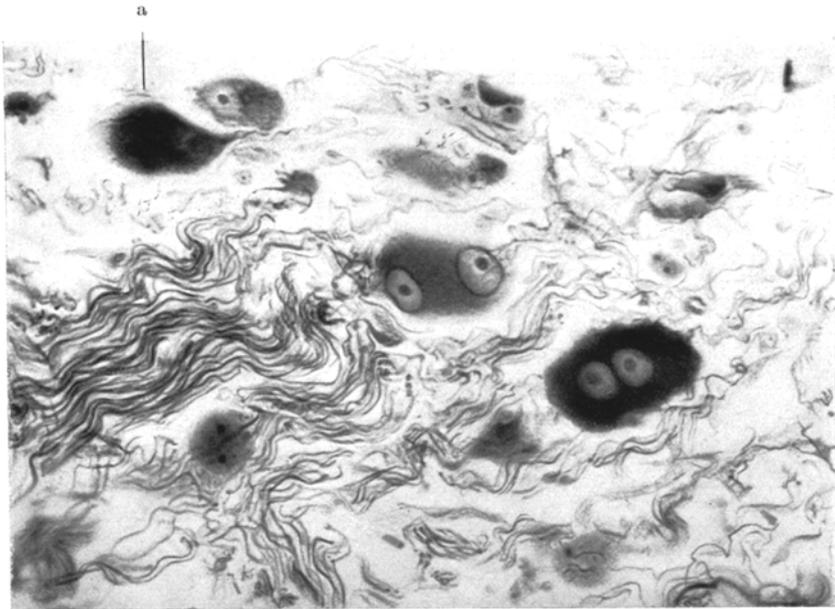


Abb. 6. *Bielschowsky*-Bild (vom Falle Boo.) zeigt die völlig fortsatzlosen Ganglienzellen des Tumors. Vgl. Abb. 7! Bei a Zelle mit kurzem Fortsatz, Erklärung s. Text!

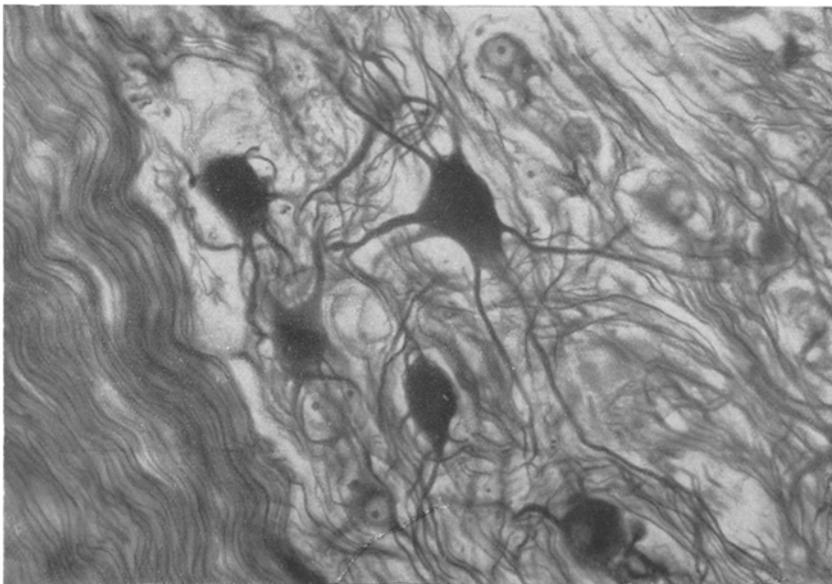


Abb. 7. Normale multipolare Ganglienzellen eines Sympathicusganglions bei *Bielschowsky*-Färbung zeigen den außerordentlichen Reichtum der Zellen an Fortsätzen. Vergleichsbild zu Abb. 6. S.-N. 1446/32.

Die *Bielschowsky*-Färbung zeigt in unseren 3 Fällen¹ ausnahmslos Ganglienzellen ohne Endofibrillen und fast ausnahmslos ohne Nervenfortsätze (Abb. 6)! Das Bild ist um so eindrucksvoller, wenn man es mit den außerordentlich reich verzweigten Ganglienzellen (7 und mehr Fortsätze in *einer* Schnittebene!) eines normalen Sympathicusganglions vergleicht (Abb. 7). Erst diesem Bilde gegenüber wird man die Tatsache richtig einschätzen, daß es beim angestrengten Durchsuchen vieler

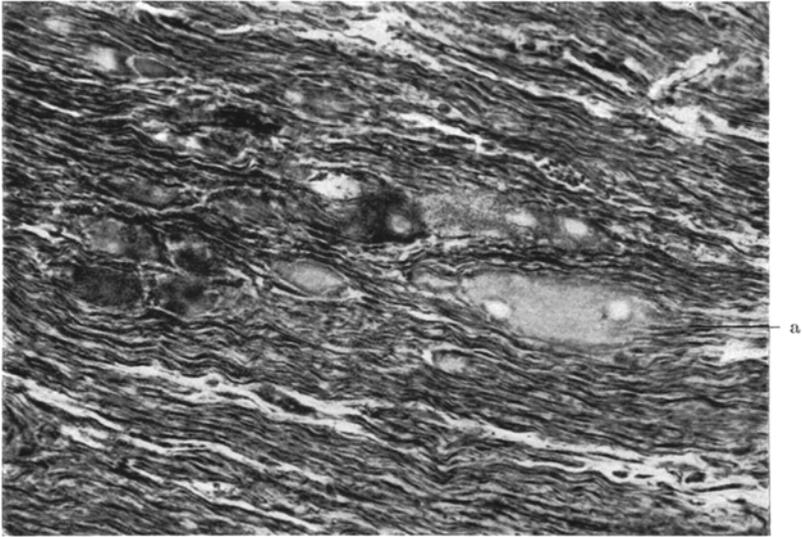


Abb. 8. *Bielschowsky*-Bild (vom Falle Stö.) zeigt inmitten dichtliegender scharf imprägnierter Achsensylinder die fortsatzlosen Ganglienzellen, zum Teil mächtig gebläht (a), wie Fremdkörper eingelagert. Siehe Text!

Präparate immerhin in *einem* der 3 Fälle gelingt, einzelne Ganglienzellen mit *einem* plumpen, kurzen, nur andeutungsweise fibrillierten Fortsatz zu finden (Abb. 6, bei a). In den beiden anderen Fällen aber sind überhaupt in *keinem Entwicklungsstadium* der Ganglienzellen Endofibrillen oder Nervenfortsätze zu finden, während die umgebenden Nervenfasermassen sich brillant imprägnieren. Man sieht so im *Bielschowsky*-Bilde inmitten enormer Mengen von Achsensylinder zahlreiche fortsatzlose Ganglienzellen aller Entwicklungsstadien eingestreut, die den Fasermassen wie Fremdkörper gegenüberstehen (Abb. 8). Der Eindruck ist außerordentlich stark, und kein unvoreingenommener Beobachter — d. h. also jemand, der von Neuronen- und Zellkettentheorie nichts weiß — würde an Hand dieser Bilder jemals auf die Idee kommen, daß diese

¹ Es handelte sich um frisch fixiertes Operationsmaterial, das sei betont, da die Darstellung der Neurofibrillen besonders innerhalb der Zellen durch schlechte Fixierung leiden kann.

Ganglienzellen genetisch irgend etwas mit den sie umgebenden Neurofibrillen zu tun haben.

Das Schrifttum zeigt, daß meine 3 Fälle in dieser Beziehung keineswegs eine Ausnahmestellung einnehmen, sondern daß tatsächlich ein Zusammenhang mit Nervenfasern, eine Bildung axontragender Ganglienzellen, nur ausnahmsweise nachgewiesen werden kann (s. *Herxheimer, Kredel-Beneke, Oberndorfer*).

Mit Recht wird in dem Fehlen einer neurofibrillären Differenzierung gerade eines der wesentlichen Merkmale des *Geschwulst*charakters der Zellen erblickt; daß die *Teilungsfähigkeit* einer Ganglienzelle dieses Fehlen von Endofibrillen offensichtlich zur Voraussetzung hat, ist von *Förster* und *Gagel* betont worden. Und wenn in dem von *Cappel* beschriebenen Ganglioneurom, das immerhin häufiger Axone und Endofibrillen erkennen ließ, gerade auch *Nissl*-Schollen gut entwickelt waren, so spricht das auch für einen ungewöhnlichen Reifegrad.

Nun würde es für die hier erörterte Frage nichts besagen, wenn man an alten, untergehenden Zellen keine Fortsätze oder Endofibrillen mehr nachweisen könnte (obwohl gerade die Neurofibrillen erfahrungsgemäß recht widerstandsfähige Strukturelemente darstellen, nach *Herzog* auch postmortalen Schädigungen gegenüber), und ebensowenig in jüngeren — dann eben noch ungenügend differenzierten Stadien. Aber in *irgendeinem* Stadium müßte man sie in sehr großer Zahl erwarten, wenn man die zahllosen Nervenfasern von den Ganglienzellen ableiten will. Es heißt mehr als einen Beweis ad hoc konstruieren, wenn man sich hier auf das an sich seltene Vorkommen so kümmerlicher Stummel beziehen will, wie sie in Abb. 6a dargestellt sind. Denn es handelt sich wohlgermerkt nicht darum, ob Nervenfortsätze aus Ganglienzellen aussprossen können (das wird heute von niemandem mehr bestritten), sondern darum, ob es *außerdem* noch einen *anderen* Modus der Fibrillenbildung gibt.

Das quantitative Mißverhältnis zwischen Nervenfasermassen und fortsatzhaltigen Ganglienzellen legt eine Bejahung dieser Frage für Ganglioneurome meines Erachtens sehr nahe. Aber *bewiesen* ist sie *nicht*: Auf der positiven Beweisseite fehlt hier die Beobachtung einer Fibrillenentstehung aus *Schwann*schen Scheiden — diese lassen in diesen Fällen nicht einmal eine Wucherung erkennen (was auch *Herxheimer* für seinen Fall unterstreicht). Auf der anderen Seite ist zu beobachten, daß meine 3 Geschwülste von Individuen jenseits der Pubertät stammen: Es könnte im Hinblick auf die *Landau*sche Lehre vielleicht der Einwand erhoben werden, daß die aufsteigende Entwicklung des Tumors und damit die Neubildung von Neurofibrillen zur Zeit der Pubertät ihren Abschluß erreichte, und daß die später noch gebildeten Ganglienzellen (der Vorgang der Neubildung ist ja in unseren Fällen einwandfrei zu beobachten) eben rudimentär bleiben, keine Fortsätze mehr entwickeln. Das vorliegende Schrifttum genügt, soweit ich es übersehe, nicht, um irgendwelche Beweise für diese Denkmöglichkeit zu liefern; sie verliert an sich an Wahrscheinlichkeit dadurch, daß diese Tumoren ja offenbar

noch nach der Pubertät erheblich gewachsen sind (warum hätten sie sonst so spät Beschwerden machen sollen?), und man nicht recht sieht, auf welches Gewebeelement diese Vergrößerung bezogen werden soll, wenn nicht auf die Nervenfasern, die doch die Tumormasse im wesentlichen ausmachen. Aber jedenfalls sollte in Zukunft genau darauf geachtet werden, ob man vielleicht in *vor* der Pubertät zur Untersuchung kommenden Ganglioneuromen eine hinreichend ausgiebige Fortsatzbildung von Ganglienzellen findet, um einigermaßen überzeugend die großen Massen von Nervenfasern von ihnen ableiten zu können.

Nimmt man alles zusammen, so läßt sich sagen: Auf Grund der Beobachtungen an Ganglioneuromen ist eine *einwandfreie* Entscheidung der Streitfrage, ob es eine Bildung von Nervenfasern *unabhängig* von Ganglienzellen in diesen Tumoren gibt, zur Zeit nicht möglich. *Es spricht nichts dagegen, sehr vieles aber dafür.* Und die erstaunliche Leichtigkeit, mit der sich demgegenüber fast alle Untersucher *gegen* diese Möglichkeit aussprechen, beruht nicht auf tatsächlichen Beobachtungen an Ganglioneuromen, sondern auf deren Verdrängung im Sinne einer sehr autistischen Denkungsweise. Die Tatsachen erfordern diese Feststellung im Dienste einer unvoreingenommenen kritischen Würdigung künftiger Beobachtungen.

Für die Auffassung der *Neurinome* sind folgende bei den Ganglioneuromen gemachten Feststellungen wichtig:

1. Die Ganglioneurome enthalten *kein Neurinomgewebe*, sondern ausschließlich echtes Nervengewebe. Letzteres zeigt vielfach eine auffallend starke Durchsetzung mit kollagenen Fasern.

2. Es finden sich einwandfrei als nervöse Keimzentren aufzufassende, vorwiegend perivascularäre Bildungen; neben solchen, die durch das Nebeneinander aller Übergangsformen zu vollentwickelten Ganglienzellen ihre wahre Natur verraten, finden sich andere, deren Elemente sämtlich einen gleichen Reifungsgrad zeigen. Das bedeutet, daß Keimzentren mit *ausschließlich* „indifferenten“ Zellen vorkommen, die zu Verwechslung mit Lymphocyteninfiltraten Anlaß geben können.

Die Neurinome als neuro-ektodermale Geschwülste.

I. Ganglienzellbildende Neurinome.

Wenn hier in den Streit um die ekto- oder mesodermale Genese der Neurinome eingegriffen werden soll, so soll das nicht mit „neuen Anschauungen“ über die bereits zum Überdruß erfolglos erörterte Frage der Natur der Neurinomfasern geschehen, sondern durch den hier zu führenden Nachweis, daß *zweifelsfreie Neurinome zur Bildung nervöser Elemente befähigt* sind. Zwei Punkte sind in diesem Beweisversuch entscheidend: 1. Es muß sich um *Neurinome* handeln, *nicht* etwa um Ganglioneurome. 2. Es muß tatsächlich eine *Neubildung* nervöser Elemente als *Teilerscheinung blastomatösen Wachstums* nachgewiesen

werden, nicht etwa einfaches „Vorkommen“ von Ganglienzellen in Neurinomen. Entscheidend sind dabei selbstverständlich nur die positiven Fälle; daß es Neurinome *ohne* solche Neubildung nervöser Elemente gibt, besagt natürlich nichts.

Ad 1 ist zur Begriffsbestimmung zu bemerken: Daß die von *Verocay* als Neurinom bezeichnete Geschwulst mit ihrem „syncytialen“ Bau, ihrer außerordentlichen Feinfaserigkeit, dem eigentümlichen färberischen Verhalten ihrer Fasern, dem Wechsel polarer und retikulärer Teile und der exquisiten Neigung zur Bildung „rhythmischer Strukturen“ eine besondere, sehr wohl diagnostisch abgrenzbare Tumorart darstellt, wird selbst von den schärfsten Gegnern ihrer ektodermalen Genese und der Bezeichnung „Neurinom“ anerkannt. So kommt z. B. *Krumbein* trotz seines entschiedenen Eintretens für den fibromatösen Charakter der Neurinome zu der speziellen Bezeichnung „Fibroma tenuifibrillare“. Es wird also mit der Bezeichnung Neurinom hier zunächst noch nichts für eine bestimmte Keimblattabstammung präjudiziert, sondern nur eine durch die von *Verocay* definierten Merkmale ausgezeichnete Geschwulstform gemeint. Auf der anderen Seite ist für die *Ganglioneurome* vorn betont worden, daß diese aus *zwei* einwandfrei *nervösen* Gewebsteilern aufgebaut sind: aus Nervenfasergewebe (nicht Neurinomgewebe!) und Ganglienzellen; daß es sich darüber hinaus um Geschwülste handelt, die erfahrungsgemäß einen bis in viele Einzelheiten hinein übereinstimmenden Bau zeigen, wie er eben geschildert wurde. Nur Geschwülste von dieser im Schrifttum festgelegten Struktur sind typische Ganglioneurome, nicht irgendein beliebiger Ganglienzellen bildender Tumor.

Ad 2. Ganglienzellen in einem Neurinom beweisen natürlich an sich noch nichts für die Natur des Geschwulstgewebes, da sie ebenso wie einzelne Neurofibrillen präexistent sind und sozusagen „zufällig“ in den Tumor hineingeraten sein können — sei es, daß es sich um normalerweise vorhandene Ganglienzellen handelt, sei es, daß dystopische, hamartomartige Versprengungen vorliegen. Beweisend ist aber nur eine geschwulstmäßige *Neubildung* nervöser Elemente. Die Kontroversen im Schrifttum darüber, ob in den beschriebenen Fällen eine Neubildung vorliegt oder nicht, sind sehr lebhaft, was allein schon beweist, daß wirklich *eindeutige* Fälle nicht beschrieben sind. Auf Einzelheiten wird später zurückzukommen sein, hier soll gleich in *medias res* gegangen werden, da eine anschließende Erörterung des einschlägigen Schrifttums an Hand der Beobachtungstatsachen fruchtbarer erscheint.

Der Fall, der für mich zum Anlaß der hier vertretenen Auffassung der Neurinomfrage wurde, soll wegen seiner theoretischen Bedeutung und der Vielfältigkeit allgemein wichtiger und charakteristischer Befunde hier eine zusammenhängende Darstellung in extenso erfahren.

Es handelt sich um einen operativ gewonnenen (P. R. 29. 6. 32) Tumor des hinteren Mediastinums von längsovaler Gestalt mit den Ausmaßen 15 : 10 : 10 cm.

Die Oberfläche ist glatt. An einer Seite eine bis zu 1 cm tief eingezogene schmale Rinne von etwa 8 cm Länge und 1,2 cm Breite. In 1 cm Entfernung davon noch eine parallelaufende, aber wesentlich seichtere Einziehung (größte Tiefe bis 2 mm). Die Farbe der Oberfläche im allgemeinen sehnig-weißlich, spiegelnd, nur stellenweise fetzige Auflagerungen von mehr gelblichbräunlicher Farbe. Konsistenz der ganzen Geschwulst außerordentlich derb. Auf dem Schnitt erweist sich der Tumor von einer etwa 0,5 mm breiten, weißlichen derben Kapsel umgeben; die übrige Schnittfläche von außerordentlich bunter Zeichnung, die aber vor allem von 3 Gewebskomponenten bedingt ist: eine eigenartig feinporig aussehende, ziemlich weiche, von ausgesprochen gelber Farbe, eine zweite mehr grauweiße von äußerst fester Konsistenz, und eine dritte mehr rötlichgelblichgraue, homogen glasig aussehende, gleichfalls sehr konsistent. Letztere ist teils in Form großer knotiger Gebilde, teils in Gestalt kleinerer, meist länglicher zugartig angeordneter Areale in die weißen Massen eingesprengt. In den größeren Knoten vielfach innerhalb der graurötlichen homogenen Massen sehr deutlich eine feine weiße faserige Zeichnung, die, wirbelartig angeordnet, die großen Knoten in kleinere unterzuteilen scheint. Die feinporigen gelben Massen nehmen besonders in den zentralen Teilen des Tumors einen sehr großen Raum ein, reichen aber stellenweise auch bis zur Kapsel; sie bilden meist größere untereinander zusammenhängende, unregelmäßig begrenzte Areale. An einem Pol des Tumors findet sich eine kleinapfelgroße, etwas platt zusammengedrückte Cyste, die teils in die grau-homogenen, teils in die gelben Massen hineinragt, besonders gegen letztere durch eine etwa 0,5 cm breite, grauweiße Membran scharf begrenzt. Die Cystenwand im Inneren glatt, mit nur vereinzelt schmutzig roten fetzigen Auflagerungen. Die an der Oberfläche des Tumors beschriebenen Einziehungen stellen einfach Vorwölbungen in diese Cyste hinein dar, die hier bis an die Oberfläche reicht. In den gelben Partien des Tumors finden sich außerdem noch zahlreiche weitere kleincystische Gebilde, die alle Übergänge zeigen von den diesem Gewebsteil eigenen feinsten Poren bis zu stecknadelspitz-, stecknadelkopf- und kirschkerngroßen Hohlräumen. Diese enthalten teils schmutzig rötliche, teils gelblich-klare Flüssigkeit. Makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen an den Gefäßen des Tumors finden sich nicht.

*Histologisch*¹ besteht das Grundgewebe des Tumors (s. Abb. 9, 10) aus einem sehr zellreichen, äußerst feinfaserigen, in feineren und gröberen Zügen angeordneten Gewebe, das aber niemals Neigung zu ausgesprochener Balkenbildung zeigt. Diese Züge verflechten sich in den verschiedensten Richtungen, oft ausgesprochen wirbelartig; an solchen Stellen gelegentlich kernfreie Zonen, jedoch ohne voll ausgebildete Palisadenstellung der Kerne. Die Fibrillen verhalten sich in den einzelnen Zügen strukturell verschieden; es lassen sich sehr scharf konturierte von weicheren, weniger distinkten, unterscheiden, die wie in feinen plasmatischen Zylindern gelegen erscheinen. Die ersteren verhalten sich färberisch wie kollagene Fasern, die letzteren färben sich dagegen nach *van Gieson* graugelb, bei Azan stumpf graublau bis grau-violett. Während die kollagenen Faserzüge relativ kernarm sind und typische lange Fibroblastenkerne führen, sind die „neurinomatosen“ Partien sehr kernreich. Dabei sind deutliche Zellkörper oder gar Zellgrenzen nie erkennbar, die Kerne erscheinen einfach in die Fasersubstanzen eingelagert. Wenn es sich dabei auch vorwiegend um längsovale Kerne handelt, so sind sie doch stellenweise, besonders in den kernreichsten Partien, recht polymorph, bis zur Bildung ziemlich großer rundlicher, blasiger Elemente. Die Durchmischung der beiden Faserarten ist an manchen Stellen sehr innig, so daß man rein optisch den Eindruck eines Überganges der

¹ Es wurden zahlreiche größere und kleinere Blöcke aus allen Teilen des Tumors untersucht mit den verschiedensten Methoden (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Nissl, Elastin, Azan, Foot, Achucarro, Markscheiden nach *Spielmeier*, Scharlachrot, Sudan, Bielschowsky, Holzer).

einen Faserart in die andere hat, ohne das mit Sicherheit nachweisen zu können; an anderen Stellen dagegen erscheinen die 2 Faserarten scharf in einzelne Züge getrennt.

Silberimprägnationen ergeben eine große Menge imprägnierbarer Fasern in allen Teilen des Tumors. Zweifellos am reichlichsten sind sie in den rein bindegewebigen Strängen, doch sind auch die *van Gieson*-gelben Partien an manchen Stellen von reichverzweigten Zügen und Netzen von Silberfibrillen durchwirkt. Es steht aber fest, daß sich nicht etwa die Gesamtheit der Tumorfibrillen mit Silber imprägniert: Selbst in den an Silberfibrillen reichsten Teilen finden sich zweifellos *nicht* imprägnierte, nur schattenhaft getönte Fasern, und viele Bezirke erscheinen *ganz* frei von Silberfibrillen.

Schwer deutbar ist das *Bielschowsky*-Bild. Auch bei starker Entfärbung durch Essigsäure bleiben immer noch viel Fasern schwarz getönt, wie man es für Neurofibrillen zu erwarten hat. Eine Entscheidung auf Grund der Struktur der einzelnen Faser stößt gleichfalls auf erhebliche Schwierigkeiten. Berücksichtigt man aber, daß sich einerseits viele (grobkalibrige, zopfartig verflochtene) einwandfreie Bindegewebsfasern trotz Essigsäurebehandlung *nicht* entfärben, während andererseits die (wenn vorhanden!) für Neurofibrillen charakteristischen Ösenbildungen niemals aufzufinden sind, und daß endlich nirgends die bei Nervenfasern gewöhnliche parallel gebündelte Anordnung vorhanden ist, so kann man nur sagen: Irgendein Beweis dafür, daß Nervenfasern vorliegen, ist nach der Struktur und Anordnung der Fasern jedenfalls *nicht* zu erbringen.

Daß sich ein großer Teil der Bindegewebsfibrillen natürlich mit *Holzer* anfärbt, sei nur im Hinblick auf so manche irrtümlichen Schlüsse des Schrifttums erwähnt.

Beherrschend sind in der Geschwulst die bisher geschilderten *polar* gebauten Partien; *retikuläre* mit runden, nichtpolymorphen Kernen finden sich nur andeutungsweise und nehmen nur einen sehr geringen Raum ein, wenn man von den verfetteten Partien absieht¹.

Die Fettverhältnisse erfordern eine eingehende Besprechung. Die gesamten, makroskopisch gelb-porös erscheinenden Gebiete des Tumors bestehen aus riesigen Anhäufungen von Fettkörnchenzellen. Es handelt sich dabei keineswegs um den Abbau von Nekrosen, solche sind nirgends aufzufinden. Dagegen sieht man sehr schön, wie die Tumorzellen ganz allmählich verfetten. Feintropfige Lipoidelagern sich zuerst an den Kernpolen ab, werden immer reichlicher und großtropfiger, und aus dieser Speicherung in fixen Zellen entwickelt sich unter zunehmender Lösung der Zelle aus dem Gewebsverbande schließlich eine größer und größer werdende Fettkörnchenzelle. Diese liegen meist in mehr oder weniger weiten Bindegewebsmaschen, wodurch ein eigentümlich alveoläres Bild entsteht, das besonders großalveolär wird in der Umgebung der großen Cyste. Die Einschmelzung solcher großer Fettkörnchenzellhaufen ist offenbar die *eine* Form der Cystenentstehung in diesem Tumor, entsprechend dem makroskopisch erkennbaren Übergang der feinsten Poren der verfetteten Partien in größere Cysten. Daneben aber finden sich auch Cystenbildungen, die an ihrer unzweifelhaften Auskleidung mit Endothel als Lymphangiektasien erkennbar sind. In den von einer Bindegewebs-scheide umschlossenen mächtig erweiterten Lymphräumen finden sich vielfach auch Fettkörnchenzellen. Dieser Transportweg kommt auch zum Ausdruck in der oft zu sehenden Fettkörnchenzellanhäufung in perivascularären Lymphscheiden: Die breiten, außerhalb der Adventitia liegenden Zellmäntel sind gegen das umgebende nichtverfettete Tumorgewebe durch eine Bindegewebslamelle scharf abgegrenzt.

¹ Das spricht *nicht* gegen die Neurinomdiagnose, nachdem heute im Gegensatz zu der alten Auffassung des *obligaten* Vorkommens des retikulären Typs in Neurinomen einwandfreie Fälle mit *ausschließlich* polarem Bau bekannt sind (s. *Kirch*).

Zum Chemismus der Fette ist zu bemerken, daß sie massenhaft doppeltbrechende Substanzen führen, mit Hämatoxylin (bei Markscheidenfärbung) eine wechselnd helle rauchgraue Tönung annehmen, und sich mit Scharlachrot vorwiegend hell gelbrot tönen, mit dazwischen auftretenden groben, klumpigen, dunkelroten Gebilden.

Die Gefäße, an denen der Tumor auffallend reich ist, zeigen sehr schwere Wandveränderungen. In allen Schnitten finden sich größere und kleinere mit mächtig verdickter Wandung, die oft völlig homogenisiert und zellos ist, oft noch Zellen enthält, und sich leuchtend rot mit Eosin wie bei van Gieson, bei Azan leuchtend blau färbt. Von der ehemaligen Wandstruktur ist bei gewöhnlichen Färbungen nichts

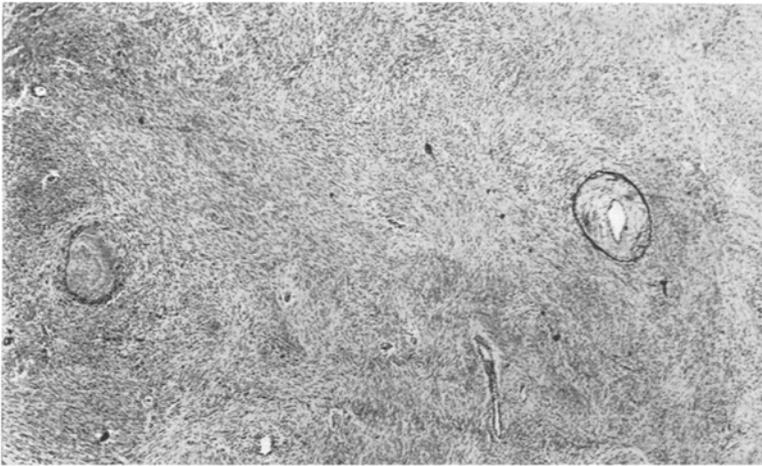


Abb. 9. Elasticafärbung der schwer veränderten Gefäße des Falles P. R. 29. 6. 32 zeigt, daß ein Intimaprozeß vorliegt. Beachte die neurinomatische Struktur des Gewebes! Links ein völlig obliteriertes Gefäß.

mehr zu erkennen, man hat zunächst den Eindruck, daß es sich um eine konzentrische Verdickung bzw. Aufquellung der gesamten Wandung handelt. Elasticafärbungen (s. Abb. 9) zeigen aber, daß dieser Eindruck falsch ist: Der ganze Prozeß spielt sich offenbar in der Intima ab, während die außerhalb der *Elastica interna* gelegenen Lagen, also vor allem die *Muscularis*, vollkommen schwinden. Daß dieser Intimaprozeß nicht selten zur Obliteration führt geht aus Abb. 9 gleichfalls hervor. Neben dieser „homogenisierenden“ Erkrankung findet sich in diesem Tumor, aber selten, eine zweite, gleichfalls zur Obliteration führende Gefäßveränderung mit lamellärer Aufspaltung aller Schichten, besonders an den kleinen Gefäßen, die im Falle der Obliteration dann „zwiebelschalenartig“ geschichtete Körperchen hervorruft. Niemals enthalten die kranken Gefäße Lipoidablagerungen in der Wandung!

Nach diesen Befunden kann kein Zweifel darüber bestehen, daß wir es im vorliegenden Falle mit einem *Neurinom* zu tun haben. Der gleichmäßig feinfibrilläre Aufbau, ohne Neigung zur Balkenbildung, das färberische Verhalten, die Wirbelstrukturen mit Kernverschiebungen, die Durchwirkung mit einem teils kollagenen, teils silberimprägnierbaren Reticulum, die eigenartigen Fettverhältnisse, nicht zuletzt die Gefäßveränderungen (alle diese Punkte sollen später noch eine Erörterung erfahren) — all das sichert in seiner Gesamtheit die Diagnose.



Abb. 10. Rechts Haufen nervöser Keimzellen mit vereinzelt schon bei dieser Vergrößerung unterscheidbaren größeren Elementen, links neurinomatöses wirbelig angeordnetes Gewebe. P. R. 29. 6. 32. Nissl-Färbung.

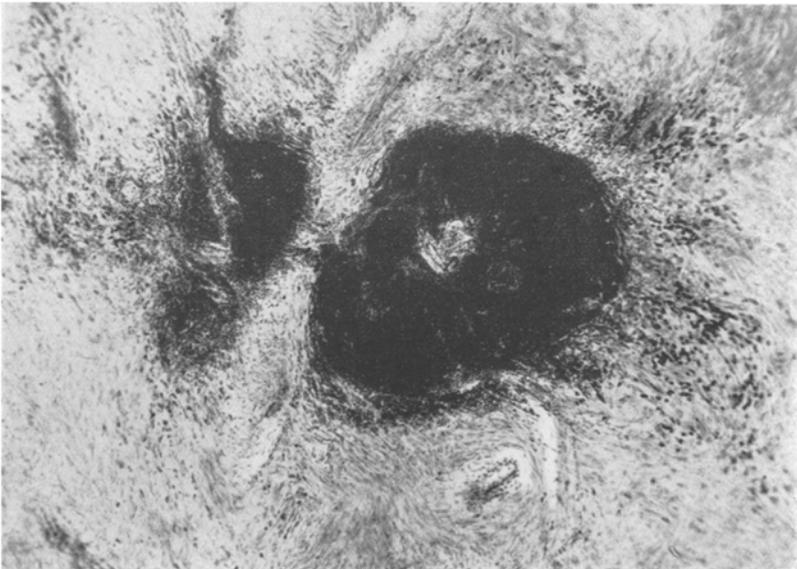


Abb. 11. Mächtige kompakte nervöse Keimzentren (vgl. Abb. 5!), in deren Peripherie sich weiter entwickelte Elemente im Neuroblastenstadium befinden. Deutliche perivaskuläre Lagerung. P. R. 29. 6. 32. Nissl-Färbung.

Der entscheidende Befund aber besteht in folgendem: Man findet fast in jedem Schnitt (abgesehen von den total verfetteten Gebieten) sehr eigenartige, vorwiegend perivascularäre Zellhaufen von sehr verschiedener Dichte, Größe und Zusammensetzung. Nicht selten sind äußerst dichte, große, gegen die Umgebung ziemlich scharf abgesetzte Haufen von Rundzellen über Lymphocytengröße mit kaum erkennbarem Plasmasaum und sehr wechselnd chromatinreichem, im allgemeinen aber ziemlich dunklem Kern — Gebilde (s. Abb. 11), die völlig dem in Abb. 5

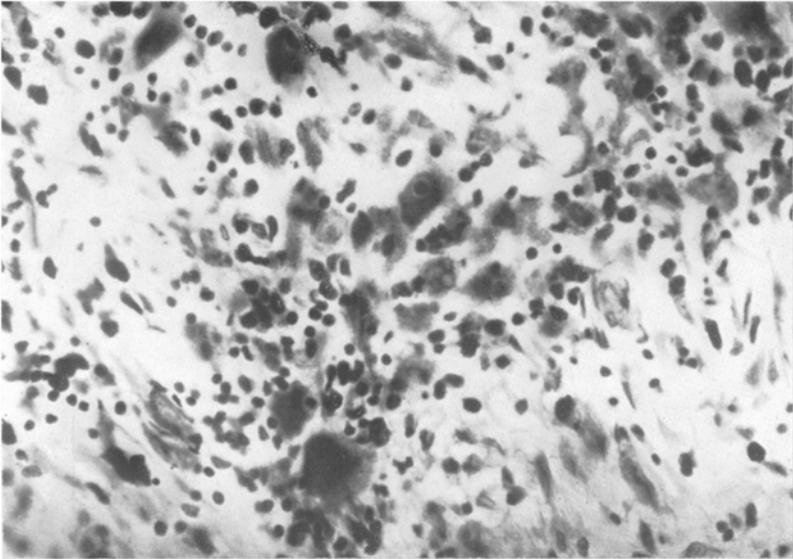


Abb. 12. Bildung ganglienzellähnlicher Elemente in einem nervösen Keimzentrum von P. R. 29. 6. 32. Vgl. Abb. 10 und 13. Nissl-Färbung.

dargestellten Zellhaufen aus einem Ganglioneurom gleichen. Dies gilt in noch höherem Maße von den *häufiger* anzutreffenden *locker* gebauten Haufen, die fließend, ohne scharfe Grenze, in die Umgebung übergehen (Abb. 10). Lassen schon diese Bilder, wenn man sich an die „Keimzentren“ der Ganglioneurome erinnert, sehr lebhaft daran denken, daß es sich hier um entsprechende Gebilde handelt, so wird das zur Sicherheit bei den gleichfalls häufigen Zellhaufen, die neben Rundzellen alle Übergänge zu größeren Elementen mit deutlichem Plasma zeigen (s. Abb. 10, 12 13). Dabei sind diese, besonders auffallend bei den dichter geschlossenen Rundzellenhaufen, immer in der Peripherie des Herdes, am Übergang in das gewöhnliche Neurinomgewebe angehäuft (Abb. 11), so daß man den Eindruck gewinnt, es handele sich um spätere Stadien der Rundzellen. Diese größeren Elemente nun sind rund bis länglich, das Plasma meist auf *einer* Kernseite angehäuft, wie Nissl-Färbung ausgesprochen dunkel

angetönt, mit einem hellen runden Kern, der hier und da ein deutliches Kernkörperchen erkennen läßt: also Formen, die als *Neuroblasten* angesprochen werden müssen. Zur Ausbildung von *ganglienzellähnlichen* Elementen kommt es hier nur an *einer* Stelle; dort finden sich (Abb. 12, 13) inmitten von Rundzellen und Neuroblasten große unregelmäßig gestaltete Zellelemente, deren Kern rund, groß und hell, zum Teil mit einem auffallend großen dunklen Nucleolus und gelegentlich sehr scharfer Kernmembran ist, und deren Plasma sich gleichmäßig dunkel antönt, dabei homogen oder leicht granuliert erscheint. Sehr auffällig ist, daß

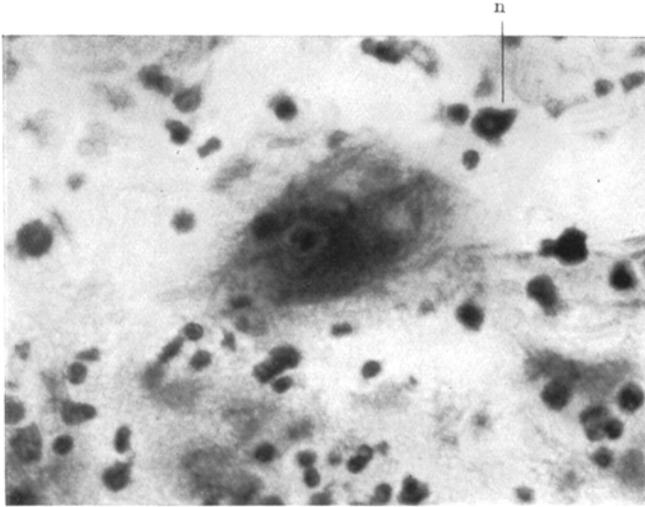


Abb. 13. Immersionsaufnahme einer der in Abb. 12 dargestellten Zellen zeigt den großen bläschenförmigen Kern mit scharfer Kernmembran und mächtigem Nucleolus, sowie die unscharfen Zellgrenzen. Oben rechts ein Neuroblast (n). P. R. 29. 6. 32. Nissl-Färbung.

die Plasmagrenzen meist auffallend unscharf, verwaschen erscheinen, wie zerfließend (Abb. 13). An manchen Stellen finden sich derartige große dunkle Plasmahaufen, die mehrere Kerne zeigen; diese mehrkernigen Gebilde enthalten dann allerdings meist Kerne, die keineswegs ganglienzellähnlich sind; längsoval, sehr chromatinarm, mit einem oder meist zwei kleinen punktförmigen Kernkörperchen erinnern sie vielmehr lebhaft an progressive Makrogliakerne, so daß das Ganze eine erstaunliche Ähnlichkeit mit den Nisslschen Gliarasen gewinnt. Allerdings ist hier, an dem 20μ dicken Celloidinschnitt, oft die Entscheidung sehr schwer, ob diese gliähnlichen Kerne tatsächlich in der Plasmamasse liegen oder in einer anderen Ebene, ihr also trabantzellartig anliegen. Auffallend ist ferner noch der oft beträchtliche Reichtum dieser Zellhaufen an Mastzellen.

Daß diese Bildungen im ganzen als den „Keimzentren“ der Ganglioneurome gleichwertig aufzufassen sind, bedarf beim Vergleich der Bilder

kaum langer Erörterungen. Die Gegenwart von Neuroblasten allein entscheidet die Diagnose. *Schwer* ist dagegen die Deutung der großen plasmareichen Bildungen.

Es darf vorausgeschickt werden, daß die Diagnose „Ganglienzelle“ in solchen Fällen außerordentlich schwer, ja oft reine Anschauungssache ist; erfahrenen Histopathologen ist die Schwierigkeit der Unterscheidung von Ganglien- und Gliazellen bei gewissen pathologischen Prozessen im Zentralnervensystem eine geläufige Tatsache. Und welche Fülle verschiedenster Bilder verbirgt sich schon normalerweise hinter der Bezeichnung Ganglienzelle: Doch keineswegs etwa nur große charakteristische Gebilde, sondern auch so „lymphocytenähnliche“ Formen wie die Körner der Kleinhirnrinde oder die granulären Formen der *Fascia dentata* des Ammonshorns!

Als das sicherste Kriterium der Ganglienzelle gilt der Nachweis von Axonen und Endofibrillen. Abgesehen davon, daß man gerade dieses letzte Differenzierungszeichen bei blastomatösen Bildungen am wenigsten erwarten kann, ist von *Gagel* mehrfach darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Ganglienzellen verschiedener Kerngruppen des Zentralnervensystems *normalerweise* keine Endofibrillen nachweisen lassen! Daß andererseits *Nissl*-Schollen in klassischer Prägung vielen normalen Ganglienzellen fehlen, und erst recht bei blastomatösen vermißt werden (s. die Abbildung der Ganglioneurome!) ist hinreichend bekannt. Bleibt der helle „bläschenförmige“ Kern mit dem großen dunklen Kernkörperchen — und praktisch entschließt man sich zur Diagnose Ganglienzelle am ehesten dann, wenn man diesen Kern in einem großen, basophilen, mehr oder weniger eckigen Zelleib findet, was natürlich theoretisch streng genommen nicht zulässig ist, während auf der anderen Seite Körnerzellen nicht einmal über dieses Kernkennzeichen verfügen.

In dem vorliegenden Falle wird die Diagnose noch durch eine Reihe von Umständen erschwert.

Einmal sind die Kernkörperchen ungewöhnlich groß (s. Abb. 12, 13), dazu kommt das Verfließen der Zellgrenzen¹; und endlich die eigenartigen „Rasen“, deren Mehrkernigkeit zwar eher für als gegen Ganglienzellen sprechen könnte, wenn man sich der ausgesprochen mehrkernigen Ganglienzellen der Ganglioneurome erinnert, deren Kerne nun aber gerade vielmehr an Makroglia erinnern. Der nächstliegende Gedanke ist natürlich, daß wir es hier mit einer „bipotentiellen“ Differenzierung der „indifferenten“ Keimzellen zu tun haben, wie wir sie für die normale Gehirnentwicklung kennen, und wie sie neuerdings gerade für Gangliogliome von *Förster-Gagel* beschrieben worden ist. Doch soll für die vorliegenden Zellelemente mangels einer *beweisenden* Identifizierung nichts Derartiges behauptet werden. Untersuchungen mit spezifischen Methoden (Holzer, Bielschowsky) waren mir leider

¹ Dieser Punkt könnte allerdings insofern mit *für* die Annahme von Ganglienzellen verwendet werden, als *Orzechowski-Nowcki* in einem ganglienzellhaltigen Neurinom auch auf die schlechte Abgrenzbarkeit der Zellen gegeneinander aufmerksam machten; auch daß *Oberndorfer* seinerzeit in seiner Riesenappendix bei Neurofibromatose eine syncytiale Ganglienzellwucherung beschrieben hat, sei in diesem Zusammenhang trotz des lebhaften Widerspruchs, den seine Behauptung erfahren hat, in Erinnerung gebracht.

an diesen fraglichen Elementen nicht möglich, da sie sich wie gesagt nur an einer Stelle, und zwar gerade in einem Celloidinblock, fanden.

Man mag diese großen Gebilde nun deuten wie man will, entscheidend für die hier interessierende Frage ist die Feststellung von *Keimzentren* mit Neuroblastenbildung in einem *einwandfreien Neurinom*: Denn daß es sich um aktiv wuchernde, und zwar sehr lebhaft wuchernde Geschwulstbestandteile, nicht etwa ruhende Hamartome handelt, braucht nach dem ganzen Bilde nicht lange betont zu werden; es wird auch bewiesen durch die Bildung der großen Zellelemente, die auf jeden Fall etwas sehr „Atypisches“ darstellen, ganz gleich ob man sie nun mehr nach der nervösen oder gliösen Seite hin deutet.

Damit ist der vorn entworfene Beweis für die nervös-ektodermale Genese *dieses* Neurinoms geführt: *Es liegt die geschwulstmäßige Bildung echter nervöser Elemente in einem einwandfreien Neurinom vor.* Daß der Tumor *nicht* etwa ein Ganglioneurom darstellt, also eine aus Nervenfasern und Ganglienzellen gebildete Geschwulst von sehr typischem Aufbau, bedarf nach dem vorn Gesagten keiner Betonung.

Es muß jetzt noch kurz an Hand des eigenen Materials und auf Grund der Literatur erörtert werden, ob dieser Fall nun eine ganz ungewöhnliche Ausnahme darstellt, oder ob sich derartige Vorkommnisse öfter in Neurinomen finden. Halte ich mich an das eigene Material, das natürlich nach diesem Fall sorgfältig auf ähnliche Bildungen abgesehen wurde, so läßt sich feststellen:

Als „Keimzentren“ zu deutende Bildungen sind sicher in Neurinomen nicht so selten, wie man es mangels derartiger Literaturangaben erwarten sollte. Die Behauptung stützt sich darauf, daß ich auch noch in einem zweiten Mediastinalneurinom von ganz ähnlichem Bau eine große Zahl von Rundzellenanhäufungen mit Übergang in vereinzelte größere, plasmareiche, an die kleinen Ganglienzellen der Ganglioneurome erinnernden Zellhaufen in meist typischer perivascularer Anordnung fand, die ihrem ganzen Aufbau nach mit hoher Wahrscheinlichkeit als nervöse Keimzentren angesprochen werden müssen.

Es handelt sich hier (E 394/33, ♀, 45 Jahre) um einen Fall, der makroskopisch und mikroskopisch eine sehr auffallende Übereinstimmung mit dem erstbeschriebenen zeigte. Auch hier liegt ein mächtiger, doppeltfaustgroßer Tumor des hinteren Mediastinums mit Cysten und ausgedehnter lipoider Umwandlung vor, der mikroskopisch als einwandfreies Neurinom imponiert. Ausgedehnter als im ersten Fall sind hier die retikulären Partien, ausgedehnter auch die Bindegewebsdurchsetzung mit der Neigung zur Bildung größerer, stark hyalin umgewandelter Bindegewebfelder. Die *Bielschowsky*-Färbung ergibt auch hier wieder eine oft intensive Imprägnation einwandfreier Bindegewebszüge trotz Essigsäurebehandlung. Viel ausgedehnter und eigenartiger als im ersten Falle, wenn auch prinzipiell ähnlich, sind die Gefäßveränderungen, auf die jedoch später im Zusammenhang zurückgekommen werden soll.

Auch in diesem Tumor zeigten die oben beschriebenen Zellhaufen einen fließenden Übergang in die Umgebung, auch hier bestand *niemals* eine Beziehung zu verfetteten oder sonstwie regressiv veränderten Gebieten: Sie finden sich vielmehr

gerade in den typisch neurinomatösen, polar orientierten Abschnitten. *Niemals* liegen sie in Beziehung zu den zahlreichen schwer veränderten Gefäßen, sondern immer um unveränderte kleine Venen und präcapillare Gefäße herum. Die ganze Anordnung dieser Zellhaufen hat kaum etwas mit entzündlichen Infiltraten gemein; die einzelnen Zellelemente wieder erscheinen für Lymphocyten vielfach etwas zu groß, die Kerne teilweise auch etwas zu vielgestaltig, nicht ganz kreisrund. Typische Neuroblasten sind allerdings *nicht* zu finden, und auch die obenerwähnten größeren plasmareichen Elemente erlauben an sich keineswegs die Diagnose „Ganglienzelle“. Sie gleichen aber, ebenso wie diese Zellhaufen im ganzen, entsprechenden Gebilden in Ganglioneuromen, wo deren Charakter als undifferenzierte Vorstufen bei ihrem sichtbaren Übergang in einwandfreie Ganglienzellen keinem Zweifel unterliegt. Typische Neuroblasten sind, wie vorn ausgeführt (s. S. 492) gerade in den Ganglioneuromen auffallend selten zu finden.

Wie schon aus dem Gesagten erhellt, bin ich mir bewußt, daß es sich bei diesem zweiten Fall im Gegensatz zum ersten bei der Auffassung der Zellhaufen als Keimzentren um eine Deutung per analogiam handelt, nicht um eine feste Diagnose auf Grund des Falles selbst.

Über mein sonstiges Material an Neurinomen (5 Acusticustumoren, 2 Neurinome peripherer Nerven) ist zur Frage des Vorkommens von Keimzentren oder darauf verdächtiger Bildungen zu sagen: Nur in einem Acusticusneurinom konnten perivasculäre Rundzellenansammlungen, aber ohne Übergang in Neuroblasten oder größere Elemente beobachtet werden, die ihrer ganzen Morphologie nach mit hoher Wahrscheinlichkeit als Keimzentren angesprochen werden können. Die übrigen Tumoren ließen mehrfach andersartige eigentümlich perivasculäre Strukturen erkennen, auf deren Deutung später zurückzukommen sein wird. Auch zweifelsfreie entzündliche Lymphocytinfiltrate waren mehrfach zu treffen, meist in deutlicher Abhängigkeit von regressiven Gewebsveränderungen oder erkrankten Gefäßen.

Dieses negative Ergebnis ist deswegen nicht weiter verwertbar, weil die Fälle nicht in Serien geschnitten waren, bei der Verstreutheit derartiger Bildungen aber ein Auffinden in einzelnen Schnitten einen Glückszufall bedeutet. Dieser Gesichtspunkt ist natürlich auch vielen negativen Schrifttumsangaben gegenüber zu beachten. Es finden sich übrigens recht oft „Rundzellenherde“ in Neurinomen aller Art erwähnt, ohne daß daraus natürlich bindende Schlüsse für deren Keimzentrennatur zu ziehen wären, wenn ich persönlich nach meinen Befunden auch nicht daran zweifle, daß ein Teil dieser Beobachtungen so zu deuten ist. Ebenso wie in Sympathomen und im Säuglingsgehirn hat man sicher auch hier vielfach nervöse Keimzellen für Lymphocyten gehalten. *Es soll aber nicht im mindesten behauptet werden, daß diese Bildungen in Neurinomen gesetzmäßig vorkommen oder auffallend häufig zu erwarten seien.*

Als ein im Prinzip meinen Fällen gleichartiges ganglienzellbildendes Neurinom (nicht Ganglioneurom, s. vorn S. 490) ist meines Erachtens der vorn erwähnte *Seilersche* Fall aufzufassen, wo sich in neurinomatösem Gewebe große Mengen unreifer Bildungszellen mit ausgesprochen bös-

artiger Wucherungstendenz zeigten, die stellenweise in Neuroblasten und ziemlich weit ausgereifte Ganglienzellen übergangen.

Die sonst noch beschriebenen Fälle von Ganglienzellen in Neurinomen sind schwieriger zu deuten. Einmal ist, besonders in den retikulären Partien der Neurinome, sehr oft von vereinzelt auftretenden „ganglienzellähnlichen“ Bildungen die Rede; besonders *Antoni* hat diese Dinge eingehend beschrieben, die Literaturangaben darüber (s. besonders auch *Verocay*) kritisch gesichtet und sich bei dem im allgemeinen hochgradigen Zellpolymorphismus dieser Gebiete *gegen* die Nervenzellnatur dieser Gebilde ausgesprochen; ich werde später an Hand eigenen Materials auf diese Frage zurückkommen — *mit der hier erörterten Nervenzellbildung in Keimzentren haben diese Dinge nichts gemein* und sind auf jeden Fall so vieldeutig, daß sie in keiner Richtung beweisend erscheinen.

Eine zweite große Reihe vereinzelter Mitteilungen knüpft sich an das unstreitige Vorkommen von Ganglienzellen in Neurinomen. Der Streit geht hier darum, ob sie präexistent sind oder nicht.

Verocay hat gegen den oft wiederholten Einwand der Präexistenz in solchen Fällen den Vorwurf erhoben, daß er ad hoc konstruiert erscheine, um keine Ganglienzellbildung in Neurinomen zugeben zu müssen. Zweifellos gäbe es auch präexistente Ganglienzellen in Neurinomen, doch werde man die Entscheidung im Einzelfalle nach der Lokalisation des Tumors richten müssen. *Henschen*, *Antoni* und viele andere kritische Forscher neigen mehr zur Annahme einer Präexistenz, ohne jedoch mit *völliger* Bestimmtheit *Verocays* Auffassung abzulehnen. Vielmehr gesteht *Antoni* im Rahmen seiner embryogenetischen Hypothese der Neurinommatrix *theoretisch* ausdrücklich die Fähigkeit, Ganglienzellen zu bilden, zu. *Orzechowski* erkennt im gesamt Schrifttum nur 4 Fälle mit *Sicherheit* ganglienzellhaltiger Neurinome an (*Posthumus*, *Orzechowsky-Nowicki*, *Lhermitte-Dumas*, *G. Rose*), in denen keine Präexistenz, sondern ein „dystopisches“ Vorkommen vorlag; d. h. also, es wird nicht einmal für diese Fälle eine Neubildung mit Sicherheit behauptet, sondern die Möglichkeit einer Keimversprengung offengelassen. Selbst der besonders eingehend untersuchte Fall von *Orzechowski-Nowicki* ist bei dem Fehlen einwandfreier Bildungsvorstufen von *Bielschowsky-Gallus* als Heterotopie gedeutet worden.

Man gewinnt hier, ähnlich wie bei der vorn erörterten Streitfrage der Neurofibrillengenesse im Ganglioneurom, den Eindruck, daß sich viele Autoren deshalb die größte Mühe geben, die in Neurinomen gefundenen Ganglienzellen als *nicht* neugebildet zu betrachten, weil diese Erscheinung nicht in die beliebte Auffassung der Neurinome als „Gliome“ oder in sonstige histogenetische Schemen hineinpaßt. Jedenfalls muß man sicher *Verocay* recht geben, daß die Erklärungsversuche als Heterotopien usw. oft viel gezwungener sind als die Annahme einer Neubildung.

Mit der hier erfolgten Feststellung nervöser Keimzentren mit Bildung von Neuroblasten und zum mindesten sehr ganglienzellähnlichen Vorstufen ist aber die Streitfrage zugunsten einer ganglienzellbildenden Potenz der Neurinommatrix entschieden.

Wenn gegen diese Feststellung der Einwand erhoben werden sollte, daß es sich bei derartigen Beobachtungen um „Mischgeschwülste“ handeln könnte in dem

Sinne, daß das eigentliche Neurinomgewebe ja eine andere Herkunft haben könnte als die „eingesprengten“ nervösen Keimzentren, so muß dazu folgendes gesagt werden:

Schon in der morphologischen Schilderung ist hervorgehoben worden, daß die Keimzentren ganz und gar nicht ein irgendwie autonomes Dasein im Neurinom zu führen scheinen, sondern, innig mit dem Geschwulstgewebe verbunden, in dieses überzugehen scheinen. Dieses „Übergehen“ ist sehr wörtlich zu nehmen: Man gewinnt an den Rändern der Keimbezirke durchaus den Eindruck, als ob ein Teil der „Keimzellen“ sich hier in Neurinomzellen umwandelt. Dieser Eindruck ist nicht exakt zu beweisen, wie gewöhnlich, wo es sich darum handelt, aus einem „Nebeneinander“ im histologischen Bilde ein „Auseinander“ zu machen. Hat man sich aber einmal zu der Auffassung der in Rede stehenden Zellhaufen als nervöser Keimzentren bekannt, so hat die Annahme einer bipotentiellen Differenzierung nichts Befremdendes, sondern muß sogar als möglich postuliert werden: Die Keimlager des Zentralnervensystems zeigen diese Differenzierung ihrer indifferenten Zellen in Neuro- und Spongioblasten, und für Gangliogliome ist dasselbe Verhalten jüngst von Förster-Gagel mehrfach beschrieben worden.

Denn „Keimzentren“ sind keine konstanten Bildungen; sie finden sich im Gehirn nur passager, auf einer bestimmten Entwicklungsstufe; *vorher* (in der ersten Schwangerschaftshälfte) haben wir die mächtige geschlossene subependymale Keimlage, *später* (d. h. spätestens vom zweiten Lebenshalbjahre ab) aber sind bereits alle Elemente ihrer endgültigen Bestimmung (d. h. Differenzierung) zugeführt. Die perivaskulären Keimzentren des Gehirns sind, wie ich in noch unveröffentlichten Untersuchungen mit Roback zeigen konnte, „passive“ Bildungen, Restbestände indifferenten Zellen, deren ausgesprochen perivaskuläre Lagerung vorläufig eine ungeklärte Tatsache darstellt.

Die Frage perivaskulärer Strukturen in Nervengewebsgeschwülsten hat meines Erachtens noch nicht die gebührende Beachtung gefunden. Es ist auffallend, daß daß man hier bei den *peripheren* Nerventumoren auf ähnliche Bindungen zwischen Gefäßen und Geschwulstgewebe stößt, wie sie bei Tumoren des Zentralnervensystems als „gliovaskuläre Einheiten“ (Hortega u. a.) aufgefallen sind. Besonders eigenartig und auffallend war diese perivaskuläre Beziehung des Geschwulstwachstums bei einem weiteren großen Mediastinaltumor, der mit hoher Wahrscheinlichkeit auch als neurinomatös aufgefaßt werden muß. Ich verweise auf die Abbildungen meiner Arbeit „Beitrag zur Differentialdiagnose neurogener Geschwülste“. Eine Besprechung im Rahmen dieser Arbeit vermeide ich absichtlich, um ihr den Vorwurf der Verwendung diagnostisch nicht einwandfreier Fälle zu ersparen.

Übrigens besitzt die Neurinomliteratur eine Reihe von Arbeiten, die sich eingehend mit „perivaskulären Kernanordnungen“ befassen, aber in ganz anderem Sinne und Zusammenhang: Es handelt sich um die lebhaft erörterte Beziehung der bekannten Kernbänder (Palisaden) zu Gefäßen; zuerst von Antoni beobachtet, wurde sie später besonders von Krumbein, Lauche, Nestmann, Hille erörtert — mit zum Teil sehr widersprechenden Ergebnissen, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann. Für die hier angeschnittene Frage ist besonders die erste Arbeit Lauches von Interesse; einmal wegen der dort aufgestellten Behauptung, daß man in Sarkomen häufig perivaskuläre Kernanordnungen fände; ferner wegen der Annahme der Bildung „höherer Einheiten“ durch die perivaskulär angeordneten Kernflächen, die ihre Entstehung einer gleichzeitigen, epidemieartig fortschreitenden Kernteilung unter gleichen Ernährungsbedingungen (Gefäße!) zu danken hätten. Doch haben diese Angaben ihren Wert verloren, nachdem Lauche selbst wenig später an Hand neuer Beobachtungen darauf hinwies, daß die perivaskuläre Anordnung der Kernbänder nur vorgetäuscht sein könne, seine früheren Theorien also nicht allgemeingültig wären, während von Hille und Nestmann die Beziehungen

zu Gefäßen gleichfalls als inkonstant nachgewiesen wurden und *Lang* in Gewebekulturen rhythmische Kernanordnungen *ohne* Gefäße sich entwickeln sah.

Die hier liegenden Probleme bedürfen also noch dringend einer Klärung. Die bisher vorliegenden Untersuchungen (besonders die rein mechanischen Erklärungsversuche *Nestmanns*) lassen aber vermuten, daß diese Dinge mit der von mir hier angeschnittenen Frage perivasculärer Wachstumseinheiten auf dem Boden von „Keimzentren“ nichts zu tun haben.

Überträgt man die obigen Feststellungen des „passageren“ Charakters der zentralnervösen Keimzentren auf die Neurinome, so ist damit das *zeitliche* Moment, die Frage des Entwicklungsstadiums, zur Erörterung gestellt. Es könnte zum Teil erklären, warum manche Neurinome Keimzentren führen, andere (schon ganz ausdifferenzierte) nicht. Nicht erklärbar bleibt auch dadurch natürlich, warum manche dieser Keimzellen in bestimmten Tumoren zu Ganglienzellen bzw. Neuroblasten werden, während sie in anderen eine einheitliche und einseitige Differenzierung zu „Neurinomzellen“ erleiden. Dies ist ebensowenig erklärbar wie das Verhalten gliöser Tumoren, wo auch die bipotentielle Differenzierung im Sinne eines Ganglioglioms entschieden seltener ist als eine rein gliöse Entwicklung. Selbstverständlich aber wird man für die oben erwähnten Unterschiede bezüglich des Fehlens oder Vorkommens von Keimzentren auch Verschiedenheiten der teratogenetischen Terminationsperiode verantwortlich machen müssen.

Diese Auffassung läßt auch die Ganglioneurome mit in das Entwicklungsschema einbeziehen. Es sind Tumoren mit vorwiegender Differenzierung *nervöser* Elemente mit weiterentwickelten Ganglienzellen und Neurofibrillen mit *Schwannschen* Scheiden, die den Neurinomen gegenüber also einen viel reiferen, homotypischeren Tumor darstellen würden.

Diese Deutung hat nichts gemein mit der von *Geymüller* versuchten Synthese von Ganglioneuromen und Neurinomen: Er glaubte, daß die ganglienzellfreien Neurinome nur „Spätstadien“ von Ganglioneuromen sein könnten, in denen alle Ganglienzellen geschwunden sind. Diese Hypothese erledigt sich von selbst durch den Hinweis auf die vorn beschriebenen Bilder alternder Ganglioneurome: Wohl schwinden in diesen die Ganglienzellen mehr und mehr, aber es bleibt eben kein „Neurinom“ übrig, sondern charakteristischerweise ein „Neurom“, ein aus Neurofibrillen mit völlig typischen *Schwannschen* Scheiden aufgebauter Tumor. Die andere von *Geymüller* geäußerte Hypothese, daß Ganglienzellen nur dort wuchern, wo sie sowieso präexistieren, würde eine Entdifferenzierung fertiger Ganglienzellen zu Keimzellen voraussetzen, einen Vorgang, den es nach den Erfahrungen der Gewebezüchtung nicht gibt („die Differenzierung der Nervenzellen ist ein irreversibler Vorgang“, *Levi, Olivo*).

Es ist also *an der scharfen Unterscheidung zwischen Ganglioneuromen und Neurinomen, selbst den ganglienzellbildenden Neurinomen, festzuhalten*. Letztere stellen morphologisch, ganz gleich zu welcher Deutung man sich bekennt, viel atypischere Geschwülste des Nervensystems dar als die „organoiden“, an normale Ganglien doch *erinnernden* Ganglioneurome.

II. Die übrigen Struktureigentümlichkeiten der Neurinome in ihrer Bedeutung für die histogenetische Ableitung derselben.

Nachdem ich mich zur Auffassung der Neurinome als einwandfrei neuro-ektodermaler Geschwülste bekannt habe, muß wenigstens in großen Zügen auf die diese Frage berührenden wichtigeren im Schrifttum niedergelegten *Tatsachen* (nicht Ansichten) eingegangen werden. Denn meine Stellungnahme stützte sich bisher ja auf einen neuen, bei der Diskussion bis jetzt nicht bekannten Befund.

In dem vorliegenden Schrifttum streitet man sich bei der Abgrenzung der Neurinome auf Grund *morphologischer* Merkmale vor allem um 3 Punkte: Das strukturelle und tinktorielle *Verhalten der Fasern*, die Bedeutung der sog. „*rhythmischen Strukturen*“, und endlich die *Gliom-* bzw. *Gliaähnlichkeit* des Neurinomgewebes, die besonders in der französischen Literatur eine außerordentliche Rolle spielt.

Daß die *Schwannschen* Zellen ektodermal sind, ist seit *Harrisons* kühnem Experiment (Erzielung scheidenfreier Nerven nach frühembryonaler Exstirpation der Ganglienleiste) nicht mehr bestritten worden; Ergebnisse der Gewebszüchtung haben die durch *Harrison* bewiesene Auffassung nur stützen können (*Esaki*). Die Erörterung dreht sich aber darum, ob wirklich die *Schwannschen* Zellen oder ihre Vorstufen (was für die ganglienzellbildenden Neurinome natürlich derjenige annehmen müßte, der nicht mit *Spielmeier* von ihren polyvalenten Fähigkeiten überzeugt ist) den Ausgangspunkt der Neurinome und Neurofibrome bilden, oder nicht vielmehr das mesodermale Endoneurium. Das strittigste Element sind dabei die *Fasern* der Neurinome; an dieser Stelle soll ausschließlich von den eigentlichen *Neurinomen* die Rede ein, *nicht* von den Neurofibromen bei Morbus Recklinghausen (s. S. 532, 536), um die Fragestellung nicht noch verwickelter zu machen.

a) Die Neurinomfasern.

Es steht fest, daß diese Fasern weitaus feiner sind als die gewöhnlicher Fibrome, und daß die bekannte Anordnung in leicht gewellt verlaufenden Zügen mit außerordentlicher Neigung zur Wirbel-, aber stets ohne Balkenbildung (*Antoni*), andererseits mit dem fließenden Übergang in retikuläre Partien ein unbestreitbares Charakteristikum der hier erörterten Geschwulstform ist. Es steht ferner fest, daß diese feinen Fasern nie Elastin führen und sich bei *van Gieson*-Färbung *nicht* wie kollagene Fasern färben, sondern einen gelblichen, grauen oder mehr bräunlichen Ton annehmen¹. Ganz gleichgültig, wie hoch man den Wert der *van Gieson*-Methode als „spezifische“ Kollagenfärbung veranschlagen mag, diese immer wiederkehrende

¹ Für die Anilinblau-Organemethoden (Mallory, Azan) wird ziemlich allgemein angegeben, daß sie die Neurinomfasern blau färben. Ich möchte das nicht vorbehaltlos bestätigen. Bei *schwacher* Vergrößerung heben sich in meinen Azanpräparaten von verschiedensten Fällen die leuchtend blauen Bindegewebszüge scharf von den mehr mattgraublauen, oft leicht violett getönten neurinomatosen Partien ab. Betrachtet man bei starker Vergrößerung diese Neurinomfasern, so erscheinen sie allerdings oft (es scheint dies übrigens von der Schnittdicke abzuhängen!) „blau“, und es ist schwer zu sagen, ob der Eindruck bei schwacher Vergrößerung vielleicht nur eine optische Täuschung ist, bedingt etwa durch den reicheren Gehalt an (rot gefärbten!) Kernen und die größere Zartheit und nicht so kompakte Lagerung der Neurinomfibrillen. Eine sichere Entscheidung vermag ich noch nicht zu treffen, neige aber mehr zur Annahme eines tatsächlichen Farbunterschiedes.

Farbdifferenz muß irgend etwas bedeuten, irgendeinen Unterschied der Fasern anzeigen.

Nun ist von *Penfield-Young* dieser Unterschied dahin definiert worden, daß es sich um das auf Kollagenfärbungen selbstverständliche Nichtansprechen *prä-kollagener* Silberfibrillen (Reticulinfasern) handele. Sie wollen mit „spezifischen“ Reticulinfärbungen (Silberimprägnationen) eine Darstellung aller Fasern in Neurinomen erhalten haben. Diese Angabe steht im schärfsten Widerspruch zu den Befunden auch *der* Untersucher, die kritisch mit *modernen* Silbermethoden¹ (*Achucárrro, Foot, Perdrau*) zur Darstellung präkollagener Fasern gearbeitet haben: *Korbsch, Orzechowski, van Bogaert* machen ausdrücklich auf das oft außerordentlich feine und dichte Netz präkollagener Fasern aufmerksam, das sich *zwischen* den Neurinomfasern darstellen läßt; d. h. also, auch bei der nicht seltenen innigsten Durchmischung beider Komponenten sind eben doch stets *zwei* verschiedene Faserarten unterscheidbar, oder mit anderen Worten: Es lassen sich *keineswegs alle* Fasern in Neurinomen mit Bindegewebs Silberfärbungen darstellen. *Meine eigenen Ergebnisse (Achucárrro, Foot) bestätigen diese Feststellungen voll und ganz. Penfields* Abbildungen (s. z. B. Abb. 7 und 9 seiner ersten Arbeit) lassen übrigens eine alles andere als vollständige Silberimprägnation der Neurinomfasern erkennen, sondern entsprechen vielmehr den obenerwähnten, gewöhnlich beobachteten Bildern. Es muß auch hier erwähnt werden, daß z. B. *Hermann* und *Terplan* die zahlreichen Silberfibrillen, die sie in einem Acusticusneurinom mit der *Bielschowsky*-Methode darstellen konnten, für nicht ausdifferenzierte neurogene Fasern (nicht Neurofibrillen) halten, und ich erinnere in diesem Zusammenhang an die S. 502 gemachte Feststellung der Vieldeutigkeit des *Bielschowsky*-Bildes in *unseren* Mediastinaltumoren.

Alles in allem ist die ganze, an den Ausfall der verschiedenen als spezifisch betrachteten Färbungen geknüpfte Erörterung über das *tinktorielle* Verhalten der Fasern absolut unbefriedigend, und man wird *Krahn* vollkommen Recht geben müssen, daß man den entscheidenden Wert auch hier auf das *Strukturelle* zu legen habe. Eine der Hauptschwierigkeiten aber bleibt auch dann die nicht zu bestreitende, oft so äußerst innige Durchwirkung kollagener und Neurinomfasern. Denn die früher herrschende Annahme, daß es sich um eine „sekundäre“ Durchwachsung mit Bindegewebe von der Kapsel und den Gefäßen her handele, ist sicher falsch. Die Verwebung der beiden Faserarten ist in vielen Fällen so innig, daß man unbedingt ein annähernd gleichzeitiges Wachstum annehmen muß, wenn nicht einen Übergang der einen Faserart in die andere. Eben diese letzte Annahme veranlaßte *Krumbein*, den Kampf gegen die ektodermale Genese der in Rede stehenden Tumoren aufzunehmen und sie vom *Endoneurium* abzuleiten, worin ihm dann unter anderen vor allem *Penfield* folgte: Die unvollständige Kollagenimprägnation sei nur ein Frühstadium.

Die Gesichtspunkte, die in den zahlreichen Zurückweisungen dieser mesodermalen Lehre vorgebracht wurden, sollen hier nicht erörtert werden, es sei auf die ausgezeichnete Zusammenfassung *Orzechowskis* verwiesen. So viel die Abkunft der Neurinome von *Schwannschen* Zellen danach auch für sich hat, so ist sie absolut eindeutig aus den Fasern nicht zu beweisen. Hier muß dagegen eine völlig neue Gesichtspunkte bringende Arbeit *Massons* berücksichtigt werden, die *Orzechowski* noch nicht verwerten konnte. Auch *Masson* lehnt bei der so innigen Durchwirkung bindegewebiger und kollagener Fasermassen ein sekundäres Einwachsen ab. Auf Grund seiner außerordentlich sorgfältigen Studien mit Hilfe der Trichromfärbung glaubt er den Nachweis führen zu können, daß die kollagenen Fäserchen in Neuro-

¹ Die älteren Angaben, auch bei *Verocay* und *Antoni*, sind nicht zu verwerten, da die Autoren offenbar nicht über die erforderliche Erfahrung mit der von ihnen verwendeten *Bielschowsky*-Methode verfügten.

nomen von den *Schwannschen* Zellen, d. h. *innerhalb* der durch diese gebildeten Zylinder, entwickelt werden! Die Ausführungen und Abbildungen *Massons* wirken recht überzeugend, zumal seine Auffassung¹ auch am ehesten die Schwierigkeiten beseitigt, die sich bei „ektodermaler“ wie bei „mesodermaler“ Ableitung in gleicher Weise ergeben. Aber sie setzt eben die Annahme voraus, daß kollagene Fasern *rein ektodermal*, in den Syncytien der gewucherten *Schwannschen* Zellen, gebildet werden können. Diese von der französischen Schule (*Nageotte, Oberling, Bertrand, Masson*) allgemein vertretene, neuerdings auch von *Bucey-Bailey* u. a. übernommene Lehre hat sich aber noch keine allgemeine Anerkennung erworben. An dieser Stelle in die Erörterung der Frage einzutreten erscheint fruchtlos, da eigene Ergebnisse nicht gebracht werden können, und die Verhältnisse in Neurinomen nicht zur Entscheidung dieser *allgemein-histologischen* Frage geeignet sind.

Gerade auf einem Gebiet, wo schon eine so unerfreuliche Verwirrung der Meinungen eingetreten ist wie bei den Neurinomen, wird man mit der Auswertung noch nicht gesicherter neuer allgemeiner Lehren äußerst zurückhaltend sein müssen, wenn das Chaos nicht verschlimmert werden soll.

Das Peinliche bei der ganzen Streitfrage ist, daß die Vertreter der neuro-ektodermalen Neurinomabkunft nur sagen können, was die Fasern *nicht* sind, ohne eine sichere positive Angabe machen zu können: Man ist sich im allgemeinen einig darüber, daß es *nicht* Neurofibrillen und *nicht* Gliafasern (s. nächstes Kapitel!) sind, aber wenn es auch keine Bindegewebsfasern sind, so bleibt eben nur noch die etwas in der Luft schwebende Annahme „spezifischer Neurinomfasern“ übrig. Schon *Verocay* deutet in seiner Arbeit an, daß er daran denkt, diese Fasern könnten eben Versuche einer Neurofibrillenbildung darstellen, und *deutlich* ist diese Ansicht später von *Hermann-Terplan* ausgesprochen worden, wenn sie die Fasern als eine Art unreifer Neurofibrillen betrachten. Das auch von mir beobachtete (s. S. 502) auffallende Verhalten vieler Fasern gegen die *Bielschowsky*-Färbung könnte für diese Auffassung sprechen, ist aber natürlich nicht beweisend. Daß diese Auffassung die Anerkennung einer polygenistischen Neurofibrillenbildung voraussetzt, liegt auf der Hand.

So stehen sich im wesentlichen zwei Möglichkeiten gegenüber: Entweder die Neurinomfasern sind unreife *nervöse* Differenzierungsprodukte der *Schwannschen* Zellen, also unreife Nervenfasern, oder es sind mehr oder weniger zur *Kollagenimprägnation* neigende Produkte der *Schwannschen* Scheiden („ektodermales Kollagen“ im Sinne *Massons*).

Beide Möglichkeiten haben den *Vorzug* (gegenüber der rein mesodermalen oder „gliösen“ Lehre!), daß sie mit den Beobachtungstat-sachen an Neurinomen nicht in Widerspruch stehen. Beide teilen den *Nachteil*, daß sie von *allgemeinpathologischen* Voraussetzungen ausgehen, die keineswegs als gesicherte Tatsachen anerkannt, sondern lebhaft umstritten sind; hier die polygenistische Nervenfaserbildung, dort die Bildung ektodermaler kollagener Fasern.

Der Streit um die Natur der Neurinomfasern muß so lange ergebnislos bleiben, bis diese *allgemeinen* Fragestellungen eine Klärung erfahren haben. Und es ist umgekehrt in keiner Weise zweckmäßig, sich für die

¹ In gewissem Sinne nähert sich diese Auffassung alten, z. B. von *Generisch* (1870) vertretenen Anschauungen, daß das Bindegewebe der Neurinome von *Schwannschen* Zellen produziert und mithin ein *besonderes* Bindegewebe sei — nur war man sich damals über die ektodermale Natur der *Schwannschen* Zellen noch nicht im klaren!

Lösung dieser allgemeinen Fragen irgendwie auf die so wenig durchsichtigen Verhältnisse in Neurinomen zu berufen.

b) *Bestehen die Neurinome aus Gliagewebe?*

An die Erörterung der Fasernatur der Neurinome wird sich zweckmäßigerweise die ihrer „gliösen“ Natur anschließen. Dabei lasse ich absichtlich die problematischen „zentralen“ Neurinome zunächst aus dem Spiel, um die an sich große Verwirrung in diesen Fragen nicht noch zu vermehren. Im Schrifttum werden hier zwei Dinge leider nicht auseinandergehalten, die für die Betrachtung der ganzen Frage unbedingt getrennt werden müssen: Nämlich ob man die Neurinome den „Gliomen“ einfach an die Seite stellt, insofern man sie von dem ektodermalen Stützsystem des peripheren Nervensystems ableitet wie die Gliome vom zentralen, oder ob man Neurinome und Gliome als *morphologisch gleichartige* Geschwülste betrachtet, die also sozusagen nur durch ihren Sitz, nicht durch ihre gewebliche Struktur verschieden sind.

Überblickt man das Schrifttum, so werden diese beiden Gesichtspunkte nicht nur von den einzelnen Autoren durcheinandergeworfen, sondern die Vertreter der zweiten Auffassung zitieren auch obendrein vielfach die der ersten als zu ihren Gunsten sprechend! In Wirklichkeit haben aber die beiden Standpunkte kaum etwas miteinander zu tun: Der erste ist ein selbstverständlicher, von niemandem bestrittener Ausdruck der entwicklungsgeschichtlichen Gegebenheiten, der zweite ist ein Syntheseversuch, vertreten vor allem von den französischen Untersuchern, ferner von *Bielschowsky* und Mitarbeitern, dessen Berechtigung hier geprüft werden soll.

Überprüft man die Gründe, die für eine *morphologische Gleichstellung* von Neurinom und Gliom ins Feld geführt werden, so sind sie auffallend verschwommen¹; und das kann nicht wundernehmen angesichts der Tatsache, daß das „Gliom“ aus einer ursprünglich (s. *Ströbe*) scharf und eng umgrenzten Geschwulstform seit *Ribbert*, *Globus-Strauss*, *Cushing-Bailey* heute allmählich ein Sammeltopf für fast sämtliche intercerebralen Geschwülste geworden ist, ohne daß in den meisten Fällen irgendwie bewiesen werden könnte, daß die betreffenden Zellen tatsächlich aus Glia hervorgehen (man denke besonders an das „Glioblastoma multiforme“, s. auch *Spatz*). Welcher Wert bei dieser Sachlage ein Vergleich haben muß, liegt auf der Hand. Man müßte dann mindestens einmal festlegen, mit welcher Gliomform denn die Neurinome identisch sein sollen.

Nun ist einer der wesentlichsten und charakteristischen Bestandteile des Neurinoms sein *Fasergewebe*. Sind das nun tatsächlich Gliafasern? Es lohnt sich nicht, sich im einzelnen bei den mehrfach mitgeteilten gelungenen „spezifischen“ Färbungen aufzuhalten, mit denen hier und da einmal die Gliafasernatur der Neurinome bewiesen worden sein soll; eine Kritik derselben findet sich bereits bei *Antoni*, *Orzechowski*; es handelt sich teils um diagnostische Irrtümer, teils um unberechtigte Auswertung eines unspezifischen Ansprechens der Färbung. Auch die Abbildungen des oft zitierten Falles von *Hermann-Terplan* sprechen keineswegs dafür, daß wirklich Gliafasern vorliegen. Auf Grund meiner eigenen Ergebnisse kann ich feststellen, daß es selbstverständlich gelingt, in Neurinomen z. B. mit der *Holzer*-Methode

¹ Z. B. nennen *Lhermitte-Leroux* folgende Punkte als entscheidend: Die Neurinomzellen, besonders der retikulären Partien, haben große Ähnlichkeit mit Gliazellen; ferner der „sympylasmatische“ Gewebscharakter; die feinfibrilläre Struktur; der oft sehr starke Lipoidgehalt; die Gefäßveränderungen.

massenhaft Fasern anzufärben (vgl. Abb. 18), die aber deshalb ebensowenig Gliafasern darstellen wie das Gefäßbindegewebe, das sich in Gehirnschnitten bei der Gliafaserfärbung gewöhnlich mit darstellt.

Auch hier muß die *Struktur* entscheiden; und da kann es keinen anderen Standpunkt geben als, daß diese feingewellten, weichen, überaus zarten Fasern keine Ähnlichkeit mit den starren, scharf konturierten Gliafasern erkennen lassen, wie es auch bereits von *Antoni*, *Henschen*, *Krahn*, *Kirch* u. a. betont wurde. Auf einen weiteren, sehr wichtigen Gesichtspunkt ist aber, soviel ich sehe, noch nicht hingewiesen worden. Wenn Neurinomfasern geschwulstartig gebildete Gliafasern sein sollen, so muß man unbedingt die dazugehörigen Astrocyten finden können und jene Bilder strahlig nach allen Seiten um den Astrocytenkern angeordneter Fasern, wie sie nicht nur für jedes faserbildende Gliom (und nur mit dieser Glioform allein wären die stets faserbildenden Neurinome zu vergleichen!), sondern überhaupt für jede frische Gliawucherung charakteristisch sind. Davon hat aber noch niemand etwas gesehen. Ich selbst verfüge über gänzlich negative Versuche mit der *Cajalschen* Goldsublimatmethode an Neurinomen, auf die ich angesichts meiner Überzeugung von der allgemeinen Problematik „spezifischer“ Verfahren natürlich keinen entscheidenden Wert lege. Ich erwähne diesen Versuch nur derhalb, um zu zeigen, wie wenig *ernsthafte* Versuche von den meisten Autoren, die die morphologische Gleichheit zwischen Neurinom und „Gliom“ verfechten, überhaupt gemacht worden sind, um ihrer Anschauung positive und exakte Unterlagen zu verschaffen. *Neurinome enthalten also weder Gliafasern noch Astrocyten*. Die im Schrifttum verstreuten Angaben über erstere halten einer Kritik nicht stand, letztere zu finden hat man sich offenbar überhaupt noch nicht bemüht.

Als nächstes, viel diskutiertes Vergleichsobjekt kommen die *Zellen* bzw. *Kerne* der Neurinome in Frage. Hier muß darauf aufmerksam gemacht werden — was gleichfalls vielfach nicht beachtet wird —, daß zwischen einem progressiven Makroglia Kern und dem einer jungen Bindegewebszelle, etwa einem Fibroblastenkern im Granulationsgewebe, überhaupt keine sicheren Unterscheidungsmerkmale bestehen, wenn man gewöhnliche Zellfärbungen anwendet. Es sind eben runde bis längsovale, ziemlich große, „helle“, d. h. chromatinarme Kerne mit einem oder mehreren sehr feinen, aber deutlichen, Nukleolen. Man färbe Granulationsgewebe mit der *Nissl-Färbung*, und man wird beim Vergleich mit einem Gehirnschnitt von der Ähnlichkeit der betreffenden Kernbilder überrascht sein. Was für Schlüsse kann man bei dieser Sachlage aus der (übrigens nicht sehr großen) Ähnlichkeit von Neurinomkernen mit Glia kernen ziehen?

Nun beziehen sich die Angaben über Gliaähnlichkeit vielfach (*Verocay*, *Orzechowski-Nowicki*, *Lhermitte-Leroux*) auf die mehr summarisch betrachtete Struktur der retikulären („myxomatösen“) Partien vieler

Neurinome; daß hier eine gelegentlich recht weitgehende Gliaähnlichkeit besteht, ist nicht zu bestreiten: ein syncytiales Gewebe mit recht polymorphen, oft abenteuerlichen Kernformen in mehr oder weniger großen Plasmaleibern (vgl. Abb. 19). Die Abb. 14a, b geben von diesem Verhalten eine gute Vorstellung. Bedenkt man aber, daß schon *Verocay* in manchen dieser Gebilde Ganglienzellen sehen wollte, während andererseits von manchen Autoren diese Partien wegen ihrer „Kernverwilderung“ als beginnende sarkomatöse Umwandlung aufgefaßt werden und

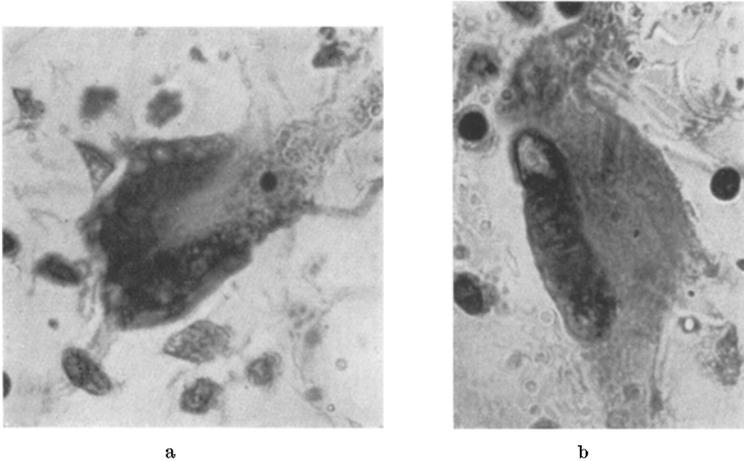


Abb. 14a und b. Eigenartige Zellformen in retikulärer Neurinompartie. a Eigentümliche Zelle mit ganglienzellähnlichem hellem Kern (rechts), Fortsatz und zwei großen dunklen anliegenden Trabantkernen. — b An gemästete Glia erinnernde Zelle. Immersionsbilder.

die allermeisten Untersucher die retikulären Abschnitte gerade für *regressiv* veränderte Bezirke halten, so erhellt die Schwierigkeit einer eindeutigen Entscheidung auch hier.

Ich fasse also zusammen: Die meist ziemlich regelmäßig gestalteten *Kernformen* der *polaren* Neurinombezirke erlauben überhaupt keine vergleichenden Schlüsse. Die außerordentlich bunten, variablen Zell- und Kerntypen in *retikulären* Partien aber sind vieldeutig; es finden sich *ähnliche* Bilder in Gliomen, aber auch in Sarkomen. Manche dieser Zellformen, besonders die Anlagerung von Trabantzellen, scheint aber in gewissem Grade direkt charakteristisch für derartige Neurinompartien zu sein (s. auch *Verocay*, *Antoni*), und können demzufolge mit nichts verglichen und analogisiert werden; am wenigsten mit Glia-, eher noch mit Ganglienzellen¹.

¹ Daß die von mir vorn erwähnte Gliaähnlichkeit mancher Gebilde in den keimzentrenhaltigen Neurinomen nichts beweist, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden.

Das bisher Gesagte ergibt wohl schon zur Genüge, daß die morphologische Gleichstellung der Neurinome mit „Gliomen“ keiner ernsthaften Kritik standhalten kann. Was sonst noch für diese Analogisierung angeführt wird (z. B. der syncytiale Charakter, die starke Neigung zur Verfettung bzw. Lipoidspeicherung, die Gefäßveränderungen [siehe *Lhermitte-Lereux, Cailliau*]) ist naturgemäß erst recht nicht beweisend; es wird später noch in anderem Zusammenhange auf diese Punkte zurückzukommen sein.

Nach diesen Einzelheiten komme ich zu der oft gemachten, von der anderen — der Gliomseite her — gesehene Feststellung, daß es eben doch „Gliome“ gibt, die eine auffallende Neurinomähnlichkeit aufweisen: Geschwülste mit meist sehr gleichmäßigen, längsovalen, dichtliegenden Kernen, die Andeutungen von Kernbändern erkennen lassen können (vielfache Verwechslungen mit den Kernwällen um Gliomnekrosen sind hier im Schrifttum unterlaufen!), die eine auffallende Neigung zu Wirbelbildungen zeigen und eine oft an die Neurinome erinnernde Faserung von *van Gieson*-gelber Farbe aufweisen. Ich werde an anderer Stelle selbst noch auf ein derartiges Vorkommenis — gerade bei einem Recklinghausenfall! — einzugehen haben, und auch sonst kann ich bestätigen, daß man tatsächlich nicht selten Gliome von recht neurinomähnlichem Aussehen trifft.

Bei der Klassifikation dieser Geschwülste aber zeigt das Schrifttum einen wahren diagnostischen *Circulus vitiosus*: Während die Verteidiger des Begriffs der „peripheren Gliome“ sich gerade auf deren Ähnlichkeit mit den eben erwähnten (neurinomähnlichen) zentralen Gliomen berufen, werden von den von der Peripherie her sehenden Recklinghausenforschern eben diese zentralen Tumoren *wegen* ihrer Neurinomähnlichkeit als „zentrale Neurinome“ diagnostiziert! Und *Bielschowsky*, der als einziger der maßgebenden *deutschen* Forscher zur Auffassung der peripheren Neurinome als Gliome neigt, stützt diese Auffassung zum Teil auf derartige von ihm mehrfach untersuchte, als zentrale Neurinome aufgefaßte Geschwülste, die Gliafasern enthielten.

Das Für und Wider für die „richtige“ Einreihung der im Schrifttum niedergelegten einschlägigen Fälle hier erörtern zu wollen, würde ins Uferlose führen. Es genügt hier die Feststellung, daß gerade der Fragenkomplex der „zentralen Neurinome“ (die z. B. nach *Orzechowski* „eine Abart von Gliomen, welche den peripheren Neurinomen ähnlich aussehen, mit ihnen aber nicht identisch sein müssen“, darstellen) von einer eindeutigen, allseitig anerkannten Klärung noch so weit entfernt ist, daß er vorläufig zur Entscheidung über den Charakter der peripheren Neurinome nicht herangezogen werden kann.

Es ist *also nicht berechtigt, im morphologischen Sinne von peripheren Gliomen zu sprechen*. Auch heute noch ist vielmehr mit aller Schärfe an der von *Antoni* geschaffenen Formulierung festzuhalten. Die Neurinome sind als Geschwülste des ektodermalen Stützgewebes der peripheren Nerven Schwestergeschwülste der Gliome, aber es sind keine

Gliome. „Die Grenze zwischen beiden ist aber haarscharf und Übergangsformen kommen nicht vor.“

Die Bezeichnung periphere Gliome empfiehlt sich meines Erachtens auch aus einem weiteren Grunde nicht, nämlich im Hinblick auf die strittige histologische Einschätzung des Ausgangsmaterials, der *Schwannschen* Zellen. Mit Rücksicht auf die vorn erwähnte Streitfrage, ob die *Schwannschen* Zellen zur Bildung von Neurofibrillen befähigt sind, wie es *Spielmeyer* angibt, ist natürlich zu bemerken, daß man in diesem Falle die *Schwannschen* Zellen nicht einfach als Glia = Stützgewebe bezeichnen kann. So vertritt auch *Spielmeyer* (übereinstimmend mit *Dürck*, *Kappers*, *Heringa* u. a. gegen *Held*, *Nageotte*, *Bielschowsky* u. a.) folgerichtig die Auffassung, daß den *Schwannschen* Zellen, als axoblastische Fähigkeiten aufweisenden Elementen, polyvalente Fähigkeiten zukommen, daß sie also „mehr als Glia“ sind.

Wenn man aber die *Schwannschen* Zellen als Glia auffaßt, so analogisiert man sie aus mehr funktionell-physiologischen Gründen der *Oligoglia* (s. *Sjövall*, *Hortega*); gerade diese Zellform aber ist nicht zur Faserbildung befähigt! Auch dies ein Fingerzeig auf die um das „periphere Gliom“ herrschende Verwirrung der Begriffe! Übrigens hat auch *Nageotte* seine einmal für die *regeneratorische* Wucherung *Schwannscher* Zellen aufgestellte Behauptung, daß er Gliafasern dabei gefunden habe, in einer weiteren Mitteilung selbst als technischen Fehler widerrufen, was offenbar auch vielen Autoren entgangen ist.

Wie dem auch sei: Im Interesse einer Weiterentwicklung unserer Kenntnisse, für die Neurinome wie für die Gliome, ist die Identifizierung der beiden Geschwulstgruppen unbedingt *abzulehnen*; die morphologischen Tatsachen vermögen sie in keiner Weise zu rechtfertigen. Daß sie ihren Ausgang von einer *ontogenetisch* gleich zu bewertenden Matrix nehmen, ist eine selbstverständliche und allgemein bekannte Tatsache, die aber nicht durch einen einheitlichen Namen betont zu werden braucht. Diese gewaltsame Synthese kann der Forschung nur hinderlich sein.

Es kann hier, mehr anhangsweise, auf die von französischen Forschern gleichfalls zur Begründung des Gliomcharakters der Neurinome herangezogenen eigenartigen *Fettverhältnisse* in diesen Geschwülsten eingegangen werden.

Nachdem *Henschen* bei Acousticustumoren auf das Vorkommen ausgedehnter Lipidspeicherungen als in gewissem Grade *charakteristisches* Merkmal dieser Geschwülste hingewiesen¹ hatte, haben sich die meisten späteren Autoren eingehend mit dieser Frage befaßt. Ohne hier auf Einzelheiten eingehen zu können, sei nur auf folgendes hingewiesen: Die, wenigstens für Acousticus- und Mediastinalneurinome direkt *charakteristische* Verfettung ausgedehnter Geschwulstbezirke beruht auf progressiver Fettspeicherung der Tumorzellen (vgl. die Schilderung S. 502), ist keineswegs Verfettung einer Nekrose; es entfallen damit alle aus diesem falschen Vergleich gezogenen Folgerungen. Die Behauptung, daß das Fett aus untergehenden Markscheiden stamme (*Wlassicz*) erledigt sich durch den Hinweis auf die enormen Lipoidmassen in großen Mediastinaltumoren. Die allgemein geäußerte Erklärung (z. B. *Hackel*, *de Giacomo*, *Orzechowski*) durch gefäßbedingte Zirkulationsstörung mit langsam fortschreitender „degenerativer“ Verfettung ist vorläufig schwer zu beweisen und zu widerlegen, aber aus vielen Gründen sehr unbefriedigend.

¹ Auf den vorn beschriebenen Reichtum an doppeltbrechenden Lipoiden und das eigentümliche färberische Verhalten gegenüber Sudan hat auch *Henschen* bereits hingewiesen.

Jedenfalls aber verdienen die so eigenartigen Fettverhältnisse noch eine eingehendere Bearbeitung unter allgemeineren Gesichtspunkten als dem des Effektes einer Zirkulationsstörung und ihrer chemischen Analyse um ihrer selbst willen (s. z. B. *De Giacomo*). Sie erscheinen bis heute nicht hinreichend geklärt. Daß der Vergleich mit der — übrigens meist ganz andersartigen und nicht so hochgradigen — Fettspeicherung in Gliomzellen (bei der die Markscheiden als Quelle übrigens schwer auszuschließen sind) nichts erklärt und nichts beweist, braucht nach dem Gesagten nicht weiter ausgeführt zu werden.

c) Die „rhythmischen Strukturen“ der Neurinome.

Ich komme jetzt kurz zu dem dritten der vorn genannten Punkte, die für die ektodermale Natur der Neurinome genannt und umstritten

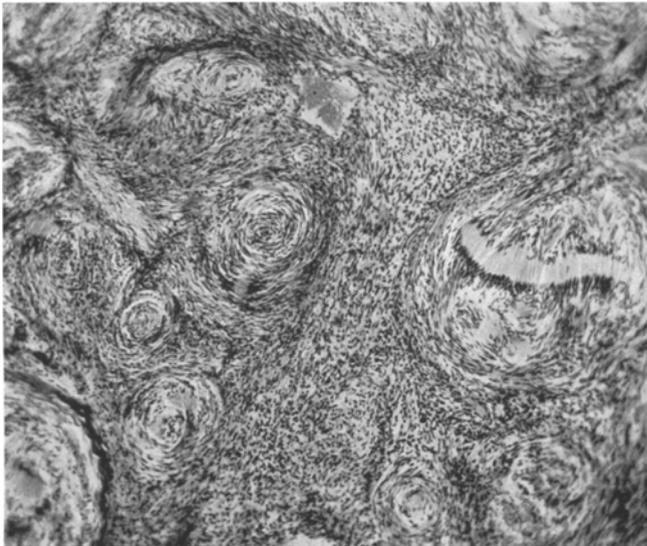


Abb. 15. Mächtige scharf umschriebene Palisadenknoten, dazwischen kleinere lamellärgeschichtete Gebilde. Acusticusneurinom. *van Gieson*-Färbung.

wurden, den *Palisaden* oder rhythmischen Strukturen. Die Angriffe *Krumbeins* und seiner Anhänger (*Lauche*, *Hille* u. a.) stützen sich ja auch auf den von ihm scheinbar erbrachten Nachweis, daß dieselben Bildungen in allen möglichen einwandfrei mesodermalen Geschwülsten vorkommen. Inzwischen hat sich herausgestellt (besonders *Masson* hat dies überzeugend dargetan), daß man hier Dinge miteinander verglichen und analogisiert hat, die außer einer äußerlichen Ähnlichkeit nichts miteinander gemein haben, ähnlich wie 25 Jahre vorher bei den „Rosetten“ der Sympathome. Man zog die von *Oberndorfer* beschriebenen

Kernverschiebungen in der Muskulatur obliterierter Appendices, die Kernreihen in totenstarr kontrahierten Pylori (*Nestmann*) und anderes heran, um die Kernreihen der Neurinome mechanisch deuten zu können; man verschob das ganze Problem vom Morphologischen ins Biologische durch Erörterung der *allgemeinen* Bedeutung „rhythmischer“ Wachstumsprozesse (s. besonders *Lauche*) unter Heranziehung embryologischer (*Kornfeld, Sabin*) und gewebezüchterischer (*Fischer*) Beobachtungen. Bis endlich *Masson* durch eine sehr eingehende Untersuchung die durchaus *spezielle* Morphologie der Neurinompalisaden festlegte, sie von den in anderen Tumoren vorkommenden Kernverschiebungen scharf abgrenzte und zu einer ganz neuen, außerordentlich wichtigen Auffassung dieser Erscheinung als einer „organoiden Bildung“ kam, die mehr oder weniger fortgeschrittene Versuche der Nachahmung *Meißnerscher* Tastkörperchen darstellten.

Bei der entscheidenden Wichtigkeit, die dieser Auffassung zukommt, muß noch kurz auf die *Massonsche* Beweisführung eingegangen werden. Er geht aus von der Feststellung, daß es wirkliche einwandfreie *Tastkörperchentumoren* gibt, die eine ziemlich vollkommene Nachahmung *Meißnerscher* Körperchen darbieten. Daß hier keine „Deutung“ zweifelhafter Befunde, sondern eine morphologisch einwandfreie Tatsache vorliegt, steht heute fest, nachdem auch von anderer Seite (s. z. B. *Brögli*) bereits derartige Tumoren¹ beschrieben worden sind; ich verweise auf die Abb. 23—25 dieser Arbeit, wo ich selbst einen neuen derartigen Tumor bei einem Recklinghausenfall fand. *Masson* weist nun in Serienuntersuchungen an Neurinomen nach, daß es sich dort keineswegs immer um plan angeordnete „klassische“ Palisaden handelt, sondern vielmehr meist um räumlich vielfach gewundene komplizierte Systeme, die riesenhaften *Meißnerschen* Körperchen gleichen und als blastomatöse Nachahmungsversuche derselben gelten müssen. *Diese* Bildungen sind nach *Masson* absolut pathognomonisch für Neurinome. Da nun einerseits schon *Antoni* an in vollständigen Serien untersuchten Fällen nachwies, daß derartige Palisaden in sehr vielen Neurinomen völlig fehlen, andererseits die Bildung von Tastkörperchentumoren nur an sensiblen Nerven erwartet werden kann, kommt *Masson* weiterhin dazu, sensible und motorische Neurinome zu unterscheiden.

Auf diese schon mehr hypothetischen Gesichtspunkte soll später eingegangen werden. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß die *Massonsche* Auffassung der organoiden Bildungen in Neurinomen, falls sie sich, wie zu erwarten, endgültig durchsetzt, ein weiteres entscheidendes Beweismoment für die Abkunft der Neurinome von *Schwannschen* Zellen ist. Denn daß die *Meißnerschen* Körperchen von diesen gebildet werden, steht heute fest (s. *Heringa, Marc Klein*). Ich verfüge nicht über geeignete in Serien untersuchte Fälle, um die *Massonsche* Anschauung im ganzen nachprüfen zu können; doch wird sie zweifellos dem auch schon in Einzelschnitten sich aufdrängenden Eindruck (s. Abb. 15) körperlich geschlossener, systematisch gebauter Gebilde viel mehr gerecht als alle

¹ Soweit ich das Schrifttum übersehe, war übrigens nicht *Masson* der erste, der derartige Bilder gesehen hat, sondern *Flörcken-Steinbiß* beschrieben bereits 1921 in einem Kopfschwartentumor „lamellär geschichtete Bildungen“, die an die im Entenschnabel vorhandenen Tastkörper erinnern.

vorher geäußerten Erklärungsversuche; findet man doch in dem hier abgebildeten Tumor¹ z. B. dicht nebeneinander mächtige, das übrige Tumorgewebe verdrängende Palisadenknoten (wie *Masson* sie beschreibt) und kleine, lamellär-zwiebelschalenartig geschichtete Körperchen, die weitgehend Tastkörpern ähneln.

Zusammenfassend läßt sich zur Frage der *ektodermalen Genese* der Neurinome heute also sagen: Ein weiterer Streit über die so schwer zu deutende Natur der Neurinomfasern ist zur Entscheidung dieser Frage ebensowenig erforderlich wie die mehr oder weniger vagen Vergleiche mit Gliomen oder Gliagewebe. Der in dieser Arbeit erbrachte Nachweis des Vorkommens nervöser Keimzentren als wuchernder Geschwulstteil einwandfreier Neurinome ist unstreitig beweisend; die von *Masson* gut begründete Auffassung der lang umstrittenen „Palisadenstrukturen“ als spezifisch nervöser Bildungen bzw. Vorstufen solcher ist es ebenfalls. Die für eine mesodermale Genese herbeigebrachten Gesichtspunkte — an sich samt und sonders nicht beweisend — haben demgegenüber kein Gewicht. Die Neurinome sind Geschwülste des ektodermalen Stützapparates der peripheren Nerven von typischer Struktur, die sie scharf abgrenzen läßt von Gliomen wie von Ganglioneuromen.

Lokalisierte diffuse geschwulstmäßige Nervenverdickungen.

Die ganze bisherige Erörterung über Neurinome hat mit Absicht diese Geschwülste als umschriebene, solitäre Neubildungen behandelt, *ohne* ihre Beziehungen zu *diffusen* Nervenveränderungen oder zur generalisierten Neurofibromatose in die Betrachtung einzubeziehen. Diese künstliche Abtrennung erschien zweckmäßig, da die Mithereinnahme der Neurofibromatose in die Erörterung über die Histogenese der Neurinome erfahrungsgemäß nach zwei Seiten hin Unklarheiten schafft: Auf der einen Seite wird sie, sozusagen mehr „gefühlsmäßig“, für die nervöse Genese der fraglichen Tumoren mitgewertet, auf der anderen Seite wird die ausschließlich bindegewebige Zusammensetzung vieler Recklinghausentumoren gern *gegen* die ektodermale Ableitung der Neurinome überhaupt ins Feld geführt.

Hier sollen an Stelle theoretischer Auseinandersetzungen wieder Tatsachen eine Brücke von den Neurinomen als umschriebenen, einheitlich gebauten Geschwülsten zu der generalisiert und unter so verwirrender Mannigfaltigkeit geweblicher Formen auftretenden *Recklinghausenschen* Krankheit schlagen; ein Fall, der nicht mehr einen umschriebenen Geschwulstknoten, sondern schon eine diffusere Nervenwucherung aufweist, die aber durch ihre Beschränkung auf eine bestimmte Region noch nicht „generalisiert“ ist.

¹ Herrn Dr. *van Bogaert* sei für Überlassung dieses Falles herzlich gedankt.

Eine als „Tumor der Kopfschwarte“ (P. R. 27. 7. 32a) entfernte, diffuse, unscharf begrenzte Gewebsmasse von eigentümlich speckig-transparenter Beschaffenheit ließ histologisch folgenden Aufbau erkennen:

In einem mäßig zellreichen, dichtfaserigen, bei *van Gieson*-Färbung roten Gewebe von nicht sehr distinkter Faserzeichnung finden sich zahlreiche keulen- und kolbenförmige Gebilde von scharfer Begrenzung, die schon im Zellbilde nach Art und Anordnung ihrer Kerne als *Nerven* imponieren, wenn auch als zweifellos pathologisch veränderte und gewucherte Nerven. Der Zellreichtum der einzelnen Keulen ist recht wechselnd, auch hier ohne eine sichere Beziehung etwa zur Größe oder zum

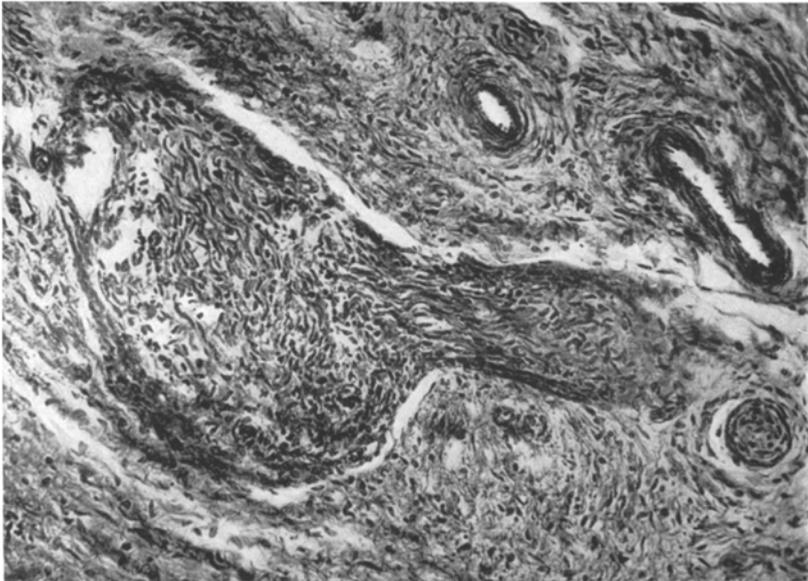


Abb. 16. Knospenartige Nervenwucherung aus dem Kopfschwartentumor P. R. 27. 7. 32. *Bielschowsky*-Bild. Die feinen Neurofibrillen in dem Kolben bei dieser Vergrößerung nicht darstellbar.

Kollagengehalt. Die Kerne sind teils langgestreckt, oft leicht geschlängelt, teils mehr rund bis oval. In letzteren lassen sich vereinzelt *Reichsche* π -Granula nachweisen. Diejenigen dieser Gebilde, die ein schwächeres Kaliber aufweisen, sind dabei meist noch völlig frei von kollagenen Fasern, bei *van Gieson*-Färbung durch ihre graugelbe Farbe gegen die rote Umgebung abstechend. Stellenweise sieht man, wie in einem zu einem Kolben anschwellenden Nerven (s. Abb. 16) der dünne Teil noch frei von kollagenen Fasern ist, der kolbige aber bereits massenhaft rot gefärbte enthält. Andere Gebilde endlich zeigen in toto bereits intensivste Rotfärbung. Damit geht schon aus den *van Gieson*-Schnitten hervor, daß die Kollagenisierung ein *sekundärer* Vorgang, nicht etwa die *Ursache* der Auftreibungen ist: Denn es finden sich auch reichlich sehr voluminöse Knoten, die noch fast völlig frei von kollagenen Fasern sind, deren Auftreibung also durch die sehr starke Wucherung der *Schwannschen* Kerne *allein* bedingt ist. Ganz vereinzelt finden sich auch kolbige Gebilde von netzig-retikulärem Bau (vgl. Abb. 22); man sieht dabei im Zentrum einen kaum veränderten Nervenstamm, von dessen Perineurium ausgehend sich ein sehr weitmaschiges, aus ziemlich groben kollagenen Fasern bestehendes Reti-

culum entwickelt, das dann nach außen wieder durch eine derbe Bindegewebskapsel abgeschlossen ist. Die anderen, zuerst geschilderten Nervenknotten zeigen dagegen *keine* Bindegewebskapsel; sie erscheinen gegen die Umgebung — abgesehen von der Farbdifferenz — dadurch sehr scharf begrenzt, daß sich die im Inneren regellos liegenden gewucherten *Schwannschen* Kerne an der Peripherie in konzentrischen Kreisen anordnen.

Markscheiden- und Achsenzylinderfärbungen ergeben folgendes: Die Mehrzahl der Keulen führt sowohl Achsenzylinder wie Markscheiden, beide spärlich, erstere sicher zahlreicher als letztere. Eine (etwa reziproke) Beziehung zwischen Kollagengehalt und Zahl der nervösen Elemente besteht nicht, wie sich an aufeinanderfolgenden, verschieden gefärbten Gefrierschnitten zeigen läßt: *Auch in völlig kollagenfreien Kolben sind die Achsenzylinder oft äußerst spärlich.*

Die Axone lassen sich auffallenderweise immer nur auf sehr kurze Strecken verfolgen, und erscheinen auch dabei meist auffallend geknäuel, verschlungen. Selbst in Nervenbündeln, die eindeutig völlig quer getroffen sind, finden sich nicht etwa punktförmige, sondern in kurzem Bogen verlaufende Achsenzylinder (s. Abb. 17). Häufiger als regelrecht dicke Achsenzylinder mit mehr oder weniger ausgesprochenen Ösen finden sich *feinste* Neurofibrillen an der untersten Grenze der Sichtbarkeit, die gleichfalls nur auf kurze Strecken zu verfolgen sind. Es sind feinste, tiefschwarz und haarscharf imprägnierte Fäserchen, die sich auch bei Immersionsvergrößerung nicht weiter auflösen lassen und niemals Auftreibungen zeigen. Über die Beziehung dieser beiden Formen von Neurofibrillen zu Markscheiden lehren aufeinanderfolgende Schnitte, daß die dicken Achsenzylinder großenteils markhaltig sind, die dünnen aber niemals. Ein Fettabbau ist an keiner Stelle nachweisbar.

Das Zwischengewebe verhält sich keineswegs ganz einheitlich: In die ausgedehnten van Giesonroten, faserigen Partien finden sich unregelmäßig begrenzte größere und kleinere Inseln graugelb getönten, nicht deutlich fibrillären, viel zellreicheren Gewebes eingesprenzt. Die Kerne sind hier vorwiegend rund bis oval, doch finden sich auch länglich-spindelige Elemente, und zwar um so mehr, je mehr kollagene Fasern bereits vorhanden sind. *Völlig* frei von kollagenen Fasern ist keine dieser Partien. Ein Nachweis *eindeutiger* Neurofibrillen mittels der *Bielschowsky*-Methode ist mir in diesen Gebieten nicht gelungen; die gelegentlich zu sehenden Andeutungen feinsten silberimprägnierbarer Fibrillenstrukturen sind zu vieldeutig, um weittragende allgemeine Schlüsse darauf zu gründen. Das *Nissl*-Bild deckt vor allem einen ganz enormen Reichtum des gesamten Zwischengewebes an Mastzellen auf, die sich durch größeres Kaliber und dunklere Tönung ihrer Granula unschwer von den in einzelnen Nervenkolben zu sehenden π -Granula unterscheiden lassen.

So schwierig — wie wir noch sehen werden — die Deutung dieser Befunde im Detail ist, so klar ist die *Diagnose* des Gesamtbildes. Es

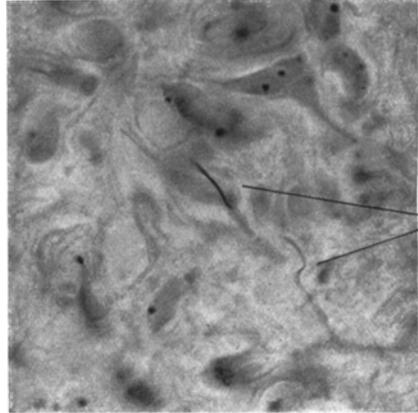


Abb. 17. Zeigt zwei nur auf ganz kurze Strecken hin zu verfolgende zarteste Neurofibrillen bei stärkster Vergrößerung (s. Text!). Darum herum die schattenhaft angetönten *Schwannschen* Zellen. *Bielschowsky*-Färbung. Pyridin-Essigsäuremodifikation.

handelt sich um eine ziemlich diffuse, blastomatöse Verdickung der Kopfschwartennerven mit elephantiasischer Mitwucherung des umgebenden Gewebes, wie sie ähnlich unter verschiedenem Namen (Rankenneurome, Neuritis hypertrophicans, elephantiasisches Neurofibrom usw.) und an verschiedenen Orten [besonders häufig Kopfschwarte, Zunge, aber auch Subcutis, Sympathicus (*Brocher*) nicht gerade selten beschrieben wurde (s. u. a. *Wegelin, Nitsch, Moniz, H. Müller, Hayashi, Wagner, Flörcken-Steinbiß*, entsprechende Bilder bei *Stalman*, Abb. 1, *Stewart-Copeland*, Abb. 9 u. a.)]. Gemeinsam ist diesen Befunden eine diffuse, dabei aber auf bestimmte Gebiete beschränkte Verdickung von Nervenstämmen infolge Wucherung ihres Stützgerüsts mit oft begleitender diffuser Zwischengewebswucherung. Unterschiede bestehen insofern, als einmal mehr eine scheidenförmige, meist als perineural aufgefaßte Wucherung besteht, das eigentliche Rankenneurom (s. besonders *Wegelin*), andere Male eine mehr neurinomatöse Wucherung im Vordergrunde steht; ja, selbst „organoide“ tastkörperchenartige Tumoren sind als Komponente „elephantiasischer“ Kopfschwarten beobachtet (*Flörcken-Steinbiß*).

Auch hier soll wieder nur auf *die* histologischen Einzelheiten¹ eingegangen werden, die für die *allgemeine* Auffassung der Neurinome und des Morbus Recklinghausen bzw. für die Verbindung zwischen beiden wichtig sind. Unsere Befunde zeigen *eines* völlig deutlich: daß in vielen der verdickten Nerven unstreitig eine Wucherung *Schwannscher* Zellen, *nicht* kollagener Fasern, am Anfange der Veränderung steht.

Dies deckt sich also mit den Befunden, die von *Verocay, Orzechowski-Nowicki* und besonders eingehend von *Pick-Bielschowsky* an makroskopisch noch unveränderten, im *Beginn* der Erkrankung stehenden Nerven bei Morbus Recklinghausen erhoben wurden. Es wurde andererseits auch von diesen Forschern auf die außerordentlich früh einsetzende, aber eben doch als sekundär imponierende, Bindegewebswucherung aufmerksam gemacht, die schon in relativ frühen Stadien zu Bildern *ausschließlich* bindegewebig erscheinender Verdickungen führt, wie sie auch in unserem Falle zu sehen sind. Insbesondere für die *scheidenförmige* Wucherung des Rankenneuroms (ein Bild, das im Prinzip an einigen unserer Nerven auch vertreten ist) ist deshalb von *Ribbert, Wegelin* u. a. die Annahme einer primär und ausschließlich bindegewebig-perineuralen Wucherung betont worden, und tatsächlich kann man auf einem Stadium, wie es Abb. 22 darstellt, nichts anderes

¹ Auf zwei weitere, mit gewisser Regelmäßigkeit beobachtete und demzufolge essentielle Befunde sei nur kurz hingewiesen: Einmal der außerordentliche Reichtum des Zwischengewebes an *Mastzellen*, eine im Schrifttum über Nerventumoren immer wiederkehrende Feststellung, die zweifellos noch der Aufklärung harret. *Falk* hatte sie bereits als Tumorkomponente im Sinne eines Mischtumors gedeutet, was *Wegelin* zurückweist. Zum anderen ist es das fast regelmäßige Zusammenreffen derartiger Nervenänderungen mit einer „Elephantiasis“ genannten Hyperplasie des umgebenden Gewebes, die hier die Frage „koordinierte Störung“ oder „Abhängigkeitsverhältnis“ stellen läßt. Es liegt offenbar im Prinzip dasselbe vor wie beim neurofibromatösen „Riesenwuchs“ mancher Organe; ich verweise dazu auf meine früheren Ausführungen über dieses Thema, ferner auf *Clar* und *Fliegel*.

mehr entdecken. *Antoni* hat jedoch auch für den *scheidenförmigen* Wucherungstypus den Nachweis der primär ektodermalen Genese in einem eigenen Falle erbringen können (S. 23 und 337 l. c.) und außerdem einige Beobachtungen *Herxheimer-Roths* mit Recht in diesem Sinne umgedeutet.

Man muß sich aber daran erinnern, daß damit, streng genommen, für die so überaus häufigen Fälle, wo man eben nichts mehr sieht als Bindegewebe, das „ektodermale“ Vorstadium nicht *bewiesen*, sondern nur *gedanklich rekonstruiert* ist. Zum anderen ist, selbst wenn man diesen Einwand *nicht* macht und für alle Fälle die primäre Wucherung der *Schwannschen* Zellen als gegeben annimmt, die von *allen* Untersuchern übereinstimmend festgestellte Neigung zu äußerst schnell einsetzender „bindegewebiger Substitution“ der Wucherungen ein höchst eigenartiges Phänomen, das meines Erachtens nicht deshalb als bedeutungslos für die Auffassung des ganzen Prozesses betrachtet werden darf, weil es (wahrscheinlich) „sekundär“ ist. Denn wir *kennen keine anderen blastomatösen Wachstumsvorgänge, wo die ursprüngliche Geschwulstmatrix so schnell von einem andersartigen Gewebe überwuchert wird, daß sie nur in seltenen Fällen überhaupt noch feststellbar ist.* Aus diesem Grunde hinkt auch der von *Verocay* gezogene Vergleich mit der Bindegewebswucherung beim Scirrhus. Diese Erscheinung ist ja eben einer der Gründe für den nicht endenwollenden Streit um die meso- oder ektodermale Genese der Nervenwucherungen beim Morbus Recklinghausen; denn *diese* sind es — *nicht* die Neurinome — die tatsächlich in den Stadien, in denen sie gewöhnlich zur Untersuchung kommen, nur aus Bindegewebe bestehen. Eingehend wird das später zu erörtern sein. Hier soll nur an Hand eines eigenen Falles festgestellt werden:

Es gibt Fälle diffuser blastomatöser Nervenverdickungen, die auf einer primären Wucherung des ektodermalen Stützapparates mit zeitlich erst sekundärer Bindegewebswucherung beruhen.

Eine kurze Besprechung erfordert noch das Verhalten der *Nervenfasern* in unserem Falle. Die hier vorliegenden Befunde sind außerordentlich vieldeutig. Die oben betonte Schlingelung der Axone spricht dagegen, daß es sich um einfach präexistente normale Fasern handelt; denn es ist nicht einzusehen, wie diese auf einmal in diesem Instande sein sollten, sich aufzuknäueln. Nach der klassischen Schilderung, die *Pick-Bielschowsky* vom Auftreten massenhafter Neurofibrillenregenerate gerade in Anfangsstadien der neurofibromatösen Wucherungen gegeben haben, ist auch für unseren Fall das nächstliegende, die überaus zarten, marklosen Neurofibrillen als *regeneriert* zu betrachten, wenn auch *Bielschowskys* typische „Zopfformationen“ nicht vorliegen. Es sei jedoch auch hier wieder betont, daß für den vorliegenden Fall die Abzweigung aus alten Fasern nirgends nachzuweisen ist. Vielmehr ist voraussetzungslos auch hier die *Möglichkeit* im Auge zu behalten, daß es sich um *Neubildung* aus *Schwannschen* Zellketten handelt, wie sie *Spielmeier* für die Nervenregeneration beschreibt. Im vorliegenden Falle ist jedenfalls jede der beiden Möglichkeiten in gleicher Weise unwiderlegt und unbewiesen.

Ein Wort muß noch darüber gesagt werden, in welcher Beziehung derartige lokalisierte Nervenveränderungen, wie sie hier beschrieben wurden, zur *generalisierten* Neurofibromatose stehen; es ist dies auch

wichtig, wenn mit Berechtigung von einem auf das andere Schlüsse gezogen werden sollen. Es würde viel zu weit führen, an dieser Stelle auf das schon sehr beträchtliche Schrifttum über die Erbbiologie des Morbus Recklinghausen einzugehen (s. aus jüngerer Zeit die Arbeiten von *Struwe-Steuer*, *Harbitz*, *Hoeckstra*, *Christin-Naville* u. a.); hier soll nur hervorgehoben werden, daß die Lehre von dem monosymptomatischen Auftreten des Morbus Recklinghausen („formes frustes“) heute gut begründet ist (s. auch *Nitsch*, *Kienböck-Rösler*, *Jorge* et *Brachetto-Brian*). Das will sagen, daß beim genealogischen Studium von Recklinghausenfamilien immer wieder Individuen mit solitärem Neurinom, isolierten Pigmentanomalien usw. als einziger phänotypischer Manifestation dieser Erbkrankheit vorkommen, ebenso wie (wie wir heute durch *Kufs* wissen) z. B. die Anlage zur amaurotischen Idiotie sich rudimentär nur durch Retinitis pigmentosa äußern kann. Und auf der anderen Seite wird, vor allem von *Kienböck-Rösler*, darauf aufmerksam gemacht, wie oft man bei scheinbar solitären Neurinomen Pigmentanomalien u. dgl. findet, wenn man danach sucht, und daß im Grunde *jeder* Recklinghausenfall „monosymptomatisch“ beginnt (*Jorge* und *Brachetto-Brian*).

Es ist also nicht nur *histologisch*, sondern auch *erbbiologisch* begründet, derartige lokal auftretende Nervenveränderungen der großen Krankheitsgruppe des Morbus Recklinghausen zuzurechnen.

Zur Frage der histogenetischen Einheitlichkeit der Veränderungen bei Morbus Recklinghausen.

Die eben gestreiften Feststellungen des erblichen Charakters der *Recklinghausenschen* Krankheit sind in gewissem Sinne schon ein Ausdruck der längstbekanntesten Tatsache, daß wir es hier mit einer Krankheitserscheinung zu tun haben, deren Ursachen in einer „Mißbildung“ liegen müssen. Nun erscheint dieser vor 20—30 Jahren so beliebte Begriff heute weniger als früher geeignet, unser besonderes Interesse zu erregen. Sind wir doch nicht mehr, wie zur Zeit der bakteriologischen Hausse, ohne weiteres geneigt, alle Krankheitserscheinungen streng nach „inneren“ und „äußeren“ Ursachen zu trennen und zu rubrizieren, sondern in *jeder* Erkrankung *etwas* „Inneres“, Konstitutionelles, und damit „etwas Mißbildung“, wenn man so will, zu sehen. Damit hat die Diagnose Mißbildung für uns viel von ihrem Reiz und ihrem Wert verloren. Mehr als die unbestrittene Tatsache, daß dem Morbus Recklinghausen eine Anlagestörung zugrunde liegt, mehr auch als deren recht verschieden interpretierter embryogenetischer Mechanismus (s. *Antoni*, *Bielschowsky-Rose*) interessiert uns heute, *warum sich diese örtlich, zeitlich und geweblich so verschieden auswirkt*.

Was also hier in den Vordergrund gestellt und in seiner Bedeutung für *allgemeine* Fragen und Erkenntnisse gewürdigt werden soll, das ist die *Mannigfaltigkeit der Formen*, unter denen sich eine im Grunde ein-

heitliche Erkrankung zu äußern vermag; das sind ferner ihre Beziehungen zu den Geschwülsten des zentralen Nervensystems und in Verbindung damit zu einer anderen großen, phänotypisch gleichfalls mannigfaltigen und doch erbbiologisch einheitlichen Krankheitsgruppe: der *tuberösen Sklerose*.

Ein glücklicher Zufall erlaubt auch hier eine Erörterung der meisten Fragen auf Grund *eigenen Materials*. Denn es stehen mir 2 Fälle zur Verfügung, die sozusagen die beiden möglichen Extreme der Reihe darstellen! Ein ausgesprochen „peripherer“ Recklinghausen mit Hinausgreifen der Veränderungen über die Nerven weg auf die Erfolgsorgane, ohne die geringste „zentrale“ Manifestation; und ein anderer Fall mit so exquisit *zentralen* Veränderungen und Beziehung zur tuberösen Sklerose, daß die Diagnose „Recklinghausen“ in vita überhaupt nicht gestellt wurde.

Bezüglich der klinischen Daten des ersten Falles verweise ich auf meine frühere Veröffentlichung „Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Neurofibromatose (*Recklinghausen*) und umschriebenem Riesenwuchs“, in der die zu dieser Frage in Beziehung stehenden Befunde des Falles ausführlich geschildert sind. Es handelte sich im übrigen um einen schon klinisch typischen Fall generalisierter Neurofibromatose, der an der Perforation eines Ulcus ventriculi mit 53 Jahren zugrunde ging.

Außerlich waren zahllose linsen- bis walnußgroße Hauttumoren, ein riesiger Hautsack in der rechten Lenden-Bauchgegend, eine fast über den ganzen Körper ausgedehnte feinfleckige Pigmentierung in Form der typischen Café-au-lait-Flecken und eine schwere Skoliose der Lenden- und unteren Brustwirbelsäule charakteristisch. Die *Sektion* ergab eine teils diffuse, teils rosenkranzartig angeordnete Verdickung fast aller Extremitäten-, Rumpf- und Eingeweidennerven bis in die feinsten Verzweigungen hinein, zahlreiche Knoten (oft ohne makroskopisch erkennbaren Zusammenhang mit Nerven) auch in der Muskulatur, vor allem im Quadriceps, aber ein *völliges Freibleiben sämtlicher intrakranieller Hirnnervenabschnitte und sämtlicher spinaler Wurzelnerve*n. Die besonders starke Beteiligung des intrathorakalen Vagusabschnittes und die geringere, aber deutliche des Grenzstranges ist schon in der obenerwähnten Arbeit ausführlich behandelt worden. Hier müssen noch besonders einige kirsch- bis walnußgroße Knoten, die sich paravertebral im Lendenabschnitt fanden, wegen ihrer auffallend weichen, sulzigen Beschaffenheit erwähnt werden; in Höhe des 2.—3. Lendenwirbels griffen sie von dorsal (wo sie bis ins subcutane Fettgewebe reichten) nach ventral bis unter die Serosa der Radix mesenterii. Der oben erwähnte mächtige Hautsack war auf dem Schnitt von sehr derber Konsistenz, eigenartig fleischigem Aussehen, mit zahlreichen, schon makroskopisch erkennbaren Gewebslücken und -spalten. Die starke idiopathische Hypertrophie der Oesophagus- und Magenmuskulatur bildete bereits den Gegenstand der früheren Arbeit, ebenso die durch Neurinomgewebe hervorgerufene „Riesenappendix“.

Die *histologische* Schilderung soll den Weg vom Zentrum zur Peripherie nehmen. An zahlreichen untersuchten Abschnitten des Groß-, Kleinhirns, Hirnstammes und Rückenmarks waren nur auf die tödliche Allgemeinerkrankung zu beziehende uncharakteristische „chronische“ Zellveränderungen in der 2.—3. Schicht der Großhirnrinde ziemlich ausgedehnt. Nirgends zeigen sich die für Recklinghausengehirne typischen Gliaplaques¹, nirgends Gefäßveränderungen, nirgends Tumorbildungen

¹ Daß sie keineswegs *konstant* sind, zeigen z. B. die Fälle von *Herzheimer-Roth*.

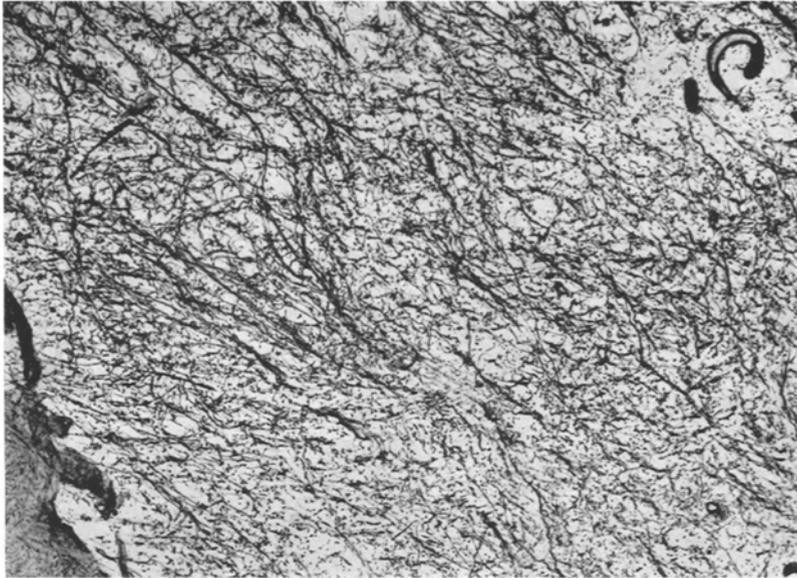


Abb. 18. *Holzer*-Schnitt von dem weichen Paravertebraltumor 1093/32; die Fasern nehmen stark die *Holzer*-Färbung an, Bewertung s. Text!

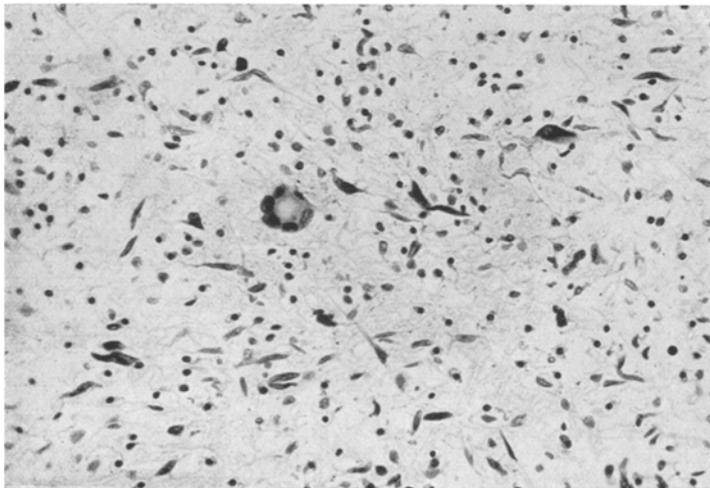


Abb. 19. Übersichtsbild bei *Nissl*-Färbung über den Abb. 18 dargestellten weichen Tumor. Zeigt die außerordentlich lockere Verteilung sowie die Polymorphie der Zellen. Vgl. dazu Abb. 15 a und b.

Einige Stichproben ergaben auch histologisch intakte Gehirn- und Spinalwurzel-nerven.

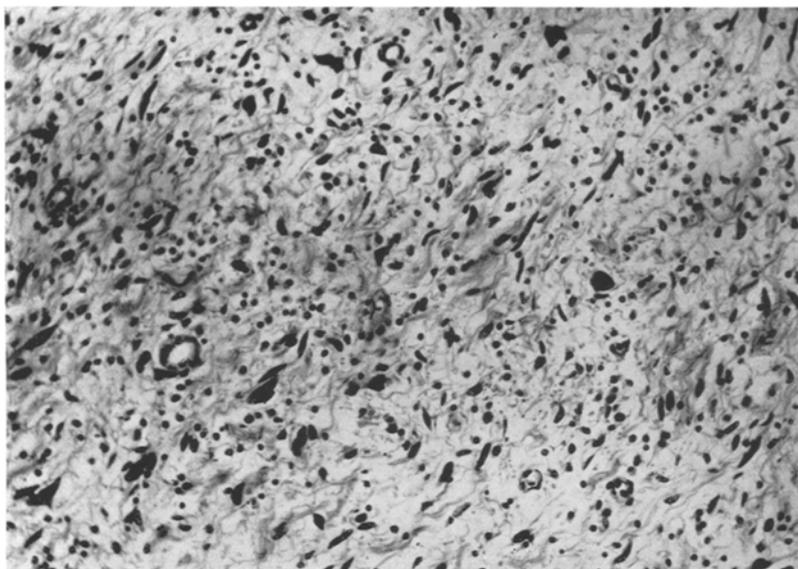


Abb. 20. Bauchraumtumor des Falles 1093/32, gegenüber dem Abb. 18—19 dargestellten Knoten viel reicher an bereits deutlich polar orientiertem Faserwerk, aber mit entsprechend polymorphen Kernformen. *van Gieson*-Färbung.

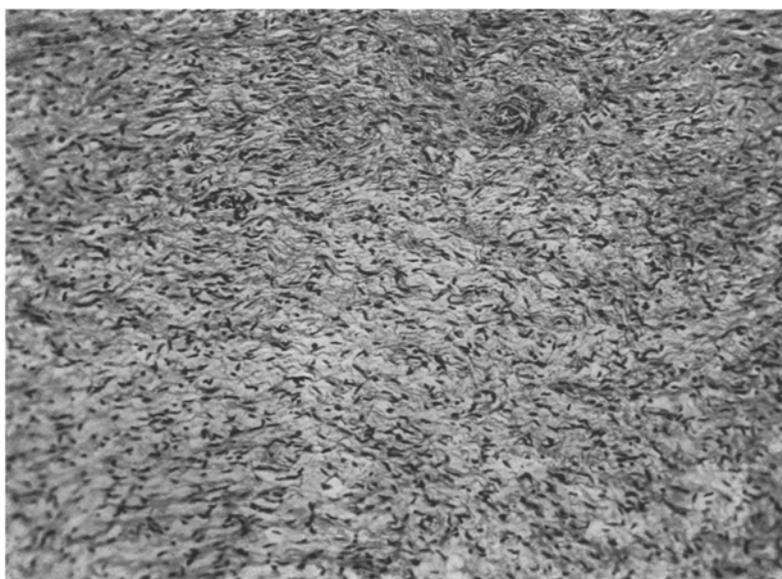


Abb. 21. Harter subcutaner Neurofibromknoten des Falles 1093/32. Bild eines dichtfasrigen, feinfibrillären Neurofibroms ohne auffällige Kernformen. *van Gieson*-Färbung.

Aus der Fülle der übrigen Tumorbildungen seien nur einige *charakteristische*, immer *wiederkehrende* Typen von Gewebsveränderungen beschrieben, nämlich: Das Gewebsbild der „weichen“ Tumoren, das der harten, vorwiegend subcutanen, umschriebenen Knoten, das der diffusen Verdickungen in der Nervenkontinuität, endlich das Bild des riesigen Hautsackes mit den dort vorkommenden Tastkörperchentumoren.

Der weiche paravertebrale Tumor besteht aus einem im allgemeinen sehr weitmaschigen Reticulum, das in den *zentralen* Teilen außerordentlich zartfaserig ist, in der Peripherie aber durch Einsprengung immer größerer kollagener Balken grobfaseriger und auch dichter wird; dieser Unterschied tritt bei Azanfärbung schon bei schwacher Vergrößerung sehr deutlich hervor. In der Peripherie färben sich die meisten Fasern dabei leuchtend blau (bei van Gieson rubinrot), im Zentrum aber überwiegen bei van Gieson gelblichgraue, bei Azan rötlich angetönte Fäserchen. Elastische Fasern fehlen völlig. Daß sich das ganze Reticulum nach *Holzer*, auch bei vermehrtem Essigsäurezusatz, distinkt anfärbt (s. Abb. 18), wurde bereits mehrfach erwähnt. Die *Bielschowsky*-Färbung (Essigsäure-Pyridin) ergibt nichts auf Neurofibrillen Verdächtiges. Irgendein Inhalt ist in den Maschenräumen färberisch nicht darstellbar. Fettfärbungen ergeben keine Spur von Lipoiden. Das Auffallendste an diesem Tumor sind zweifellos die Kerne, wie sie durch die Abb. 14 und 19 am besten veranschaulicht werden; bezüglich der Beschreibung verweise ich auf S. 518, wo auch bereits die fragliche Glianatur dieser Gebilde gestreift wurde. Es sei hier noch besonders betont, daß ich niemals faserbildende Astrocyten nachweisen konnte, und daß auch mit der *Cajalschen* Goldsublimatmethode keine Astrocyten darstellbar waren, so daß ein *Beweis* für die gliöse Natur dieses Gewebes nicht erbracht ist. Bezüglich der Frage nach der Sarkomnatur muß festgestellt werden, daß ich Mitosen nirgends fand, und daß der Tumor gegen die Umgebung scharf durch eine Bindegewebskapsel begrenzt war. Endlich sind noch die *Gefäßveränderungen* erwähnenswert. Schon die Lupenvergrößerung zeigt die starke Wandverdickung in Gestalt mächtiger hyalinisierter kollagener Mäntel an.

Der mit diesem Tumor in Zusammenhang stehende, bis unter das Peritoneum reichende etwas *härtere* Geschwulstteil (Abb. 20) zeigt mit dem eben beschriebenen insoweit eine grundsätzliche Übereinstimmung, als er dieselben Kernformen und einen gleichfalls retikulären Grundaufbau aufweist, nur ist das Reticulum viel dichter, überall kollagenimprägniert, und stellenweise bereits deutlich polar angeordnet; die kollagenen Fasern verlaufen hier leicht gewellt und sind außerordentlich zartfaserig.

An dieser Stelle sei gleich ein Hinweis darauf eingeschaltet, wie schwer es ist, hier das eine Stadium aus dem anderen abzuleiten: Handelt es sich um eine primär kompakte, sekundär aufgelockerte Geschwulst, oder ist das lockere Stadium das Primäre? Ich wage keine ganz sichere Entscheidung zu treffen. Wahrscheinlicher allerdings erscheint, besonders bei Berücksichtigung der Kollagen-Imprägnationsverhältnisse, daß die retikuläre Form das frühere Stadium darstellt.

Die *harten*, durch eine Bindegewebskapsel scharf begrenzten Tumoren zeigen einen sehr einheitlichen Bau (s. Abb. 21): Sie sind aus einem äußerst feinfaserigen Gewebe aufgebaut, das sich mit van Gieson blaßrot anfärbt, und dessen Fasern ziemlich wirr durcheinanderlaufen, oft in Bündeln, also mehr polarer Anordnung, oft einen mehr netzigen Bau verratend. Die Kerne sind teils lang und spitz, teils mehr rund und oval, auch hier von einer gewissen, aber keineswegs hochgradigen Polymorphie. Nirgends Andeutungen „rhythmischer Strukturen“. Also im wesent-

lichen aus kollagenen Fasern zusammengesetzte Geschwülste, die sich von gewöhnlichen Fibromen nur durch eine außerordentliche Feinfaserigkeit ihrer Fibrillen und eine gewisse Eigenart der Kernformen unterscheiden. Einen ganz entsprechenden Bau zeigen die obenerwähnten Knoten in der Quadricepsmuskulatur, wobei sich mikroskopisch oft doch ein Einstrahlen von Nervenfasern in die Kapsel feststellen läßt.

Die *Verdickungen in der Kontinuität der Nervenstämme* bestehen größtenteils aus ebenso feinfaserigem, leicht gewellt verlaufendem kollagenem Gewebe mit mäßig reichlichen Kernen von langer, spitzer Gestalt, aber doch auch reichlich mehr rundovalen Elementen.

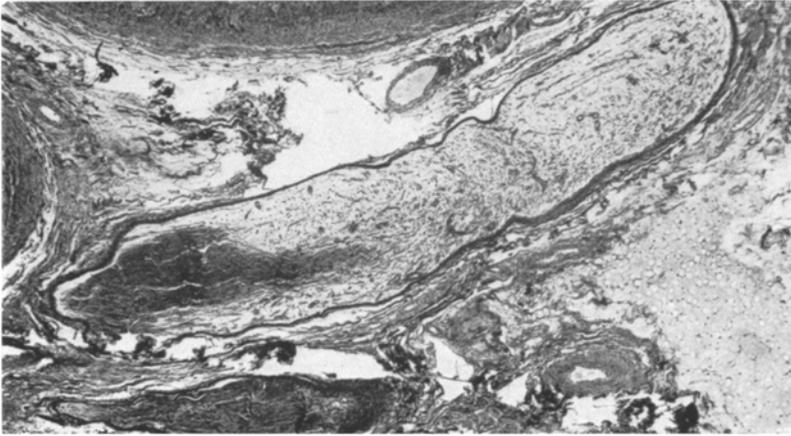


Abb. 22. Mächtige „myxomatöse“ Auftreibung der Scheide eines Nervenastes; der einstrahlende Nerv links getroffen. Fall 1093/32. *van Gieson*-Färbung.

Die *Nervenfasern* (in bezug auf deren Verhalten ich auf meine ausführliche Darstellung und die Abb. 10—14 in Virchows Arch. 289 verweise) mit *Schwannschen* Zellen werden dabei entweder nach der Peripherie abgedrängt, wo sie im *van Gieson*-Bild den roten Knoten als eine gelbe Scheide umgeben, oder mehr nach einer Seite, und die extreme Ausbildung dieser einseitigen Prozeßentwicklung ist dann eine Bildung kleiner umschriebener Knoten, die einer Seite des daran vorbeiziehenden Nerven aufsitzen (s. Abb. 14 meiner früheren Arbeit). — Besonders hingewiesen sei auf seltener zu beobachtende Bilder, wo um den zentral verlaufenden Nervenstamm herum eine starke Auftreibung seiner Scheiden (s. Abb. 22) durch ziemlich grobkalkiges, weitmaschiges retikuläres kollagenes Gewebe erfolgt: *Genau dieselben Gebilde, wie sie auch in dem Kopfschwartentumor zu beobachten waren.* Vermutlich gehören hierher manche im Schrifttum als „Myxome“ der Nerven beschriebenen Gebilde (s. *Shimizu*).

Der mächtige *Hautsack* besteht aus einem von überaus zahlreichen, stark ektatischen Lymphräumen und ebensolchen Gefäßen (mit oft stark verdickter Intima und Adventitia, s. Abb. 23, rechts) durchsetzten teils derbfaserigem, vorwiegend aber feinfibrillärem Gewebe, in dem in den subcutanen Partien zahlreiche Schweißdrüsen liegen, während sich im übrigen einige scharf begrenzte Neurofibromknoten von der oben beschriebenen Struktur finden. Die Fasern des stark ödematös aufgelockerten Gewebes nehmen mit *van Gieson* eine teils mehr rote, teils mehr rötlich-gelbe Farbe an; die Kerne sind überwiegend rund oder oval, an manchen Stellen

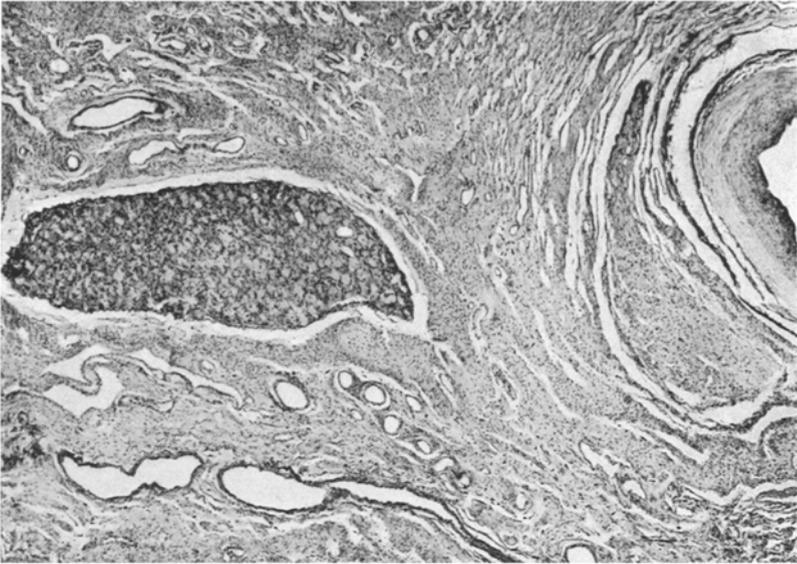


Abb. 23. Großes Konglomerat von Nervenfasertumoren (links), Übergang eines Nerven in Nervenfasertumor (rechts), Lymphangiectasien (unten) in dem riesigen Hautsack des Falles 1093/32. Übersichtsbild. *van Gieson*-Färbung.

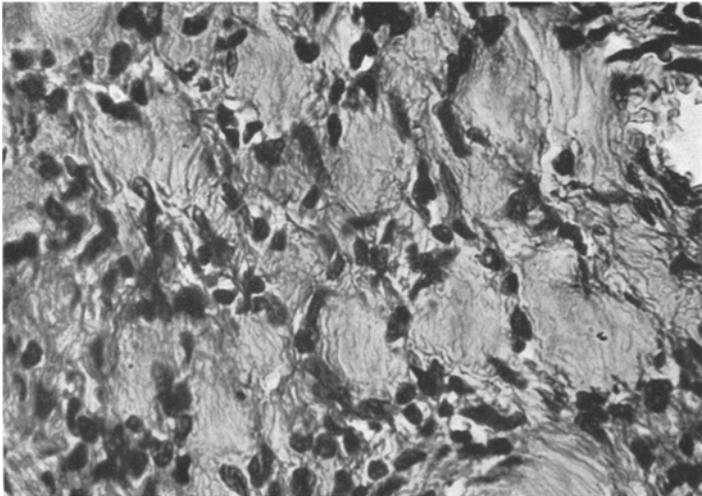


Abb. 24. Überblick über den Aufbau des Konglomerates von Nervenfasertumoren aus einzelnen, dicht aneinanderliegenden Körperchen. Die feine Streifung der Körperchen in diesem Bild nicht deutlich. Vgl. Abb. 25. *van Gieson*-Färbung.

auch auffallend polymorph, an die oben in den weichen Tumoren beschriebenen erinnernd.

In diesem Gewebe nun finden sich stellenweise, gegen die Umgebung scharf begrenzt, Inseln eines eigenartig gefelderten Gewebes (s. Abb. 23, 24): Eine zarte bindegewebige Kapsel trennt durch ebensolche sehr zarte Septen zahlreiche etwa gleich große, länglich-rundliche oder leicht polyedrisch geformte Körperchen ab, die bei starker Vergrößerung einen einwandfrei *fibrillären* Bau erkennen lassen (s. Abb. 25); und zwar ziehen die feinen Fibrillen stets in der *Längsachse* des Körperchens, nach den Polen zu meridianartig zusammenlaufend, was also bei Übersetzung

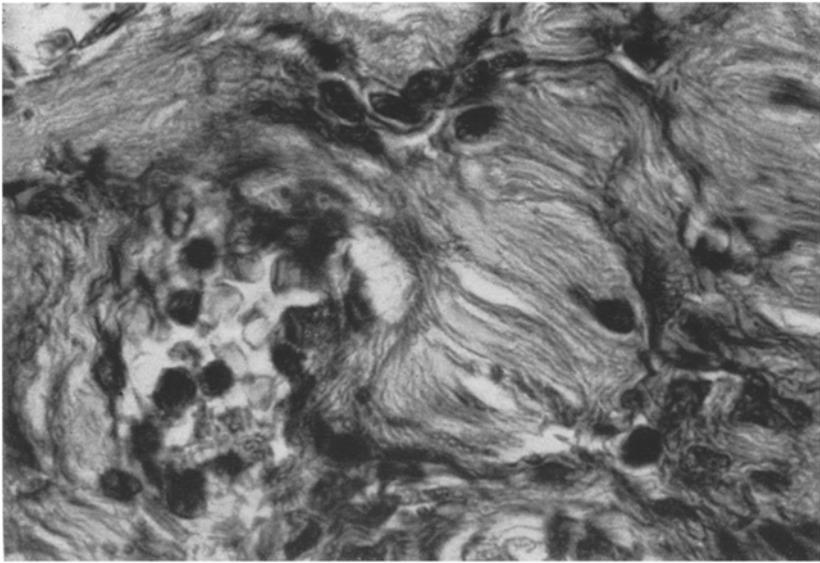


Abb. 25. Immersionsvergrößerung aus dem Tastkörperchentumor; zeigt den feinfibrillären Bau der Elementarkörperchen. Azanfärbung.

ins Räumliche einer zwiebelschalenartigen Schichtung entsprechen würde. Die Farbe dieser Fibrillen ist bei van Gieson ausgesprochen grünlichgelb, bei Azan violettrotlich, ganz vereinzelt finden sich aber auch kollagene Fäserchen dazwischen. Die ziemlich großen, rundlich-ovalen chromatinarmen Kerne liegen nur selten innerhalb der Körperchen, sondern meist an deren Peripherie (s. Abb. 24). Im übrigen ist die ganze Gewebsinsel ziemlich reich an weiten blutgefüllten Capillaren. An einer Stelle ist (s. Abb. 23, rechts) — besonders schön in der Serie zu verfolgen! — der direkte Übergang eines *Nerven* in ein solches Konglomerat von Elementarkörperchen zu verfolgen: Die *Schwannschen* Zellen weichen hier auseinander und entwickeln zwischen sich eben dieses feine, zart fibrillierte, in regelmäßige gleich große Areale geteilte Gewebe. Untersuchungen mit der *Bielschowsky*-Methode waren leider nicht durchführbar, weil es sich um einen Zufallsbefund in einem in Paraffin eingeschlossenen Block handelt, an zahlreichen anderen untersuchten Stellen des riesigen Sackes aber nichts Derartiges mehr gefunden werden konnte.

Ein Vergleich mit den von *Masson* und *Brögli* beschriebenen Bildern lehrt, daß es sich hier um völlig typische *Tastkörperchentumoren* handelt; noch *nicht* beschrieben ist die in diesem Falle vorliegende Bildung so

großer *Konglomerate* aus Elementarkörperchen. Im übrigen stellt der mächtige Hautsack¹ eine jener beim Recklinghausen und — wie vorn bei dem „Kopfschwartentumor“ betont wurde — auch bei lokalisierten Neurofibromatosen nicht seltenen diffusen Gewebshyperplasien „elephantiasischer“ Art dar.

Es leitet dies über zu den in diesem Falle vorliegenden eigenartigen idiopathischen Hyperplasien des Magens und Oesophagus, die den Gegenstand meiner früheren Arbeit bildeten und für die ich dort eine „nervöse“, durch die Vagusveränderungen bedingte Genese wahrscheinlich zu machen suchte. Es sei hier auch, um das Bild des Falles zu vervollständigen, noch an die dort beschriebene, durch einwandfrei neurinomartiges und nervöses Gewebe bedingte Vergrößerung der Appendix, die kleinen intramuralen Oesophagusneurinome und die im Mesenteriolium zu findenden höchst eigenartigen Gefäßprozesse erinnert (siehe dort Abb. 4 und 5).

Der Fall läßt an Vielheit und Buntheit der geweblichen Neubildungen kaum etwas zu wünschen übrig; angenommen, man wüßte nichts von dem ganzen Streit um das Neurinomproblem, sondern suchte die geweblichen Veränderungen *eben nur dieses Falles* voraussetzungslos einzuordnen, so würde man etwa folgendes feststellen müssen: Es sind einwandfrei geweblich *nervöse* Bildungen da, nämlich die Tastkörperchentumoren und die Wucherungen in der Appendixsubmucosa; für das eigenartige Gewebsbild der „weichen“ Tumoren würde man sich zunächst zu überhaupt keiner sicheren Rubrizierung entschließen können, und die subcutanen Knoten sowie die Verdickungen in der Kontinuität der Nerven würde man wohl ohne weiteres als mesodermal (endoneural) betrachten. Das will sagen: Ein einzelner derartiger Fall würde kaum dazu herausfordern, alle Veränderungen in dem Sinne auf einen Nenner bringen zu wollen, daß man diese so überaus verschiedenartigen Bilder von der Wucherung *eines* einheitlichen Elementes (sei es der Schwannschen Zelle, sei es des Endoneurioms) ableitet und die ganzen Verschiedenheiten einfach durch „sekundäre“ Veränderungen erklärt. *Die Frage, ob nicht die ganzen zahllosen Kontroversen über ekto- oder mesodermale Genese einen nutzlosen Streit um den Versuch darstellen, histogenetisch verschiedene Dinge unter einen Hut zu bringen*, ist jedenfalls einer etwas eingehenderen Erwägung wert, als ihr bisher im Schrifttum zuteil wurde. Die Unmöglichkeit der Auffassung, das Ganze lasse sich durch verschiedene Entwicklungsstadien oder einfach verschiedene „teratogenetische Terminationsperioden“ erklären (Faktoren, die im einzelnen natür-

¹ Die außerordentlich interessanten Befunde, die in diesem Falle erhoben werden konnten, lassen es bedauern, daß diese elephantiasischen Hautlappen meistens keinerlei genaue Untersuchung erfahren, wenn sie in die Hände des Chirurgen geraten: Mit summarischen Angaben „Fibrom mit Nervengewebe“ (*Haertel*) usw. ist naturgemäß nichts anzufangen.

lich zu berücksichtigen sind), braucht nach dem bisher Gesagten nicht mehr an Hand des Schrifttums ausführlich dargelegt zu werden.

Der weiteren Erörterung aber soll zunächst die Schilderung des zweiten Falles (S.-N. 1314/32) vorausgeschickt werden, der durch eine gewisse Beziehung zur tuberösen Sklerose geeignet erscheint, gerade die eben berührte Seite der Frage zu beleuchten.

40jähriger Mann, Krankheitsbeginn etwa vor 1 Jahr, vorher gesund, über Erbkrankheiten nichts bekannt. Schwere dysarthrische Sprachstörung von bulbärem Charakter, Ausfälle von V, VI, VII, VIII rechts, cerebellare Ataxie, Nystagmus, Pyramidensymptome, dabei Atrophien im linken Arm und Bein, linksseitige Stauungspapille. Mit der Diagnose „Hirntumor“ kam der Fall zur Sektion.

Hier fiel äußerlich neben einer leichten Skoliose der Brustwirbelsäule die ausgedehnte Pigmentierung in Gestalt typischer Café-au-lait-Flecken am ganzen Körper auf, besonders stark am Unterbauch und der Innenseite der Oberschenkel, ferner zahlreiche bis bohngroße, meist kleinere, ziemlich weiche Hautknoten, besonders am Bauch. Die Präparation der Nerven bis zu den feinsten Verzweigungen ergab *keine* Nervenknotten, insbesondere waren auch Vagus und Sympathicus o. B. Im *Pankreaskopf* ein kirschgroßer, weißer Tumor, mehrere entsprechende, etwa linsengroße Knoten in der *Leber*, eine kirschkerngroße subkapsuläre Geschwulst der *linken Niere*. Herztumoren wurden *nicht* gefunden.

Um diese peripheren Veränderungen vorwegzunehmen, handelte es sich *histologisch* bei den *Hauttumoren* um typische feinfaserige kollagene *Neurofibrome* mit öfter deutlich sichtbaren einstrahlenden Nerven. Eine mikroskopische Untersuchung verschiedener makroskopisch unveränderter Nervenabschnitte konnte keine Veränderungen im Sinne der *Bielschowskyschen* „Frühstadien“ aufdecken. Der *Pankreastumor* erwies sich als typisches *Inseladenom*, den gleichen Bau zeigten die kleinen *Leberknoten*. Der subkapsuläre *Nierentumor* war ein typisches *Fibroleyomyom*.

Eine Fülle eigenartiger Veränderungen bot das *Gehirn*:

Äußerlich fiel eine mächtige Auftreibung der Ponsgegend auf, mit einer starken gleichmäßigen Verdickung beider Trigemini und Abducentes sowie einer starken bandartigen Verdickung des linken Opticus bis zum Eintritt in den Bulbus und des linken Olfactorius; rechts erschienen I und II unverändert. Umschriebene Knoten waren an keinem Hirnnerven vorhanden. Die *Gehirnsektion* ergab, daß die Auftreibung der Brücke durch einen großen, unscharf begrenzten, ziemlich weichen, graurötlichen Tumor bedingt war, der durch das rechte Brachium pentis in die diesseitige Kleinhirnhemisphäre eindrang und deren vordere Markabschnitte weitgehend ersetzt hatte. Ferner bestand unterhalb des Vorderhorns des linken Seitenventrikels bis unmittelbar unter das Ependym reichend, eine eigenartige bräunlich-gelbe, herdförmige Verfärbung in 10-Pfennigstückgröße. Unebenheiten des Ependyms waren sonst makroskopisch nicht wahrnehmbar, ebensowenig Unregelmäßigkeiten oder Verhärtungen der Hirnwindungen.

Mikroskopisch erwies sich der *Ponstumor* als eine infiltrierend wachsende, nirgends scharf begrenzte, sehr zellreiche Geschwulst von mäßigem Zellpolymorphismus. Zwischen vorwiegend längsovalen, wechselnd chromatinreichen Kernen mit deutlichem metachromatischem Plasmasaum finden sich in auffallend gleichmäßigen Abständen verteilt immer vereinzelt liegende „Riesenzellen“ mit riesigen, oft mehreren Kernen in großer unregelmäßiger Plasmamasse eingebettet.

An manchen Stellen sind diese Elemente seltener, dort entsteht dann bei „fischzugartiger“ und wirblicher Anordnung der spindeligen Zellelemente ein bei oberflächlicher Betrachtung mehr neurinomähnliches Bild. Vereinzelt kleine Erweichungsherde.

Die Verdickung des *Trigeminus* und *Abducens* ist bedingt durch ein breites Einbrechen des Tumors in diese Nerven, in denen er wie in einer „Leitbahn“ vorwächst, unter Zerstörung des größten Teiles der leitenden Elemente.

Ein völlig anderes Bild bieten der einseitig verdickte *Olfactorius* und *Opticus*. Die Verdickung des letzteren im *intraorbitalen* Abschnitt beruht nur, wie Querschnittsbilder zeigen, auf einer starken Auftreibung seines Scheidenraumes, während der Nerv selbst hier intakt erscheint. Dem Durchtritt durchs Foramen opticum entsprechend findet sich dann eine starke Einschnürung; im intrakranialen Verlaufsabschnitt aber ist der Nerv selbst verdickt. Und zwar handelt es sich, wie Abb. 26 zeigt, um eine intensive *Fasergliose bei fast noch völlig intakten Markscheidern*. Die Nervenbündel sind dabei durch die sich zwischen ihnen besonders perivascularär entwickelnde Faser-glia auseinandergedrängt, enthalten aber auch in ihrem Inneren eine sehr starke isomorphe Fasergliose, wie Abb. 27 erkennen läßt. Dabei ist völlig beherrschend die Gliafaserproduktion, die Zellarmut ist geradezu auffallend, und nur ganz vereinzelt finden sich faserbildende Astrocyten. Demgegenüber sind die Leitelemente des Nerven so wenig geschädigt, daß von einer sekundären Glia-„Reaktion“ überhaupt keine Rede sein kann: Die schwache Vergrößerung läßt bei Berücksichtigung der durch die Gliose bedingten Auseinanderdrängung der Markscheiden einen fast normalen Markgehalt erwarten; bei starker sind die Markscheiden von einem Reichtum an ballonartigen Auftreibungen, der nicht mehr als normal betrachtet werden kann, ohne aber eine Verminderung ihrer Zahl erkennen zu lassen. Das *Bielschowsky*-Bild zeigt regelrechte Achsenzylinderverhältnisse, das Fettabbild keine Spur von Fettabbau. Am Chiasma hört die Gliose auf (Abb. 26). Der rechte *Opticus* und *Olfactorius* sind auch mikroskopisch völlig intakt, der linke *Olfactorius* zeigt genau dieselben Veränderungen wie der linke *Opticus*. Beide Bulbi mikroskopisch o. B.

Überblickt man den Befund bis hierher, so handelt es sich um ein ziemlich polymorphes, infiltrierend wachsendes *Gliom* der *Pons* mit Einbruch in die rechte *Kleinhirnhemisphäre* und Vorwachsen in die Hirnnervenpaare V und VI, daneben aber den höchst eigenartigen *Opticusprozeß*. Klar ist, daß es sich *nicht* etwa um eine *reaktive* Gliose nach Entmarkung handelt, sondern, daß eine primäre „kryptogenetische“ Fasergliose vorliegt. Die Frage ist nur, ob man sie als „Gliom“ oder als „Gliose“ rubrizieren soll.

Die erstere Möglichkeit erscheint nicht ganz so aus der Luft gegriffen, wie man auf den ersten Blick meinen könnte. Denn eine Ausbreitung unter Respektierung der „vorgezeichneten Wachstumsbahnen“ galt bekanntlich früher (s. *Stumpf*), als man den Gliombegriff noch enger faßte, gerade als eines der wichtigsten Gliomcharakteristika; es müßte sich dann um ein faserbildendes Astrocytom (*Cushing-Bailey*) handeln, doch ist diese Diagnose bei der auffallenden Seltenheit faserbildender Astrocyten meines Erachtens nicht zulässig. *Hudson* will für gewisse „gutartige Opticustumoren“ von Gliomatosen sprechen; offenbar ist etwas Ähnliches wie in unserem Falle gemeint. Jedenfalls aber liegt eine *primäre* Fasergliawucherung vor, die erst sekundär auf die Markscheiden einzuwirken beginnt. Diese Feststellung ist wichtig in Parallele zu dem gleichartigen Verhalten der Leitelemente der peripheren Nerven gegen die Stützgewebswucherung bei Neurofibromatose.

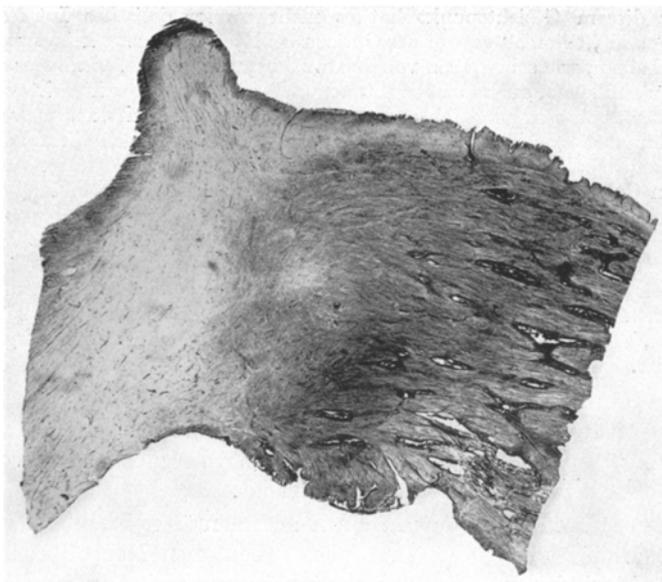


Abb. 26. *Holzer*-Bild des intrakraniellen Opticusabschnittes, Fall 1314/32. Starke Fasergliose am Chiasma (im Bilde links) aufhörend, mit Auseinanderdrängung der im wesentlichen erhaltenen Markscheiden.

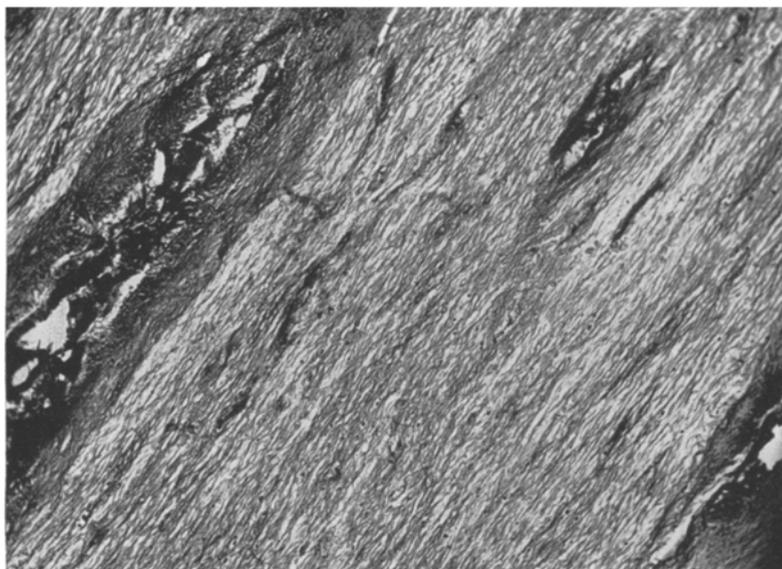


Abb. 27. Stärkere Vergrößerung zeigt die starke isomorphe Fasergliose innerhalb der Nervenbündel des Opticus und die Intensivierung der Gliose um die Gefäße herum.
Holzer-Färbung.

Unter diesem Gesichtspunkt hat es mehr als kasuistisches Interesse, daß „Gliosen“ und „Gliome“ gerade des Opticus bei Recklinghausen keineswegs selten zu sein scheinen, wie schon 1902 von *Emanuel* bemerkt wurde. *Schnyder* schildert einen ganz ähnlichen, auch auf den intrakraniellen Teil beschränkten Prozeß beider Optici (aber auch sehr ungleich stark) mit schon starkem Markfaserschwund bei Neurofibromatose, ein Fall von *van der Hoeve* gehört vermutlich ebenfalls hierher. *Goldstein* und *Weiler* beschreiben einen Recklinghausenfall mit diffuser Verdickung des linken Opticus bei normalem rechtem, leider erlauben die Abbildungen keinen klaren Schluß über das histologische Verhalten. Endlich teilen *Martin-Cushing* 3 Fälle ausgesprochen faserglöser „Gliome“ des Opticus mit (den Abbildungen nach handelt es sich allerdings um mehr circumscribed Tumoren, doch bestand histologisch auch Zellarmut und Verschönerung der vorhandenen Strukturen!), von denen 2 Recklinghausenfälle waren. Keiner dieser Fälle aber zeigt so deutlich wie unser „Frühfall“, daß pathogenetisch die diffuse gleichmäßige Fasergliose das Primäre ist.

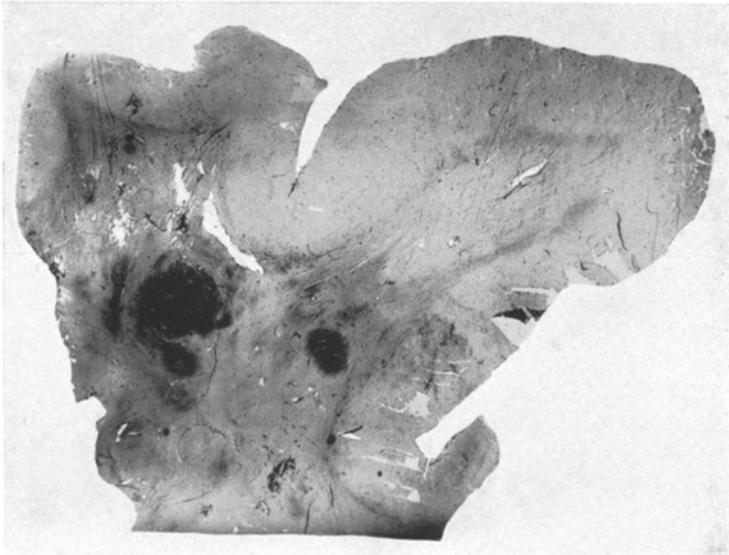
Diese Häufigkeit von Opticusgliosen bzw. -gliomatosen¹ bei Recklinghausen ist von großem allgemeinen Interesse, da sie eine gleichzeitige Wucherung des ektodermalen Stützgerüsts von glösem wie von peripherem Charakter in diffuser Form anzeigt.

Daß es sich im übrigen um einen rudimentären Recklinghausenfall handelt, unterliegt bei den multiplen subcutanen Neurofibromen und der charakteristischen Pigmentierung keinem Zweifel, wenn auch die Nervenstämmen im übrigen frei waren.

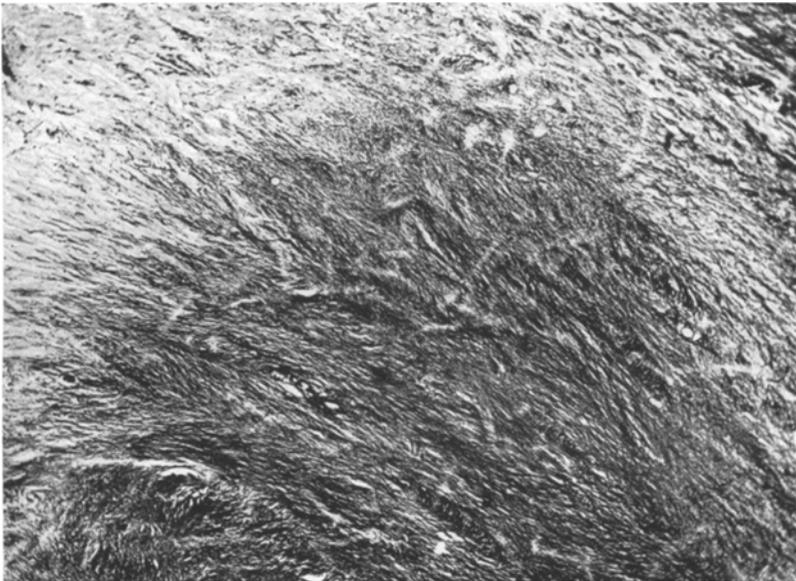
Ich komme jetzt zu der mikroskopischen Untersuchung des eigenartigen braunen Herdes unter dem Vorderhorn des linken Seitenventrikels. Im *Holzer*-Bild finden sich hier (s. Abb. 28a) mehrere Fasergliaplaques von durchaus eigenartiger Struktur, indem sie eine erstaunlich dichte Lagerung wirbelig angeordneter Gliafasern zeigen und durch diesen extrem „anisomorphen“ Bau zunächst wie Fremdkörper im Gewebe erscheinen, wenn sie auch nicht etwa in normaler Umgebung liegen, sondern mehr fließend in diese, gleichfalls ziemlich gliafaserreiche, übergehen (s. Abb. 28b). Dabei fällt auf, daß im Gegensatz zu der erheblichen Zellarmut der dichten Plaques ihre Randbezirke zahlreiche faserbildende Astrocyten (im Zellbilde progressive Makrogliä in fast herdartiger Anordnung) führen, so daß man den Eindruck eines in der Peripherie fortschreitenden Prozesses gewinnt. Bei *van Gieson*- wie bei *Achúcarro*-Färbung erweisen sich die Gebiete völlig frei von Bindegewebsfasern, es sind rein glöse Herde. Ein Fettabbau ist auch in den Randbezirken nicht nachzuweisen.

Die Entmarkung geht weit über die Fasergliose hinaus, deckt sich also keineswegs mit dieser; allerdings finden sich bis dicht unter die Rinde hin große, faserbildende Astrocyten, aber so spärlich, daß man von einer ausreichenden faserglösen Organisation dieses Markscheidendefektes noch nicht sprechen kann. Es finden sich in diesem Gebiet ferner eine ganze Anzahl von Herden in voller Proliferation begriffener Makrogliä mit intensiver Faserbildung; da auch in diesen Bezirken, besonders im *Nissl*-Bild, schon eine deutliche „fischzugartige“ oder wirbelige Anordnung der Kerne vorhanden ist, haben wir es hier unzweifelhaft mit den *Frühstadien* der oben beschriebenen Plaques zu tun: Die Proliferation

¹ Der von *Reverdin-Grumbach* beschriebene *einzig*e Fall eines Opticusneurinoms wurde von den Verfassern auf Hamartome *Schwannscher* Scheiden im Opticus bezogen, von *Orzechowski* von markhaltigen Fasern abgeleitet, von *Patrassi* als neurinomatoser Pialtumor aufgefaßt.



a



b

Abb. 28 a und b. *Holzer-Färbung*. Zeigt in einem großen entmarkten Bezirk (s. Text!) mehrere runde Fasergliaplaques von außerordentlicher Dichtfaserigkeit, wirbelliger, anisomorpher Struktur und fließendem Übergang zur Umgebung, während der übrige entmarkte Bezirk teils keine, teils eine geringfügige Gliose erkennen läßt.

kommt offenbar auf einer gewissen Stufe zur Ruhe und es bleiben dann die Faser-massen liegen, während die Kerne größtenteils schwinden.

Für die *Deutung* dieses ungewöhnlichen Befundes sind folgende Überlegungen¹ richtunggebend: Daß keine organisatorische sekundäre Gliose vorliegt, ist noch viel klarer als bei der Opticusveränderung; allein die *Herdform* in einem großen entmarkten Areal spricht dagegen. Die *Diagnose* „faserbildendes Gliom“ für die Plaques stößt sich zunächst an der hochgradigen Zellarmut dieser Gebiete; nun ist diese aber zweifellos sekundär, die zuerst lebhaft wuchernden Herde kommen später zur Ruhe. Was die *Form* der Astrocyten betrifft, so zeigen sie keine besondere „blastomatöse“ Polymorphie, sondern gleichen in *dieser* Beziehung reaktiv wuchernden Gliaelementen. Dagegen ist die fischzugartig-wirbelige Anordnung der Herde natürlich ein abnormes Moment. Man muß danach wohl abnorme Glialager, „Hamartome“ annehmen, die zeitweise zu lebhafter Wucherung kommen, worauf diese dann von selbst wieder einen Stillstand erfährt.

Ich finde im Schrifttum nur an einer einzigen Stelle etwas Entsprechendes beschrieben: *Gamper* hat in seinem Kombinationsfall von rudimentärer tuberöser Sklerose + Recklinghausen derartige „Sklerosefelder“ im Frontalmark gesehen, wo gleichfalls die Entmarkung weit ausgedehnter war als die ebenfalls in äußerst dichtfaserigen Gliafaserwirbeln angeordneten Gliosen. Nur bestand bei *Gamper* eine sehr atypische Zellproliferation und es fanden sich auch reichlich atypische Ganglienzellen in den Herden. Davon abgesehen aber liegt in unserem Fall offenbar genau dasselbe vor wie bei *Gamper*. Dieser charakterisiert die Eigenart seines *Gesamtfalles* dahin, daß sich hier eine mit Recklinghausen kombinierte tuberöse Sklerose in Übergang von „ruhender Dysontogenese“ zu wuchernder Geschwulstbildung befindet.

Steckt nun hinter unserem Fall etwa auch eine tuberöse Sklerose? Zu den dem *Gamperschen* Falle so ähnlichen eben besprochenen Hirnveränderungen (die wirbelige anisomorphe Gliose der Plaques erinnert an sich schon stark an die Struktur „tuberöser“ Herde) in ausgesprochen subependymärer Lokalisation kommen die multiplen Hamartome des Bauchraums: Der für tuberöse Sklerose in gewissem Grade typische Nierentumor (s. *Kufs*), dazu die Inseladenome in Pankreas und Leber (daß Herztumoren bei tuberöser Sklerose nicht obligat sind, ist bekannt). Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns erlaubt aber diese *Diagnose* nicht: Nirgends fanden sich in den Großhirnwindungen entsprechende Veränderungen; auch die typischen Ventrikeltumoren fehlten, nur über dem linken Caudatuskopf fand sich eine eigentümliche Vorwölbung mit Zellansammlungen, die als Riesenzellen imponieren, aber evtl. Ependymabsprengungen sein könnten (s. *Opalskis* „Übergangszellen“). Im ganzen ein auffallender, aber für eine diagnostische Verwertung zu vieldeutiger Befund.

¹ Auf die große differentialdiagnostische Bedeutung der Erscheinung im Hinblick auf die Frage der „zentralen Neurinome“ gehe ich in einer eigenen kleinen Studie ein.

Wenn demnach unser Fall auch *nicht mit Sicherheit* die Diagnose einer rudimentären tuberösen Sklerose erlaubt (zumal mir entsprechende erbbiologische Angaben fehlen), so ist es doch immerhin naheliegend, dieser Auffassung zuzuneigen.

Die über die Kombination von tuberöser Sklerose + Morbus Recklinghausen bis heute vorliegenden *Tatsachen* lassen sich etwa folgendermaßen gliedern: Bekannt ist:

a) Die Kombination tuberöse Sklerose + Morbus Recklinghausen (*Orzechowski-Nowicki, Bielschowsky* contra *Nieuwenhuisje, Gamper, Schuster* u. a.).

b) Die Kombination Morbus Pringle + Recklinghausen, endgültig nachgewiesen von *Urbach-Wiedmann*.

c) Die Kombination Gliom + rudimentäre tuberöse Sklerose, d. h. der Übergang eines der Hamartome der tuberösen Sklerose in wuchernde Geschwulst (*Bielschowsky, Globus, Schuster; Feriz* beschrieb Übergang eines *Organhamartoms* in Sarkom).

d) Die Kombination Gliom + Recklinghausen (sehr häufig).

e) Charakteristische gleichartige Netzhauttumoren bei tuberöser Sklerose wie bei Recklinghausen (*van der Hoeve*).

f) Gleichartige Gliaplaques und Gefäßveränderungen im Gehirn bei tuberöser Sklerose und Recklinghausen.

Diese letztere Beobachtung wurde für *Bielschowsky* der Anlaß, die unter a und c genannten Kombinationen intuitiv theoretisch zu fordern: Erst auf seine Veranlassung hin wurden sie gesucht und gefunden. Es fragt sich aber, ob *Bielschowskys* synthetische Auffassung der tuberösen Sklerose und des Morbus Recklinghausen als „zentrale und periphere Form der Neurospongioblastomatose“, also als verschiedene Lokalisation *einer* Krankheit, nicht doch zu eng ist. Wird sie tatsächlich (und damit komme ich auf den Ausgangspunkt dieser Erörterung zurück) der Fülle der *morphologischen* Erscheinungsformen gerecht?

Für die tuberöse Sklerose läßt sich ohne weiteres antworten, daß sie nicht *nur* eine Spongioblastomatose ist — die Nieren- und Herztumoren hat wohl noch niemand vom neuroektodermalen Stützgewebe abzuleiten versucht! Und es ist eben hier die Frage, ob man nicht auch den Morbus Recklinghausen als aus *histogenetisch* verschiedenartigen Wucherungen zusammengesetzt betrachten soll. Das betrifft in erster Linie den Streit um die Neurofibrome bzw. die diffusen neurofibromatösen Nervenverdickungen: Sind es nur „sekundär“ bindegewebig überwucherte neurinomatöse Wucherungen, oder nicht doch von *vornherein* vom Endoneurium ausgehende, die *neben* reinen Neurinomen vorkommen? Daß es tatsächlich primäre Wucherungen der *Schwannschen* Zellen gibt, die schnell der Erdrückung durch Bindegewebe anheimfallen, beweist streng genommen nicht, daß es nicht auch primär endoneurale Wucherungen gibt — wie eben von verschiedenen Seiten behauptet wird. Und gerade neuerdings wird wieder von chirurgischer Seite (*Klose-Schneider*) für eine scharfe Trennung zwischen Neurinomen und Neurofibromen eingetreten, unter anderem unter dem praktisch wichtigen

Gesichtspunkt der *sarkomatösen* Entartung, die natürlich nur für mesodermale Neurofibrome angenommen werden könnte¹.

Faßt man aber jetzt den Morbus Recklinghausen als eine Sammlung histogenetisch verschiedenartiger, in Wucherung übergehender Hamartome auf wie die der tuberösen Sklerose, so ergibt sich sofort die Schwierigkeit, daß die Grenzen dieses Krankheitsbildes noch mehr ins Unendliche verfließen als es bisher schon der Fall ist. Das bereits heute unübersehbare Schrifttum, das sich mit den (wahren oder vermeintlichen) Grenzgebieten des Morbus Recklinghausen befaßt, indem es immer neue blastomatöse Bildungen dieser Krankheitsgruppe zurechnet, legt von den zum Teil recht zweifelhaften Erfolgen dieser Synthesen beredtes Zeugnis ab.

Die Kombinationen peripherer Recklinghausenfälle mit Gliomen, tuberöser Sklerose usw. sind als gesicherte Tatsachen bereits erwähnt worden. Die Hautpigmentierungen haben weiterhin *Masson* veranlaßt, nach eingehenden histologischen Studien *alle Pigmentnaevi* als nervös anzusehen, und für die *Darmcarcinoinoide* vertritt er dieselbe Auffassung. Die unbestreitbare Häufigkeit der Kombination von Recklinghausen mit *Meningealtumoren* hat *Martin-Dechaume* veranlaßt, unter Annahme der von *Oberling* gelehrtten ektodermalen Abkunft der Meningen², die Krankheitseinheit der „Chitonneurome“ aufzustellen, die alle Geschwülste der ektodermalen Hüllen des gesamten Nervensystems umfaßt. *Stewart-Copeland* deuten eine sehr große Zahl aller *Weichteilsarkome* als neurogen, zum Teil unter Heranziehung recht vieldeutiger, grobmakroskopischer Zusammenhänge oder des gleichzeitigen Bestehens von Zeichen eines „rudimentären Recklinghausen“. Von der Entdeckung der Tumoren des „*neuromyoarteriellen Glomus*“ (*Masson, Hopf, Fischer-Wasels, Martin-Dechaume*) ausgehend hat man dann mehr und mehr die verschiedensten Gefäßveränderungen den nervösen Systemerkrankungen angeliehn wollen; *van der Hoeve* stellte das Krankheitsbild der „Phakomatose“ auf, das die *Recklinghausensche* Krankheit, tuberöse Sklerose und *Hippel-Lindausche* Angioreticulose umschließt; an der Peripherie wieder hat man bereits ver-

¹ Die Frage der „malignen Entartung“ der Neurinome bzw. Neurofibrome ist vorläufig eine der unklarsten des ganzen Fragenkomplexes. Nicht verwertbar sind alle älteren Mitteilungen, in denen eben alle kernreichen Neurinome eo ipso als „Fibrosarkome“ diagnostiziert wurden. Man wird also unbedingt Metastasierung und destruierendes Wachstum fordern müssen, während das so häufige Rezidivieren von Neurinomen natürlich nichts mit Bösartigkeit zu tun hat. Doch ist die übergroße Skepsis gegen das Vorkommen maligner Umwandlung, wie sie von *Antoni, Orzechowski, Kienböck-Rösler* u. a. geäußert wird, wohl nicht berechtigt; wenn tatsächlich der mesodermale Anteil der Tumoren in Sarkom übergehen könnte, wäre das der beste Beweis für seinen selbständigen blastomatösen Charakter, während andererseits ein Bösartigwerden des nervösen Anteils nach den Erfahrungen an Sympathomen bzw. Ganglioneuromen auch für die Neurinome als möglich angesehen werden muß. Systematische histologische Untersuchungen einschlägiger Fälle wären dringend erforderlich, die zahlreichen bisher vorliegenden Arbeiten über dieses Thema sind unzureichend.

² *Oberling* ging bei seiner Revision der Lehre von der mesodermalen Abkunft der Meningen gerade von der Häufigkeit der Meningealtumoren bei Recklinghausen aus, dessen histogenetische Einheitlichkeit er so retten wollte. Seine Lehre wird aber von *Bucy-Bailey* u. a. abgelehnt.

sucht, die *Kaposi*-Tumoren dem neuromyoarteriellen Glomus anzugliedern (*Pautrier-Diss*, *Hudelo-Cailliau*, zurückgewiesen von *Jeanseime* und Mitarbeitern), und endlich ist die zufällige Kombination von *Periarteritis nodosa* und Recklinghausen bereits Veranlassung geworden (*Brocher-Frommel*, *Cailliau*) auch hier Zusammenhänge zu sehen.

Es seien an dieser Stelle meine eigenen Befunde von *Gefäßveränderungen* bei Morbus Recklinghausen bzw. in Neurinomen eingeschaltet. Ich will durch diese Nebeneinanderstellung bereits zum Ausdruck bringen, daß ich auch die in Neurinomen so häufigen Gefäßveränderungen für etwas Essentielles, den entsprechenden

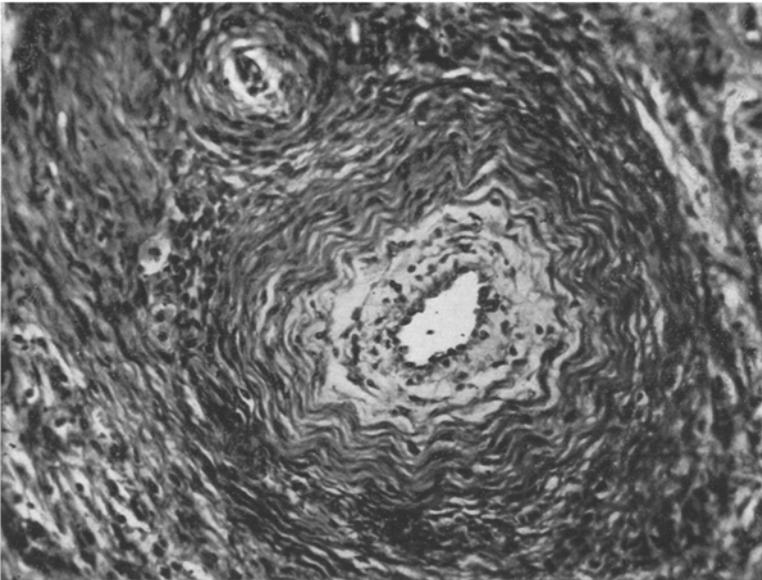


Abb. 29. Starke netzig-maschige Intimaauflockerung mit Endothelproliferation, Erhaltung der äußeren Wandschichten. Oben ein kleines, durch zwiebelschalenartige Wucherung bereits obliteriertes Gefäß. Mediastinalneurinom E 394/33.

Prozessen bei Neurofibromatose grundsätzlich *Gleichwertiges*, und nicht für eine nebensächliche, irgendwie „sekundäre“ Erkrankung der Tumorgefäße halte.

Es ist vorn für das ganglienzellbildende Mediastinalneurinom bereits geschildert worden (s. S. 503), daß seine Gefäße in größter Ausdehnung eine hochgradige bindegewebig-hyaline Intimaverdickung unter Verdrängung und Schwund der übrigen Wandelemente zeigten, während eine kleine Anzahl auch das Bild einer lamellären Aufspaltung und konzentrisch-faserigen Wucherung der Intima (*ohne* Neubildung elastischer Lamellen) aufwies, also keine Zeichen von Hyalinisierung darbot. In dem zweiten Fall von Mediastinalneurinom fand sich vorherrschend diese zweite Veränderung in höchstem Grade, besonders an den kleinen Gefäßen; die mittleren zeigen ebenso wie im ersten Falle eine Aufquellung und Homogenisierung der Wand, die sich bei Elasticafärbung gleichfalls als subintimal gelegen erweist. An den kleinen Gefäßen führt die hochgradige konzentrische Wucherung der Wandelemente nicht selten zum völligen Verschuß (s. auch *Pescatori*), so daß sie schließlich als zwiebelschalenartig geschichtete Kugeln erscheinen (s. Abb. 29 oben!). Es handelt sich ausnahmslos um kollagene, leicht gewellt

verlaufende Fasermassen, Muskulatur und Elastica sind in solchen Gefäßen meist überhaupt nicht mehr nachweisbar (übrigens kann ich *Hörings* Angabe der Seltenheit elastischer Fasern in Neurinomgefäßen überhaupt völlig bestätigen). Ein sehr wichtiger Befund ist an vielen noch nicht obliterierten Gefäßen (Frühstadien?) zu erheben in Gestalt einer netzigen Auflockerung der intimalen Lagen, deren Netzbildung noch *keine* Kollagenimprägnation zeigt und so (s. Abb. 29) an die im Mesenteriolum des Falles 1093/32 beobachteten Gefäßveränderungen erinnert (s. Abb. 5 der früheren Arbeit). In diesem Stadium finden sich auch außerhalb der geschichteten Lamellen noch mehr oder weniger beträchtliche Reste von Muskulatur: Ein Beweis dafür, daß die ganze Veränderung der Intima zur Last fällt; die Media wird nach außen abgedrängt und geht sekundär zugrunde. Eine Verfettung ist an diesen Gefäßen ebensowenig zu beobachten wie an den größeren hyalinisierten.

Wenn ich diese Gefäßveränderungen als prinzipiell wichtig für Nerventumoren betrachte, so stützt sich das nicht nur auf die schon erwähnte histologische Ähnlichkeit der Frühstadien mit den Gefäßveränderungen im Mesenteriolum der neurinomatös verdickten Appendix eines Recklinghausenfalles, sondern vor allem auf die schon von *Verocay*, *Bielschowsky*, *Orzechowski-Nowicki* u. v. a. beobachteten Gefäßveränderungen in Recklinghausengehirnen, oft in deutlicher örtlicher Beziehung zu den charakteristischen Gliaplaques (*Struwe-Steuer*). Diese Gefäßveränderungen können naturgemäß überhaupt nicht als sekundär, wie etwa bei Tumorgefäßen, gedeutet werden.

Sie werden übereinstimmend beschrieben als hochgradige hyaline Wandverdickungen, die keine Trennung der Gefäßwandschichten mehr erlauben, also offenbar völlig entsprechende Bilder wie an den größeren Gefäßen der eben beschriebenen Tumoren. *Orzechowski-Nowicki* sprechen von „fibromartiger Wucherung der Adventitia“, eine Auffassung, deren Bestätigung von großem Interesse wäre, da sie in gewissem Sinne eine Analogisierung der diffusen Nervenscheiden- und Gefäßscheidenwucherung erlauben würde. Doch zeigen meine Befunde gerade (und die Abbildungen der eben erwähnten Forscher gleichen ganz den meinigen), daß die Adventitialwucherung nur vorgetäuscht ist und in Wirklichkeit eine Intimawucherung vorherrscht.

Die Frage ist nur, ob diese Gefäßerkrankung in Neurinomen¹ und bei Recklinghausen eine *koordinierte* Störung ist (etwa wie die Knochenveränderungen) oder ob nicht ein nervös bedingtes Abhängigkeitsverhältnis vorliegt (wie vermutlich bei den Gewebshyperplasien = umschriebenem Riesenwuchs).

Letzteres wird ohne weiteres von *Heusch* angenommen, der mit *Brüning* ja sämtliche Veränderungen des Morbus Recklinghausen auf die primäre Erkrankung des sympathischen Systems zurückführen wollte. Es ist diese Auffassung aber vorläufig für die Gefäßveränderungen ebensowenig zu beweisen wie für alle übrigen Erscheinungen. Die an sich spärlichen, und größtenteils wegen ihres Alters schwer verwertbaren Schrifttumsangaben über nervös bedingte Gefäßveränderungen (siehe

¹ Merkwürdigerweise scheinen sie in Ganglioneuromen im Gegensatz zu Neurinomen nicht vorzukommen; ob das irgendwie damit zusammenhängt, daß die Ganglioneurome überhaupt nicht so eng an die Krankheitsgruppe der Neurofibromatose gebunden sind, ist schwer zu sagen.

Jores) liefern ein zu unklares Bild, als daß man eine irgendwie sichere Folgerung für unsere Gefäßprozesse daraus ziehen könnte. Dies um so weniger, als im Gegensatz zu der früher einigermaßen einheitlich festgestellten Gefäßwandverdickung jüngst *Sato* gerade eine Verdünnung und Atrophie der Gefäßwände als einzige Folge nervöser Beeinflussung beschreibt.

Jedenfalls ist die Frage der Gefäßveränderungen bei Morbus Recklinghausen von einer befriedigenden Klärung noch weit entfernt. Bei dem großen allgemeinen Interesse, das den hier möglicherweise verborgenen liegenden Gefäß-Nervenbeziehungen zukommt, sollten gerade diese Veränderungen in einschlägigen Fällen ein aufmerksames Studium erfahren.

Es liegt aber auf der Hand, daß diese Gefäßveränderungen — um auf den Ausgangspunkt der Besprechung hier zurückzukommen — nichts mit Periarteriitis nodosa usw. zu tun haben (was *Cailliau* behauptet hatte). Diese etwas allzu große Bereitwilligkeit, überall „große Zusammenhänge“ zu finden, wird besonders dadurch gefährlich, daß man sie vielfach gleichzeitig mit der freigelegten Feststellung von „formes frustes“ anwendet. Denn das führt schließlich dazu, in jeder Kyphoskoliose und Periarteriitis nodosa ebenso wie in einem Fasciensarkom oder einem Retinaangiom die phänotypische Äußerung einer einheitlichen Krankheitsanlage zu sehen. Aber auch, wenn man von grotesken Übertreibungen absieht, die sich nur auf das zufällige Studium von Einzelvorkommnissen stützen, bleiben noch drei verschiedene, immerhin auf ernsthaft erwogene Tatsachen gestützte „Krankheitseinheiten“ (Spongioblastose, Phakomatose, Chitoneurose) übrig.

Es ist demgegenüber eine begreifliche Reaktion, daß von kritischer erbbiologischer Seite (*Kufs*) zur Vorsicht gemahnt und von diesem Standpunkt aus selbst die Trennung von Recklinghausen und tuberöser Sklerose gefordert wird. Von der *Morphologie* aus gesehen aber muß, trotz der gerade hier betonten großen Verschiedenartigkeit der Bilder, doch die Tatsache zu denken geben, daß es gerade die mit dem Nervensystem „irgend etwas“ zu tun habenden Erkrankungen sind, die im Prinzip immer wieder ähnliche Gewebskombinationen zur Wucherung bringen. Denn sieht man von den Organhamartomen der tuberösen Sklerose ab, so sind es immer wieder die Kombinationen von *ektodermalnervöser* und *bindegewebig-vasculärer* Wucherung, die zur Diskussion stehen, für die verschiedenen Recklinghausentumoren ebenso wie für viele Gliome (s. *Scherer*), die *Hippel-Lindausche* Krankheit usw. Die Recklinghausenliteratur ist ja erfüllt von mehr oder weniger versteckten Hinweisen darauf, daß hier mehr als ein „dysontogenetisch“ bedingtes „Nebeneinander“ vorliegen, daß es sich um irgendwelche gesetzmäßigen Wechselbeziehungen¹ handeln könnte.

¹ Daß die hier liegenden Probleme auch durch *Massons* Annahme einer ektodermalen Kollagenbildung nicht ohne weiteres lösbar sind liegt auf der Hand: Sie kann in keiner Weise die eigentümlich gesetzmäßige Verschiedenheit der Stärke der Bindegewebsteilung in „peripheren“ und „zentralen“ Tumoren erklären.

Schon *Verocays* Ausführungen auf S. 61/62 seiner Arbeit bewegen sich (Beeinflussung des Bindegewebes seitens des Epithels) ganz in modernen entwicklungsmechanischen Gleisen. Von *Antoni* wird die fast gesetzmäßige Bauverschiedenheit der mehr „peripher“ und mehr „zentralwärts“ sitzenden Neurinome und die gleichsinnige der multiplen oder solitären (erstere mehr fibromatös, letztere neurinomatös) eingehend erörtert, er gebraucht dabei ausdrücklich das Wort „Miterregung des Bindegewebes“. Umgekehrt vermuteten *Orzechowski-Nowicki*, „daß die Wucherungstendenz der mit allen Potenzen ausgestatteten Neuroepithelialzelle sichtlich von dem Organ abhängt, mit dem die Zelle sich im strukturellen Verbands befindet“. Von der komplexen gliös-vasculären Wucherung der *Hippel-Lindauschen* Tumoren¹ ausgehend zieht *van Bogaert* die Parallele zum Recklinghausen: „Il existerait ainsi entre la prolifération mésodermique et neuroectodermique une relation intime et par là aussi le groupe des angiomatoses neuro-cutanées se rapprocherait du groupe de la neurofibromatose de Recklinghausen.“

Die Zahl derartiger Hinweise ließe sich vermehren. Gemeinsam ist aber vielen dieser Äußerungen die Unsicherheit darüber, welche der beiden Gewebskomponenten die beeinflussende und welche die beeinflusste ist. Für die Bindegewebsteilnahme der peripheren Nerventumoren ist das bereits erörtert. Für Gliome tritt umgekehrt neuerdings *Ostertag* für eine *ursächliche* Bedeutung „fehlerhafter Mesenchymation“ ein — was im Grunde nichts anderes besagen würde als eine durch Bindegewebe induzierte gliöse Blastombildung.

Die Anwendung des Begriffes der Induktion gerade auf die beim Recklinghausen zu findenden Verhältnisse ist bereits von *Schürmann* angeregt worden, der als erster die hohe Bedeutung dieses entwicklungsmechanischen Prinzips für Fragen des Geschwulstwachstums an einem besonders günstigen Objekt erweisen konnte. Die völlig unabhängig davon entwickelten modernen Anschauungen *Boekes* über die Regeneration im peripheren Nervensystem gehen — sicher nicht zufällig — dieselben Wege: *Boeke* betrachtet die auswachsende Nervenfasern durchaus als „Organisator“, unter ihrem Einfluß erfolge selbst Differenzierung neuer Neurofibrillen in loco! Dabei ist es für unsere Fragestellungen besonders lehrreich, daß *Boeke* auf die untrennbare *Einheit* des syncytialen Komplexes bei der Regeneration hinweist, der, aus Mesoderm und *Schwannschen* Zellen gebildet, den Achsenzylindern als Leitbahn dient, und in dem sie dann ihre Organisatorentätigkeit entfalten.

Wenn man neben diese — den Morbus Recklinghausen gar nicht in Betracht ziehende — moderne Auffassung der Regenerationsbilder die von *Herzheimer-Roth* bereits 1914 gegenüber *Verocay* vertretene Anschauung stellt, daß es sich bei der Neurofibromatose um ein schwer trennbares Wuchern der meso- und ektodermalen Stützsubstanzen des Nerven handelt (eine teratomartige, in Blastom übergehende Wucherung aller Bestandteile des Nervengewebes), so erhellt die Berechtigung der

¹ Multiple Gehirnangiome bei *Recklinghausenscher* Krankheit sind bekannt, siehe den jüngst veröffentlichten Fall von *Foerster-Gagel*.

Boekeschen Forderung, künstlich-schematische Trennungen zu vermeiden, auch für den Morbus Recklinghausen.

Damit soll keineswegs etwa einem flachen Verzicht auf eine weitere Analyse der hier liegenden Probleme das Wort geredet werden. Vielmehr sollen die in dieser Arbeit niedergelegten Befunde gerade zu einer eingehenden neuen Analyse anregen, aber nicht mit den totgelaufenen Mitteln einer allzu eng aufgefaßten cellular-pathologischen Betrachtungsweise, sondern eben unter den neueren Gesichtspunkten gestaltend aufeinander einwirkender *höherer* Gewebseinheiten. Daß gerade die Tumoren des Nervensystems hierfür besonders geeignet erscheinen, ist klar. *Schürmann* stellt als eine der Voraussetzungen für die Anwendung des Organisations- bzw. Induktionsbegriffes auf die Geschwulstlehre die Forderung auf, daß es sich in dem zu erörternden Falle um eine entwicklungs-geschichtlich induzierende Matrix handeln müsse; daß dies gerade beim Neuroektoderm der Fall ist, zeigt schon der klassische Induktionsvorgang der Linsenbildung durch den Augenbecher (*Spemann*). Die eben genannten Auffassungen *Boekes* sprechen in der gleichen Richtung für pathologische *nichtblastomatöse*, regenerative¹ Wucherungsvorgänge am peripheren Nerven. Und für die *Nervengeschwülste* ist es eben die ganze wahrhaft bedrückende Erfolglosigkeit der bisherigen Betrachtungsweise, die geradezu nach einer *prinzipiell* neuen Auffassung ruft, wie sie seit 20 Jahren in vielfachen Äußerungen angedeutet, aber nirgends klar ausgesprochen wurde. Ob dabei die Gewebezüchtung, die ihrerseits bereits die große Bedeutung eines Konnexes zwischen Nervengewebe und Mesenchym für Wachstum und Differenzierungsformen des ersteren erkannt hat (*Levi, Grigorieff*) eine wertvolle Hilfe zu leisten vermag, wird die Zukunft zeigen.

Daß die hier vertretene grundsätzliche Forderung, das Induktionsprinzip auf die so komplizierten Verhältnisse beim Morbus Recklinghausen anzuwenden, an sich nichts erklärt, sondern zunächst nur vor tausend neue Probleme stellt, ist klar. Könnte man das intensive Überwuchern durch Bindegewebe in den peripheren

¹ In diesem Zusammenhange ist daran zu erinnern, daß — besonders von französischen Autoren — für die Probleme der peripheren Nerventumoren vielfach die bei Nervendurchschneidungen auftretenden regenerativen Wucherungen als „experimentelle Schwannome“ herangezogen werden. *Derartige voraussetzungslose Rückschlüsse von regenerativen auf blastomatöse Wucherungen sind aber wohl kaum zulässig.* Man hat z. B. auf diese Weise geschlossen, daß die Voraussetzung der Wucherung der *Schwannschen* Zellen das Verschwinden der Neuriten sei (*Masson*); damit wäre das Neurinom sozusagen nur ein Spezialfall der Beziehungen zwischen Nervensystem und Tumorwachstum. Diese Auffassung ist aber nach Erfahrungen der Gewebezüchtung (*Ingebrigtsen*) unhaltbar: Die Durchschneidung des Achsenzylinders allein führt gerade *nicht* zur Wucherung der Scheiden, sondern diese tritt nur ein, wenn *Abbauprodukte* auftreten. Daß dieser Entstehungsmodus aber für die neurofibromatösen Wucherungen nicht generell in Frage kommt, geht aus meiner früheren Schilderung des Verhaltens der nervösen Elemente in diesen hervor.

Knoten zur Not durch dessen „epigenetische“ Wucherung bei Rückbildung des induzierenden *Schwannschen* Gewebes nach Art eines „entladenen Organisators“ erklären (*Gurwitsch*), so fordert der so viel betonte Unterschied zwischen peripheren und zentralen Tumoren vielmehr dazu heraus, an eine modifizierende Einwirkung der Umgebung auf das wuchernde Neuroektoderm zu denken. Gänzlich unklar bleibt bis auf weiteres der so häufige Unterschied im Bau der solitären und multiplen Neurinome, ebenso das Vorkommen von Ausnahmefällen wie der von *Kirch* und *Eichhof* beschriebenen mit sehr multiplen fast rein neurinomatösen Knoten.

Kurz, die Fragen, die im Lichte dieser neuen Auffassungen zu untersuchen wären, lassen sich etwa so umreißen: *Welche Faktoren sind maßgebend für die so verschiedenartige gewebliche Gestaltung der Neurinome bzw. Neurofibromatose?*

Auch hier wird man nicht aus einem Extrem in das andere fallen dürfen und etwa der „Epigenese“ zuliebe jetzt die „Präformation“ völlig außer acht lassen dürfen: Dies gilt z. B. für die in dieser Arbeit mitgeteilte Auffindung ganglienzellbildender Keimzentren in Neurinomen; ist es ein Zufall, daß sie sich gerade in Mediastinaltumoren fanden, die mit großer Wahrscheinlichkeit vom Sympathicus ausgingen? Für solche Fragestellungen wird man naturgemäß zunächst eine „herkunftsgemäße“ Entwicklung ins Auge fassen müssen, zumal nach *Held* und *Disse* für einen Teil der *Schwannschen* Zellen außer der neuroektodermalen auch eine *direkt* epidermale Abkunft in Frage kommt, was sich bei Geschwulstbildungen unter Umständen auswirken könnte.

Im übrigen aber wäre nach den Gesichtspunkten hin zu untersuchen, daß es außer der induktiven Wirkung eines neuroektodermalen Geschwulstteiles auf das Mesenchym auch noch mindestens 2 Arten „epigenetischer“ Beeinflussung des Geschwulstkeimes geben könnte: Ein übergeordneter Einfluß des Nerven, in dessen Bereich sich der Tumor entwickelt, und der möglicherweise durch wechselnde „Resonanz“ des Geschwulstmaterials eine weitere Differenzierung seiner Wirkung erfahren könnte; und zweitens eine mehr ortsgemäße Entwicklung, d. h. also einen Einfluß der Umgebung auf die gewebliche Gestaltung der Geschwulst, wie sie schon von *Orzechowski-Nowicki* angenommen wurde. Für die *erste* Möglichkeit ist die *Masson*sche Lehre der „sensiblen“ und „motorischen“ Neurinome zu berücksichtigen: Zu den ersten rechnet *Masson* die Tastkörperchen bzw. Palisadensysteme entwickelnden Tumoren, für das Vorkommen der zweiten Form führt er einen Fall als Beweis an, wo sich ein Rhabdomyom inmitten eines Neurinoms entwickelte — von *Masson* als abhängige Differenzierung unter dem Einfluß der Impulse des motorischen Nerven gedeutet. Für die zweitgenannte Möglichkeit könnte, außer der schon mehrfach genannten eigentümlichen Verschiedenheit der Neurinome je nach ihrem Sitz eine merkwürdige Beobachtung von *Cornil-Robin* sprechen: Ein Hirntumor, bestehend aus einem intra- und einem epicerebralen, durch eine Gewebsbrücke verbundenen Teil zeigte im ersteren das Bild eines weitgereiften astrocytären Glioms, im letzteren das eines typischen Neurinoms. Auch Beobachtungen von *Patrassi* und *Smirnow* könnten hier von Interesse sein, wenn sie auch zeigen, daß man andererseits durch Differenzierungsstadien bedingte Unterschiede nicht vergessen darf.

Es kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, in die Erörterung der zahllosen hier liegenden Probleme einzutreten, deren Lösung überhaupt nur durch eine Reihe auf sorgfältigst bearbeitetes und ausgewähltes Material gestützter Untersuchungen erhofft werden kann. Das Ziel der hier gegebenen Darstellung zweier Recklinghausenfälle war, das Bedürfnis

nach dieser Bearbeitung der Frage unter neuen Gesichtspunkten recht fühlbar zu machen. Aus diesem Grunde habe ich auch für die Deutung vieler Befunde eine ganze Reihe verschiedener möglicher Wege erwähnt, ohne mich hier für den einen oder anderen zu entscheiden: *Weil* es nicht möglich ist, sie ohne Vergewaltigung der Befunde auf Grund der vorläufig noch unser Denken als Pathologen beherrschenden Vorstellungen befriedigend zu erklären, und weil auf der anderen Seite die Anschauungen, die zu besseren Hoffnungen berechtigen, in ihrer systematischen Anwendung auf die Pathologie erst in den Anfängen stecken. Ihr Ausbau für pathologische Fragestellungen kann aber erst dann erwartet werden, wenn sich die Erkenntnis der Untauglichkeit der bisherigen Deutungsversuche allgemeiner durchgesetzt hat. Hierzu sollen diese Ausführungen verhelfen.

Zusammenfassung.

Die Arbeit sucht durch eine *vergleichende* Behandlung der verschiedenen Typen peripherer Nerventumoren eine klarere Vorstellung vom wahren Stande unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete zu erzielen, als sie durch die bisher übliche gesonderte Betrachtung einzelner Tumorgattungen zu gewinnen war. Es wird besonderer Wert darauf gelegt, die Fragen, deren Lösung beim heutigen Stande unserer allgemeinen Kenntnisse erhofft und erstrebt werden kann, scharf von denjenigen zu trennen, deren Lösung unbedingt eine Klärung noch umstrittener *allgemeiner* Probleme zur Voraussetzung hat, die zur Zeit also nicht lösbar erscheinen.

Bezüglich der noch immer umstrittenen Natur der *Neurinome* wird durch die erstmalige Mitteilung des Vorkommens nervöser „Keimzentren“ in Neurinomen ein neuer entscheidender Beweis für ihre neuroektodermale Abkunft erbracht. Die Auffassung von der Keimzentrennatur der ausschlaggebenden Gebilde wird durch die vergleichende Betrachtung der Keimbezirke in Ganglioneuromen gesichert. Dieser Vergleich führt weiterhin dazu, an der scharfen Trennung von Ganglioneuromen und Neurinomen festzuhalten, ebenso wie die vielerorts übliche Bezeichnung „periphere Gliome“ für Neurinome auf Grund vergleichender Betrachtungen abgelehnt werden muß.

Die eingehende Untersuchung der Verhältnisse bei der allgemeinen *Neurofibromatose* zwingt zu der Erkenntnis, daß eine befriedigende Erklärung der morphologischen Vielgestaltigkeit dieser Krankheitseinheit auf Grund der heute noch allgemein herrschenden cellularpathologischen Vorstellungen nicht zu erreichen ist; sie muß in Zukunft unter grundsätzlicher Anwendung der modernen entwicklungsmechanischen Erkenntnisse angegangen werden. Ein vorläufiger Überblick über die Möglichkeiten der Behandlung der einschlägigen Fragen unter diesen Gesichtspunkten läßt eine Lösung vieler Fragen aussichtsreich erscheinen,

während ein weiterer Streit in der bisherigen Form grundsätzlich ergebnislos bleiben muß.

Eine nochmalige Zusammenstellung aller Einzelergebnisse an dieser Stelle erscheint bei der Größe des Materials untunlich; es muß auf die Schlußsätze der einzelnen Kapitel verwiesen werden.

Schrifttum.

Für die Neurinome und Neurofibromatose muß auf *Antoni* und *Orzechowski* verwiesen werden, für Ganglioneurome (Sympathome) auf *Bülbring*. Hier dürfen nur die dort nicht berücksichtigten neuesten Arbeiten, sowie das Schrifttum der Grenzgebiete (tuberöse Sklerose, Gliome, Allgemeines) angeführt werden.

Antoni, N. R. E.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München: J. F. Bergmann 1920. — *Bailey and Bucy*: Amer. J. Canc. **12**, 1 (1931). — *Bielschowsky, M.*: J. Psychol. u. Neur. **30** (1924). — Z. Neur. **26** (1914). — Z. Neur. **135** (1931). — *Blumensaat*: Virchows Arch. **269** (1928). — *Bodechtel*: Z. Neur. **137** (1931). — *Boeke*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **115** (1930). — *Boqaert, L. van*: Le Scalpel **1932**. — Ann. d'Anat. path. **1934**. — *Brocher et Frommel*: Ann. Méd., März **1928**. — *Brögli, M.*: Frankf. Z. Path. **41** (1931). — *Brüning, F. u. O. Stahl*: Die Chirurgie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1924. — *Brunner*: Arch. klin. Chir. **129** (1924). — *Bülbring*: Virchows Arch. **268** (1928). — *Cappel, D. F.*: J. of Path. **32**. — *Christin et Naville*: Ann. Méd. **8** (1920). — *Clar, F.*: Beitr. klin. Chir. **154**, 2 (1931). — *Cornil et Robin*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **11** (1922). — *Cushing, H. u. F. Bailey*: Die Gewebsverschiedenheiten der Gehirngliome und ihre Bedeutung für die Prognose. Jena 1930. — *Eichhoff*: Arch. klin. Chir. **170** (1932). — *Emanuel*: Graefes Arch. **1902**. — *Esaki*: C. r. Assoc. Anat. (24. Réun. Bordeaux) **1929**. — *McFarland*: Arch. of Path. **11** (1931). — *Fischer, A.*: Arch. mikrosk. Anat. **104** (1925). — *Fischer-Wasels*: Zbl. Path. **50**. — *Foerster u. Gagel*: Z. Neur. **138** (1932). — Z. Neur. **141** (1932). — *Foerster, Gagel u. McLean*: Z. Neur. **147** (1933). — *Foot*: Virchows Arch. **286** (1932). — *Gamper*: J. Psychol. u. Neur. **39** (1929). — *Geymüller*: Bruns' Beitr. **115** (1919). — *Giacomo, De*: Schweiz. Arch. Neur. **31** (1933). — *Globus, I. H.*: Revue neur. **1933**. — *Globus and Strauss*: Arch. of Neur. **14** (1929). — *Globus, Strauss u. Selinsky*: Z. Neur. **140** (1932). — *Goldstein and Wexler*: Arch. of Ophthalm. **7** (1932). — *Grigorieff, L. M.*: Arch. exper. Zellforsch. **11** (1931). — Arch. exper. Zellforsch. **13** (1932). — *Garwitsch*: Die histologischen Grundlagen der Biologie, 1931. — *Hackel*: Beitr. path. Anat. **88** (1932). — *Haertel*: Dtsch. Z. Chir. **208** (1928). — *Harbitz*: Acta path. scand. (Köbenh.) **9**, 4 (1932). — *Harrison, R. G.*: Sitzgsber. niederrhein. Ges. Natur- u. Heilk. Bonn **1904**. — *Herzog*: Z. Neur. **103** (1926). — Frankf. Z. Path. **36** (1928). — *Heuer*: Inaug.-Diss. Berlin 1932. — *Hille*: Z. Krebsforsch. **23** (1926). — *Hoekstra*: Virchows Arch. **237** (1932). — *Hoeve, van der*: Graefes Arch. **105** (1921). — Graefes Arch. **111** (1923). — Graefes Arch. **115** (1925). — Trans. ophthalm. Soc. Lond. **52** (1932). — *Hopf*: Frankf. Z. Path. **40** (1930). — *Hortega, Del Río*: Arch. españ. Oncol. **2** (1932). — *Hudelo, Cailliau et Chene*: Bull. Soc. franç. Dermat., Mai **1928**. — *Hudson*: Royal London Ophthalm. Hosp. Report, 1912. — *Ingebrigtsen*: J. of exper. Med. **23** (1916). — *Jorge et Brachetto-Brian*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc., Febr. **1927**. — *Josephy*: Z. Neur. **139** (1932). — *Jungmichel*: Z. Kinderheilk. **48** (1929). — *Jura*: Arch. klin. Chir. **174** (1933). — *Katzenstein*: Virchows Arch. **286** (1933). — *Kienböck u. Rösler*: Fortschr. Röntgenstr., Erg.-Bd. **32** (1932). — *Klein, M.*: Archives d'Anat. **14** (1932). — Bull. Histol. appl. **1932**, No 4. — *Klose u. Schneider*: Zbl. Chir. **1932**, Nr 14. — *Kornfeld*: Arch. Entw.mechan. **50** (1922). — *Kufs*: Z.

Neur. **144** (1933). — *Lang*: Arch. exper. Zellforsch. **7** (1928). — *Lauche*: Zbl. Path. **36** (1925). — *Levi*: Rend. Accad. Lincei **9**, Roma 1929. — *Martin and Cushing*: Arch. of Ophthalm. **52** (1923). — *Martin et Dechaume*: Ann. d'Anat. path. **2** (1925). — J. Méd. Lyon, Dez. **1928**; Jan. **1929**. — *Masson*: Amer. J. Path. **6** (1930). — Ann. Surg. **93** (1931). — Amer. J. Path. **8** (1932). — Emanuel Libman Anniv. Volum., Vol. 2, Okt. 1932. — *Mencarelli*: Pathologica (Genova) **24** (1932). — *Miller*: J. of Path. **35** (1932). — *Möllendorf, von*: Handbuch der Biochemie, Bd. 2. 1926. — *Moniz*: Revue neur. **1923**. — *Müller*: Zbl. Path. **57** (1933). — *Nageotte*: Nouv. iconogr. Salpêtrière **19** (1906). — C. r. Soc. Biol. Paris **69**, 556. — C. r. Soc. Biol. Paris **75 II**, 62, 122, 186 (1913). — *Oberling*: Bull. Assoc. franç. Canc. **1924**. — *Obern-dorfer*: Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Olivo*: Arch. exper. Zellforsch. **5** (1928). — *Opalski*: Z. Neur. **149** (1933). — *Orzechowski*: Handbuch der Haut- und Geschlechts-krankheiten, Bd. 12, S. 2. 1932. — *Orzechowski u. Nowicki*: Z. Neur. **11** (1912). — *Ostertag*: Zbl. Neur. **67** (1933). — *Patrassi*: Zbl. Path. **52** (1932). — *Pautrier et Diss*: Soc. de Dermat. et Syph., Febr. 1928. — *Pescatori*: Tumori **15** (1929). — *Ribbert*: Virchows Arch. **225** (1918). — *Sabin*: Carnegi Inst. Wash. Publ. 272, Embr. vol. 1920. — *Santha, von*: Arch. f. Psychiatr. **96** (1932). — *Sato*: Virchows Arch. **254** (1925). — *Sauerbruch*: Die Chirurgie der Brustorgane. Berlin 1929. — *Scherer*: Z. Neur. **141** (1932). — Virchows Arch. **289** (1933). — Virchows Arch. **291** (1933). — *Schnyder*: Schweiz. Arch. Neur. **23** (1928). — *Schürmann, Pflüger u. Norrenbrock*: Die Histogenese ekto-mesodermaler Mischgeschwülste usw. Leipzig 1931. — *Schuster*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **50** (1914). — *Seiler*, Z. Neur. **142** (1932). — *Shimizu*: Zbl. Chir. **1932**. — *Singer u. Seiler*: Virchows Arch. **287** (1933). — *Sjövall*: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **11** (1932). — *Smirnoff*: Arch. f. Psychiatr. **83** (1928). — *Souques, Alajouanine Larmoyez et Bertrand*: Ann. Méd. **11** (1922). — *Spatz*: Münch. med. Wschr. **1930 I**. — *Spielmeier*: Z. Neur. **36** (1917). — Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9. 1929. — *Stalman*: Virchows Arch. **289** (1933). — *Stewart and Copeland*: Amer. J. Canc. **15**, 3 (1931). — *Stroebe*: Beitr. path. Anat. **18** (1895). — *Struwe u. Steuer*: Z. Neur. **125** (1930). — *Stumpf*: Beitr. path. Anat. **51** (1911). — *Thalmann*: Virchows Arch. **283** (1932). — *Tramontano e Pausini*: Rass. internaz. Clin. **7** (1926). — *Urbach u. Widmann*: Arch. f. Dermat. **158** (1929).

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. *Rössle*].)

Zur Differentialdiagnose der intracerebralen („zentralen“) Neurinome.

Von

Hans-Joachim Scherer.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Januar 1934.)

In den Erörterungen über die Histo- und Embryogenese der Neurinome nehmen die sog. „zentralen“, d. h. innerhalb des Zentralnervensystems gelegenen Neurinome eine wichtige Stellung ein, seitdem *Antoni* ihre große theoretische Bedeutung für die *allgemeine* Auffassung und Klassifizierung der Nervengewebstumoren betont hat. Leider gehen die Anschauungen über diesen Teil der Neurinomlehre ebenso auseinander wie über ihren gesamten Fragenkomplex. Die Ursache liegt hauptsächlich in der *Deutung* der beobachteten Bilder, also im *Diagnostischen*. Und das Studium der vorliegenden Arbeiten lehrt, daß diese diagnostischen Meinungsverschiedenheiten zum Teil sicher auf dem Fehlen klar herausgearbeiteter differentialdiagnostischer Kriterien beruhen, zum Teil aber unzweifelhaft darauf, daß die verschiedenen Untersucher die „zentralen“ Neurinome (eben *wegen* des Fehlens einer scharf umrissenen Begriffsbestimmung!) als besonders geeignetes Objekt zur Beweisführung für ihre gegensätzlichen theoretischen Grundanschauungen betrachten und die beobachteten Bilder dann stets von der Theorie her umdeuten.

An dieser Stelle soll die theoretische Grundeinstellung völlig außer acht bleiben, und an Hand einer besonders geeigneten Beobachtung *ausschließlich* vom Morphologischen aus das *diagnostische* Moment erwogen werden. Nur auf diesem Wege ist eine den Tatsachen gerecht werdende, von in Hypothesen verankerten Vorurteilen freie Klassifizierung der fraglichen Bildungen möglich.

Dabei soll für die Benennung bzw. Klassifizierung der zu beobachtenden geweblichen Bildungen natürlich deren gewebliche Herkunft bzw. Zusammensetzung entscheidend sein; dies zu betonen ist deshalb nicht überflüssig, weil sich gerade im Schrifttum über die zentralen Neurinome von diesem Grundsatz abweichende Gepflogenheiten eingebürgert haben, wie später gezeigt werden soll. Hier aber wird der Standpunkt maßgebend sein, daß eine ausschließlich aus Glia bestehende und nachweislich auch aus ihr primär hervorgehende Neubildung eben eine *gliöse* Wucherung ist, die als Neurinom zu bezeichnen keinerlei Anlaß vorliegt.

Die Beobachtung betrifft einen Fall von rudimentärem Morbus Recklinghausen mit Pongliom und primärer Gliose des linken Opticus und Olfactorius, dessen ausführliche Schilderung in meiner Arbeit „Untersuchungen über den geweblichen

Aufbau der Geschwülste des peripheren Nervensystems“ erfolgt. Der an dieser Stelle *diagnostisch* wesentliche Befund ist folgender:

In einem großen entmarkten Bezirk unter dem Vorderhorn des linken Ventrikels finden sich mehrere ziemlich scharf umschriebene Gewebs-einlagerungen von sehr eigenartiger Struktur (Abb. 1), die im *van Gieson*-Bild unstreitig an Neurinome erinnert: Das wirbelartige Durcheinanderlaufen der sehr gleichmäßig fibrillierten Faserzüge, das Fehlen abgrenzbarer Zellindividuen, die ungleichmäßige Kernverteilung, die vorwiegend

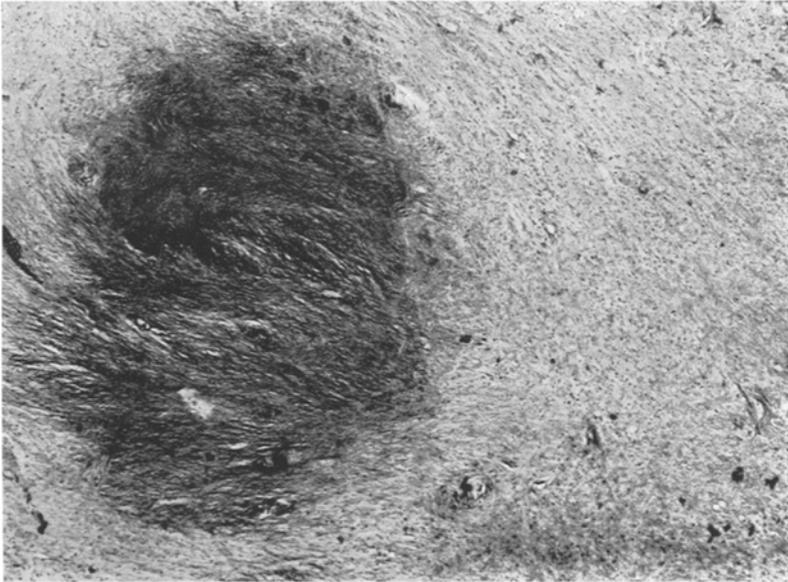


Abb. 1. Einer der wirbeligen Faserknoten bei *Holzer*-Färbung. Im Bilde rechts unten ein lockerer, aus faserbildenden Astrocyten bestehender Herd, der mit dem dichten Knoten in Verbindung steht.

längsovale Form der Kerne, die gelbbraune Färbung der sehr feinen Fibrillen (s. Abb. 2) — das alles ließ auf Grund des *van Gieson*-Bildes *allein* die Diagnose „zentrales Neurinom bei peripherem rudimentärem Recklinghausen“ doch sehr lebhaft in Erwägung ziehen. Daß sich die Fasermassen sehr intensiv nach *Holzer* färben (vgl. Abb. 1) konnte allein gegen diese Diagnose nicht ohne weiteres entscheidend sein; denn einmal ist eben die *Holzer*-Färbung an sich nicht streng spezifisch für Gliafasern, und andererseits wurde ja gerade für „zentrale Neurinome“ das Vorkommen von Gliafasern berichtet und wurden daraus Schlüsse für die peripheren Neurinome gezogen.

Untersucht man aber jetzt das *Gesamtbild* eingehender mit Hilfe verschiedener Zell- und Faserfärbungen, so ergibt sich *eindeutig*, daß die Neurinomnatur durch das *van Gieson*-Bild nur *vorgetäuscht* ist.

Einmal nämlich sind die dichten Faserplaques keineswegs so scharf gegen die Umgebung abgegrenzt, wie es bei schwacher Vergrößerung erscheint; vielmehr finden sich in ihren Randbezirken massenhaft faserbildende Astrocyten, deren Fasern kontinuierlich in die Fasermassen der dichten Plaques hinein zu verfolgen sind (Abb. 1, 3, 5).

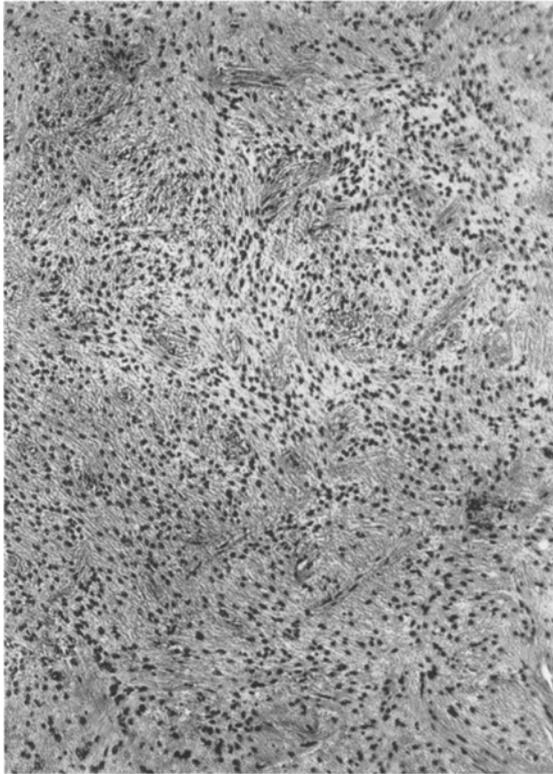


Abb. 2. Stärkere Vergrößerung bei *van Gieson*-Färbung läßt den gleichmäßig feinfaserigen Bau, die wirbelige Anordnung und die Bildung kernfreier Zonen erkennen.

Weiterhin aber finden sich in der Umgebung dieser dichten Wirbelknoten zahlreiche Gliaherde, die im *Nissl*-Bild aus eigentümlich strangartig („fischzugartig“) angeordneten progressiven Makrogliazellen bestehen (Abb. 4, links), zwischen denen sich auch nicht wenig Stäbchenzellen finden. Auffällig — und auch hier eine gewisse Neurinomähnlichkeit vortäuschend! — ist die Neigung der Makroglia zur Bildung ziemlich langgestreckter Zell- bzw. Kernformen; das *Holzer*-Bild aber beweist eindeutig, daß es sich auch hier um völlig typische faserbildende Astrocyten handelt. Und daß progressive Makroglia auch sonst in dicht-faserigen Gebieten eine (mechanisch bedingte?) Streckung der Zellformen

in der Faserrichtung annehmen kann, konnte ich z. B. bei den Marksklerosen des Kleinhirns beobachten.

Da sich bei der großen Zahl der Herde im vorliegenden Falle alle Übergangsstadien beobachten lassen, ist die Entwicklung nicht weiter zweifelhaft: Es handelt sich um sehr intensiv faserproduzierende Astrocytenherde, deren Zellelemente vielfach von vornherein eine eigenartig zugartige oder wirbelige Anordnung zeigen. In späteren Stadien hört die Proliferation auf, die Zellen verlieren alle Zeichen der Progressivität,

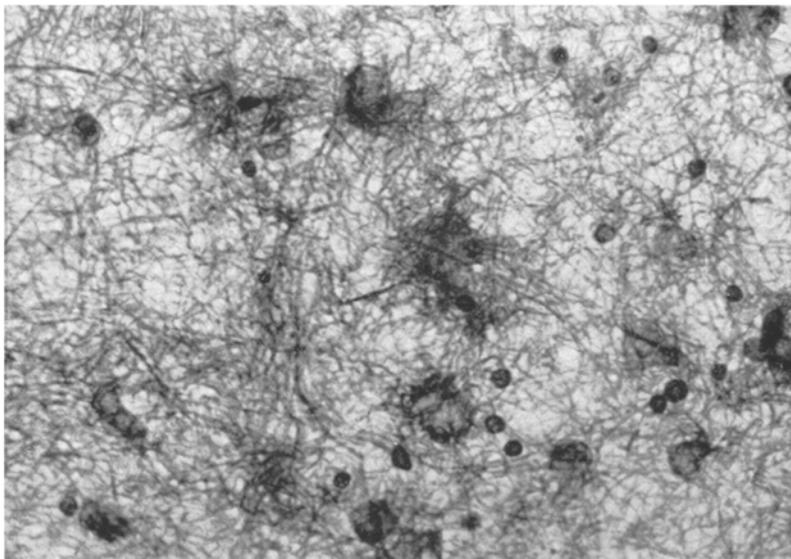


Abb. 3. Massenhaft große faserbildende Astrocyten in der Randzone des in Abb. 1 dargestellten dichten Faserwirbels. *Holzer*-Färbung.

behalten meist eine längsovale Form ihrer Kerne und machen gewisse, vermutlich mechanisch bedingte (s. *Nestmann*) Verschiebungen durch, was einen örtlich sehr stark wechselnden Kernreichtum der Gewebsmasse bedingt. Diese imponiert jetzt als kernarme Fasermasse, die, von den Randbezirken abgesehen, völlig frei von wuchernden Astrocyten ist und deshalb zunächst an ihrer gliösen (gliomatösen?) Natur zweifeln läßt. Die Abb. 4 und 5 zeigen im *Nissl*- und *Holzer*-Bild sehr schön diese beiden Stadien nebeneinander: das zellreiche Proliferations- und das zellarme Ruhestadium des Faserknotens.

An dieser Stelle soll nicht weiter über die Rubrizierung dieser Bildungen als Hamartome, Blastome oder ein Mittelding zwischen beiden diskutiert werden, ebensowenig über die Beziehung zur tuberösen Sklerose. Es interessiert hier ausschließlich die Frage der *Diagnostik*, die für die ganze Neurinomlehre von so großer Bedeutung ist.

Es konnte gezeigt werden, daß Bildungen, die bei *van Gieson*-Färbung als „zentrale Neurinome“ imponieren, nichts weiter als zur Ruhe gekommene Spätstadien einwandfrei fasergliöser Proliferationsherde sind. Die Neurinomähnlichkeit wird vorgetäuscht durch die wirbelige Anordnung und die gelbbraune Farbreaktion der Fasern bei *van Gieson*, die

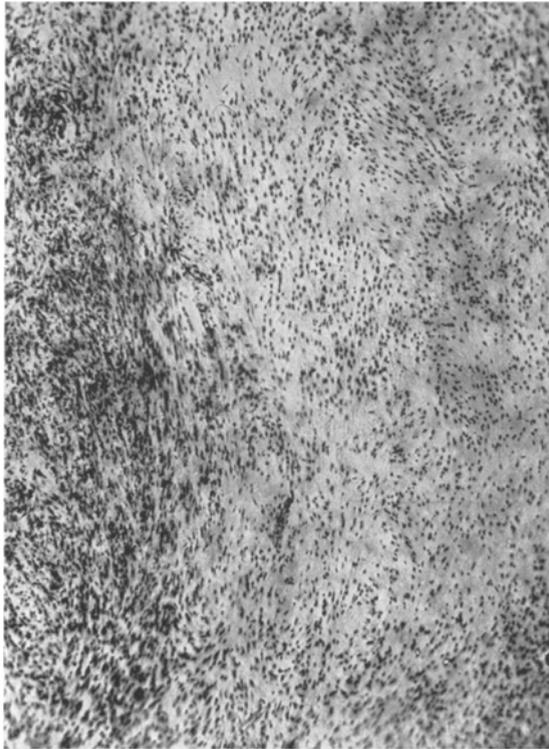


Abb. 4. Im Bilde rechts „Ruhestadium“, links „Proliferationsstadium“ der Knoten. Einzelheiten siehe Text! *Nissl*-Bild.

ungleichmäßige Kernverteilung, die vermutlich mechanisch bedingt ist, die wahrscheinlich ebenso zu erklärende längsovale Form der Kerne und das Fehlen faserbildender Astrocyten in diesem Stadium.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß ein derartiges *Spätstadium*, wenn es völlig zur Ruhe gekommen ist und isoliert auftritt, also keine gliösen Wucherungsvorgänge in der Randzone und in der Nachbarschaft mehr zeigt, zur Verwechslung mit zentralem Neurinom herausfordert und sie sicher schon vielfach verursacht hat. Umdeutungen der einzelnen bisher im Schrifttum beschriebenen Fälle unter dieser Voraussetzung vorzunehmen unterlasse ich hier, da dies in Unkenntnis der Originalpräparate nur auf Grund der (meist noch dazu äußerst unvollkommenen)

Beschreibung gewöhnlich ein ziemlich gewaltsames und willkürliches Beginnen darstellt. Wichtiger erscheint mir hier die Frage, wie sich in Zukunft derartige Verwechslungen auch in dem eben skizzierten diagnostisch ungünstigen Falle vermeiden lassen.

Hält man sich nur an das *van Gieson*-Bild der „gealterten“ Knoten, so mahnt meines Erachtens zur Vorsicht die für Neurinomfasern relativ scharfe Konturierung der Fibrillen (wenn sie auch lange nicht so scharf konturiert erscheinen wie bei

Holzer-Färbung!), ihr kaum gewellter, sondern gestreckter Verlauf, und endlich die Tatsache, daß die scharfe Grenze gegen die Umgebung eben doch nur ein Trugbild bei schwacher Vergrößerung ist, und der mehr fließende Übergang eben bei stärkerer Vergrößerung auch schon im *van Gieson*-Bild, erst recht natürlich im *Nissl*- oder *Holzer*-Präparat hervortritt. Endlich sollte man hier ganz besonders berücksichtigen, daß *banale Ungleichmäßigkeiten der Kernverteilung* eben *nichts* für Neurinome Charakteristisches sind, sondern nur die komplexen Schichtungen mit klassischen Kern-

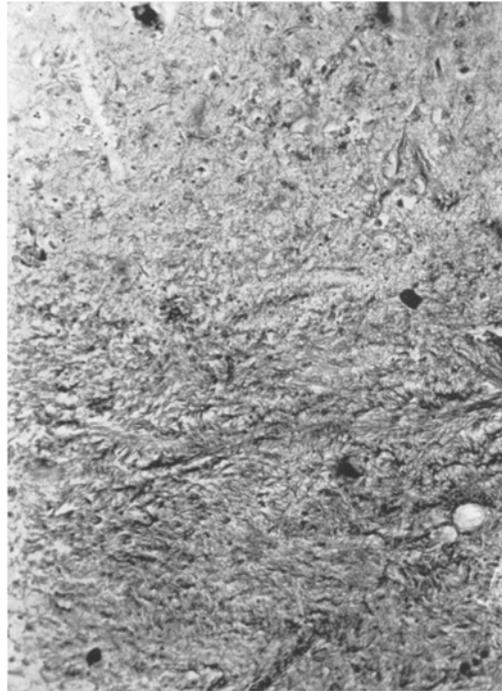


Abb. 5. Proliferations- (oben rechts) und Ruhezustand (unten) eines Herdes im *Holzer*-Bild. Unten der faserige Teil, nach oben zu (an der Rindenmarkgrenze) ganz fließender Übergang in rein astocytäre Wucherung.

palisaden und wirklich kernfreien Bändern in haarscharfer Begrenzung gegeneinander, also jene Bildungen, die *Masson* mit guten Gründen als „organoide“ Gebilde betrachtet. Die überall im Schrifttum zu findende schlechte Gewohnheit, geringfügige Ungleichmäßigkeiten der Kernverteilung als für Neurinome charakteristische „Palisaden“ und „Kernbänder“ zu bezeichnen, ist letzten Endes schuld an der ganzen von *Krumbein* hervorgerufenen Debatte, in der man sich im wesentlichen in einem Aneinandervorbeireden erschöpfte. Sicher hat *Krumbein* recht, daß es in jedem faserig gebauten Tumor zu Kernverschiebungen kommen kann, wie *Nestmann* annimmt, aus mechanischen Gründen, aber diese Dinge, die natürlich *auch* in Neurinomen zu sehen sind, haben *nichts* zu tun

mit den *für Neurinome charakteristischen organoiden Bildungen*. Im vorliegenden Falle ist von letzteren keine Rede, sondern nur von einer ungleichmäßigen Kernverteilung, wie sie in einem so exquisit faserigen Knoten nicht weiter zu verwundern ist. Deren Vorkommen spricht ebensowenig *für* Neurinom, wie das Fehlen der echten Neurinompalisaden dagegen: Daß diese bei der üblichen Untersuchung einiger Schnitte meist fehlen, ist bekannt, daß sie auch bei Serienuntersuchung eines großen Materials nur in der Hälfte der Fälle gefunden werden, zeigte *Antoni*.

Sehe ich für den uns hier beschäftigenden Fall von dieser Frage ab, so sind die übrigen oben genannten Punkte nicht gerade geeignet, eine absolut sichere Differentialdiagnose mit Leichtigkeit zu erlauben, und die überall im Schrifttum zu spürende diagnostische Unsicherheit wird verständlich. Denn in *unserem* Falle wird eine einwandfreie Entscheidung ja gerade dadurch ermöglicht, daß man fließende Übergänge in noch wuchernde Bezirke und ein Nebeneinander verschiedener Stadien findet, das keine Zweifel an der Diagnose *gliöser* Wucherungen erlaubt.

Daß das (auch in unserem Falle ziemlich reichliche) Vorkommen persistierender und regenerierender Achsenzylinder natürlich nach keiner Richtung diagnostisch verwertet werden kann (s. auch *Bielschowsky*¹), sei nur deshalb erwähnt, weil es merkwürdigerweise im Schrifttum fälschlich als für Neurinom sprechend angeführt wird. Reichtum oder Armut an Bindegewebe oder Gefäßen (unser Fall war auch bei Achucarrofärbung äußerst arm daran) ist ebensowenig verwertbar.

Immerhin werden die oben genannten Punkte, wenn sie in jedem zweifelhaften Falle in Zukunft sorgfältig geprüft werden, doch meist eine Entscheidung erlauben. Freilich würde zu deren Erleichterung zunächst die Angabe *positiver* differentialdiagnostischer Kriterien *für* zentrale Neurinome gefordert werden müssen. Ich selbst verfüge nicht über entsprechende Fälle. Es ist aber zu hoffen, daß diese Mitteilung zur Veröffentlichung derartiger Beobachtungen an *wirklichen* zentralen Neurinomen unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten anregen wird.

Geht man aber von den Charakteristika der *peripheren* Neurinome aus, so wird man zunächst als eines der wesentlichen Merkmale die scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung durch eine Kapsel fordern müssen. In der Peripherie ist es stets eine sehr derbe Bindegewebskapsel, im Zentralnervensystem könnte es (und die verschiedenen vorliegenden Veröffentlichungen scheinen die Verwirklichung dieser Möglichkeit zu beweisen) eine ebensolche Gliafaserkapsel sein. Ebenso wie die peripheren Neurinome, auch abgesehen von der Kapsel, im Innern oft reich an kollagenen Balken sind, müßte man das Vorkommen von Gliafasern auch zentralen Neurinomen zubilligen dürfen. Und wie man für viele periphere Neurinome ein schnelles Überwuchern durch Bindegewebe kennt, könnte man etwas Gleichartiges für zentrale durch Glia als möglich annehmen. *Wenn aber, wie in unserem Falle, ein Knoten sichtlich mit gliöser Wucherung*

¹ *Bielschowsky*: J. Psychol. u. Neur. 7 (1906).

fließend in die Umgebung übergeht und außerdem einwandfrei zeigt, daß auch seine Frühstadien ausschließlich aus wuchernder faserbildender Glia bestehen, so ist es eben eine gliöse Wucherung und kein „Neurinom“, wenn auch wirbelige Strukturen und Kernverschiebungen darin auftreten.

Daß aber selbst über diese grundsätzliche Nomenklaturfrage die Meinungen verschieden sind, zeigt der von *Bielschowsky-Rose* als „typisches zentrales Neurinom“ beschriebene Fall, der — neben vielen Verschiedenheiten — mit unserer Beobachtung in den grundsätzlich wichtigen Punkten übereinstimmt, daß die Fasern sich tadellos distinkt mit Holzer darstellen („die Längsstreifen der Grundsubstanz, die im *van Gieson*-Präparat optisch schwer abtastbar sind, . . . , treten hier viel schärfer hervor . . .“), und daß der Tumor fließend mit gliöser Wucherung in die Umgebung übergeht. Dann aber heißt es: „An der Diagnose ‚Neurinom‘ kann demnach kein Zweifel bestehen, und ebensowenig bedarf es einer Erörterung, daß das Hauptkontingent der den Tumor bilden den Gewebselemente gliogener Herkunft sein mußte.“

Diese Verschiebung der Nomenklatur ist deshalb abzulehnen, weil eben in den peripheren Neurinomen gerade *niemals* Astrocyten und keine einwandfreien Gliafasern nachgewiesen werden konnten (die vereinzelt positiven Angaben über Gliafasern sind ausnahmslos nicht stichhaltig). Sie hat sich bereits als sehr schädlich erwiesen, weil viele Autoren jetzt den Gliacharakter der peripheren Neurinomen damit beweisen wollen, daß sich in den zentralen Glia findet! Daß diese Ableitung höchstens als Schulbeispiel eines Zirkelschlusses bemerkenswert ist, liegt auf der Hand, nachdem man einwandfrei gliöse Tumoren einfach auf Grund äußerlicher Merkmale zu zentralen Neurinomen ernannt hat. Und für *diese* Tumoren gilt sicher *Orzechowski*s Satz: „Die zentralen Neurinome sind also eine Abart von Gliomen, welche den peripheren Neurinomen ähnlich aussehen, mit ihnen aber nicht identisch sein müssen.“

Ich möchte nicht so weit gehen wie *Orzechowski* in diesem Satz und das Vorkommen *echter* zentraler Neurinome überhaupt bestreiten, da doch eine ganze Reihe von Beobachtungen für ihre Existenz zu sprechen scheinen. Diese Vermutung durch Anregung zur Mitteilung einwandfrei differentialdiagnostisch durchgearbeiteter Fälle in Zukunft zur Gewißheit werden zu lassen ist das Ziel dieser Veröffentlichung.

Schrifttum.

Antoni, N. E. R.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. München: J. F. Bergmann 1920. — *Bielschowsky, M. u. M. Rose*: J. Psychol. u. Neur. **35** (1928). — *Krumbein*: Virchows Arch. **255** (1925). — *Masson*: Amer. J. Path. **8**, 4 (1932). — *Nestmann*: Virchows Arch. **265** (1927). — *Orzechowski*: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XII/2. 1932.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. Rößle].)

Beitrag zur Differentialdiagnose neurogener Geschwülste.

Von

Hans-Joachim Scherer.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Januar 1934.)

Die histologischen Kriterien, nach denen wir heute die Geschwülste des Nervensystems diagnostizieren, sind gerade für die häufigsten dieser Tumoren nichts weniger als scharf umrissen. Unbestritten feststehend sind sie nur für einige *seltener* Formen wie Ganglioneurome, Gangliogliome und Sympathogoniome sowie Astrocytome u. a. Daß man aber den allergrößten Teil aller intracerebralen Geschwülste heute ohne weiteres als Gliome bezeichnet, ist, genau betrachtet, nichts weiter als eine Konvention. Da das Zentralnervensystem keine stärker in die Erscheinung tretenden Mesenchymstrukturen besitzt, und andererseits Ganglienzellen verhältnismäßig selten als Geschwulstmatrix in Frage kommen, leitet man — für die Mehrzahl der Fälle sicher ohne positive Beweismomente — alle Geschwülste hier von der Glia ab. Würden diese Tumoren irgendwo außerhalb des Zentralnervensystems angetroffen werden, so würde man sicher für einen nicht unerheblichen Teil die Sarkomdiagnose verfechten, eine Möglichkeit, die in den letzten 20 Jahren für die Gehirngliome überhaupt nicht mehr ernsthaft erörtert worden ist.

Ein Überblick über die historische Entwicklung lehrt hier, daß man offenbar aus einem Extrem in das andere verfallen ist. Ursprünglich (s. *Ströbe*²⁰) wurde der Gliombegriff sehr eng gefaßt, nämlich nur auf die ausgereiften Formen angewendet, die nach Zellform und Faserbildung wirklich einwandfrei als Glia im klassischen Sinne erkennbar waren.

Die Kenntnis des Charakters der *normalen* Glia erfuhr dann eine grundlegende Änderung (bezeichnet durch den Weg von *Weigert* zu *Held*), und damit änderte sich auch der Gliombegriff: *Stumpf*²¹ rechnete 1911 jeden, auch ganz faserlosen, Tumor zum Gliom, der „wie ein Gliom wächst“, d. h. ohne scharfe Begrenzung bei Benutzung der normalen Wachstumsbahnen in die Umgebung übergeht. Alle schärfer abgesetzten, bunten, mit aufgelockert-ödematöser Randzone versehenen Tumoren galten auch ihm noch als Sarkome.

Erst *Ribbert*¹⁴ lockert den Begriff weiter auf, indem er auch sehr polymorphe, in ihren Eigenschaften nicht mehr als Glia erkennbare Geschwulstzelltypen doch von der Glia bzw. ihren Vorstufen ableitet, unter dem Namen „Spongioblastome“. Diese Scheidung in eigentliche Gliome (die also ihrem Zellearakter, Aufbau und Wachstum nach als gliös imponieren) und die unreifen, von undifferenzierten Stufen abgeleiteten „Spongioblastome“ wird dann von *Globus-Strauß*⁶ weiter ausgebaut und systematisiert. Von da ab verschwindet im Schrifttum die Unterscheidung von Gliomen und Sarkomen. — In allen nachfolgenden Arbeiten wird

die Art des Wachstums und die Begrenzung, ursprünglich das Wesentliche des Gliombegriffs, völlig vernachlässigt. Die früheren Sarkome erscheinen mit unter der Rubrik „Glioblastoma multiforme“*.

Daß es sich hier tatsächlich um eine topographisch bedingte Voreingenommenheit handelt, zeigt der noch immer lebhaft streit um die ekto- oder mesodermale Natur der häufigsten Tumoren des *peripheren* Nervensystems, der Neurinome. Hier läßt der Reichtum der peripheren Nerven an Bindegewebe immer wieder den Gedanken an eine endoneurale Genese aufsteigen. Daß die Kriterien für die ektodermal-nervöse Abkunft auch hier bisher noch nicht die wünschenswerte Eindeutigkeit erreicht haben, geht eben aus dem lebhaften Kampf um diese Anschauung hervor.

Ich habe mich in einer anderen Arbeit darum bemüht, die Entscheidung für die neuro-ektodermale Abkunft der Neurinome durch Beschreibung neuer, als nervöse Keimzentren zu deutender Strukturen in gewissen dieser Fälle zu stützen. Die dort gewonnene Erkenntnis der Bedeutung dieser perivasculären Keimzonen ließ die Frage in den Vordergrund treten, *ob nicht eine bestimmte Gefäßbeziehung von Geschwulststrukturen in positivem Sinne für die Diagnose von Nervengewebstumoren im allgemeinen verwertet werden könne*. Die an anderer Stelle¹⁵ bei gewissen Gliomen geschilderte komplexe gliovaculäre Wucherungstendenz war für mich ein weiterer Anlaß zu diesem Versuch.

Unter unserem Material von Mediastinaltumoren fanden sich zwei eigenartige Fälle, deren geweblicher Aufbau trotz vieler an Neurinome erinnernder Züge keine sichere Diagnose in diesem Sinne erlaubte, die aber gerade durch eigentümliche perivasculäre Strukturen ausgezeichnet waren, deren Bedeutung für die Annahme einer neurogenen Abkunft hier zur Erörterung gestellt werden mag. Das *allgemeine* Ziel dieser Veröffentlichung ist, die Aufmerksamkeit auf derartige Strukturen zu lenken und durch Anregung zur Mitteilung weiterer Beobachtungen die hier gestellte Frage nach ihrer histogenetischen und diagnostischen Bedeutung einer späteren Beantwortung zuzuführen. Die *spezielle* Aufgabe ist eine Bereicherung unserer Kenntnisse vom Bau jener großen Geschwülste des hinteren Mediastinums, die in jüngster Zeit eine steigende Bedeutung unter chirurgischen Gesichtspunkten erfahren haben (s. *Sauerbruch*¹⁴, *Kienböck-Rößler*¹⁰).

In den beiden hier zu besprechenden Fällen lagen operativ entfernte Geschwülste** des hinteren oberen Mediastinums von fast Kindskopfgröße und knolliger, glatter Oberfläche vor. Die derbe sehnige Kapsel, die feste Konsistenz, die außerordentlich bunte Schnittfläche ließen

* Daß sich in dieser morphologisch so nichtssagend umrissenen Geschwulstgruppe Sarkome verbergen, ist jüngst auch von *Spatz*¹⁸ vermutet worden.

** Herrn Geh.-Rat *Sauerbruch* sei für die freundliche Überlassung seines Operationsmaterials aufrichtig gedankt.

dabei auf Grund der bei den Mediastinalneurinomen gesammelten Erfahrungen makroskopisch sehr wohl an neurinomatöse Geschwülste denken.

Besonders bei dem ersten hier zu besprechenden Fall (E 753/31) lag diese Vermutung *makroskopisch* sehr nahe: Auf dem Schnitt erscheint die Hauptmasse des Tumors gebildet von einem fein streifig gezeichneten, teils mehr rötlich-gelblich, teils mehr weißlichgrau gefärbten, eigenartig transparent, homogen erscheinenden Gewebe von außerordentlicher Konsistenz. An einer Seite subkapsulär ein auf dem Schnitt etwa halbmondförmiger Bezirk aus rein weißem Gewebe, von dem aus

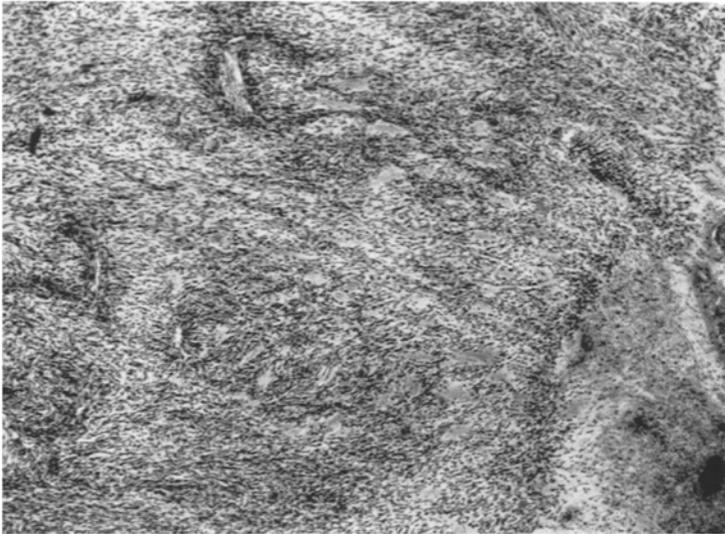


Abb. 1. Übersichtsbild Fall 1. Zeigt zahlreiche hyalinisierte kernfreie Segmente. Rechts ein nekrotischer Bezirk. Hämatoxylin-Eosin.

sich mehr und mehr verzweigend, weiße Septen den übrigen Tumor durchziehen. In dem halbmondförmigen Bezirk finden sich, besonders dicht unter der Kapsel, unregelmäßige Flecke von ausgesprochen gelber Farbe und nichtstreifigem, sondern feinporösem Aussehen; offenbar verfettete Partien. Keine Cysten, keine Blutungen.

Histologisch setzt sich die Geschwulst in großen Gebieten zusammen aus einem sehr feinfibrillären, leicht gewellt verlaufenden, vielfach sich wirbelig verflechtenden und äußerst kernreichen Gewebe; die Kerne sind meist sehr lang, schmal, spitz zulaufend, wesentlich seltener finden sich mehr längsovale bis runde Kerne, teils zwischen die anderen Formen eingestreut, teils konzentriert in einzelnen Faserzügen. Im allgemeinen ist das Kernbild also nicht das eines Neurinoms, und auch die Fibrillen färben sich bei aller Feinheit etwas schärfer konturiert an, als es bei Neurinomen gewöhnlich der Fall ist. Bei *van Gieson*-Färbung färben sich manche Stränge mehr rot, andere mehr graugelb — das quantitative Verhältnis wechselt in den verschiedenen Abschnitten. Markscheiden und Achsenzylinder sind nirgends nachzuweisen. Die schon makroskopisch sichtbare Verfettung des Geschwulstgewebes geht in der Form vor sich, daß sich mehr und mehr Fetttropfen in den Tumorzellen ablagern, bis es zu einer Mobilisierung der Zellelemente und Körnchenzellbildung kommt.

Auffallend ist in allen Gebieten die starke Neigung des Fasergewebes zur Hyalinisierung; diese erstreckt sich teils auf sehr große zusammenhängende Geschwulstbezirke, teils erfolgt sie in Form umschriebener, dann gewöhnlich kernloser Segmente der Faserbündel, an deren Grenzen sich die Kerne vielfach zusammendrängen, so daß man den Eindruck von „Palisaden“ hat (s. Abb. 1, 2). Die hyalinen Bezirke färben sich mit Eosin und *van Gieson* leuchtend rot, mit Azan mehr grau-violett.

In einem Teil des Tumors (unter zahlreichen untersuchten Stellen nur in einem einzigen Block nachweisbar!) findet sich ein zunächst sehr verwirrendes Bild (s. Abb. 3). Inmitten der sich wirbelig verflechtenden Faserzüge trifft man plötzlich



Abb. 2. Hyalinisierte Segmente bei stärkerer Vergrößerung. Links ein perivascularärer Zellherd. Hämatoxylin-Eosin.

in großer Zahl mehr oder weniger kreisrunde, fast zellfrei erscheinende Bezirke von homogener Färbung mit angedeuteter Radiärstreifung, die sich durch eine randständige dichte Kernanhäufung gegen die Umgebung absetzen.

Das Ganze macht zunächst einen so „organoiden“ Eindruck, daß man an ähnliche Gebilde wie Tastkörperchentumoren in regressiver Umwandlung denkt. Man findet aber in dieser Geschwulst nirgends unveränderte Tastkörperchentumoren, und die feinere Untersuchung weist dann auch in ganz andere Richtung.

Ein großer Teil der „Rosetten“ läßt zentral ein Gefäßlumen erkennen (s. Abb. 4); soweit dies nicht der Fall ist, kann das an der Schnittrichtung liegen, falls man nicht eine mögliche Obliteration dieses (an sich meist schon recht eingeeengten) Lumens annehmen will. Die feine Streifung innerhalb der „Rosetten“ erscheint bei quergetroffenem Gefäß annähernd konzentrisch. Sind manche Rosetten im Inneren völlig kernlos, so finden sich in anderen noch reichlich Kerne (s. Abb. 3 unten) von dann meist recht unregelmäßiger Gestalt. Besonders reichlich liegen sie dann in den äußeren Partien, wo sie direkt in den Kernwall übergehen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind diese Bilder durch Tangentialschnitte bedingt. Der Kernwall, der jede „Rosette“ nach außen abgrenzt, besteht größtenteils aus den langspindeligen Elementen der Gewebsfibrillen, die sich, wie verdrängt durch

die kugeligen Einlagerungen, dicht um diese herumlegen. Vielfach trifft man auch reichlich Rundkerne in diesem Wall an. Zum Teil können es quergetroffene,

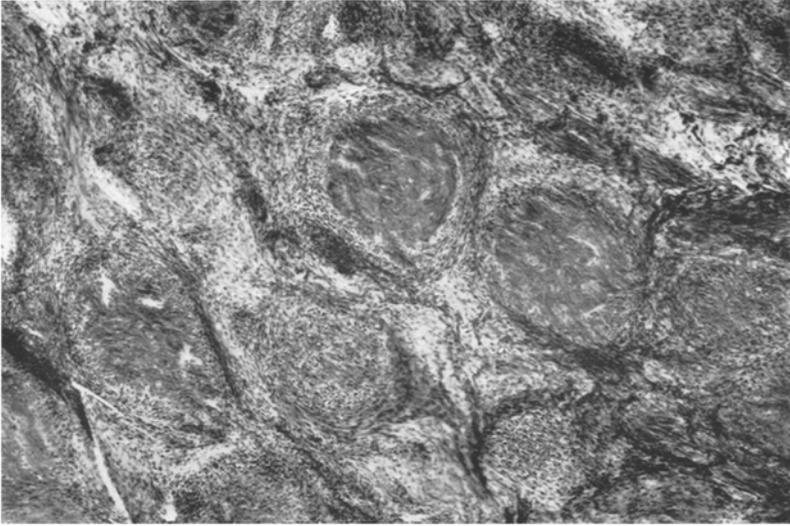


Abb. 3. Hyaline Kugeln neben noch zellhaltigen (im Bilde unten). *van Gieson-Färbung.*

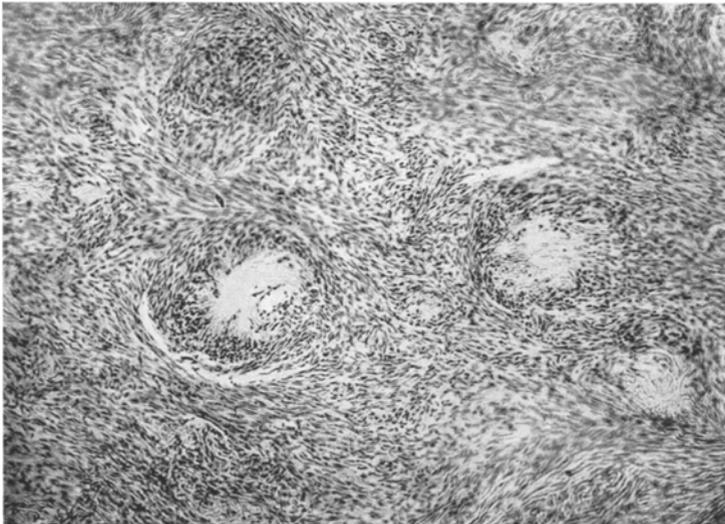


Abb. 4. Rosetten mit zentralem Gefäßlumen und peripherem Kernwall. *van Gieson-Färbung.*

spindelige Kerne sein, denn räumlich umgeben die Maschen eine solche Kugel sicher nach Art eines über einen Ball gezogenen Netzes. Zum Teil aber liegen zweifellos auch wirkliche Rundzellen von etwa Lymphocytengröße (vielfach etwas größer) vor.

Für die Entstehung dieser eigenartigen Kugeln sind aufschlußreich die nicht seltenen Bilder zunehmender Homogenisierung der Gefäßwand bzw. -umgebung (s. Abb. 5); um kleinere Gefäße häuft sich ein ebenso wie der Kugelinhalt färbbarer (mit Eosin rot, Säurefuchsin leuchtend gelbrot, bei Azan graubläulich) homogener Stoff an, zunächst noch spärliche Kerne zwischen sich lassend und mit ziemlich starker Rundzellenanhäufung an der äußeren Grenze. Es ist sehr wahrscheinlich, daß hier die Anfänge der oben geschilderten Bilder zu suchen sind.

Einem Versuch, diese merkwürdigen Erscheinungen zu deuten, sollen zunächst die diagnostischen Erwägungen vorausgehen, die für den Tumor im allgemeinen in Frage kommen. Zur Differentialdiagnose steht

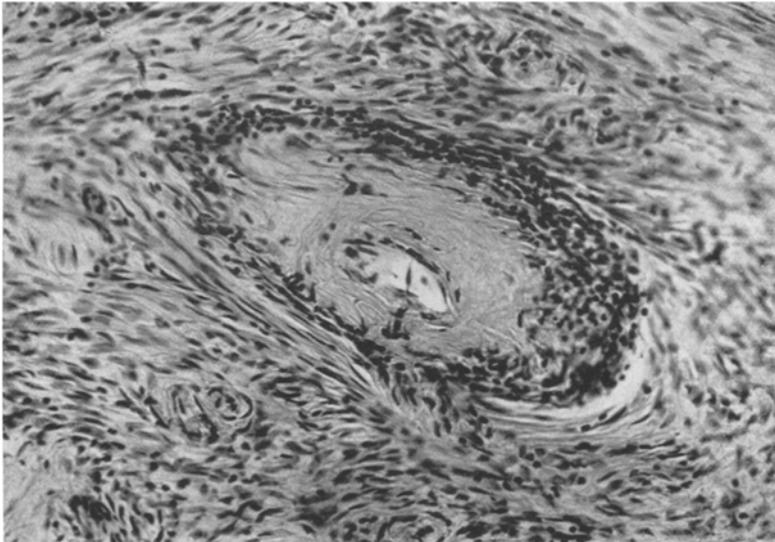


Abb. 5. Hochgradig hyalinisiertes Gefäß mit peripherem Kernwall. Erläuterung siehe Text. Hämatoxylin-Eosin.

ein *fibromatöser* bzw. *fibrosarkomatöser* oder ein *neurinomatöser* Tumor. Nimmt man alles zusammen, so ist eine *sichere* Diagnose auf Grund des histologischen Befundes *nicht* möglich; man kann die Geschwulst keinesfalls als typisches Neurinom bezeichnen, wenn es auch an vielen Stellen nicht unwahrscheinlich erscheint, daß ein sehr stark bindegewebig umgewandeltes Neurinom („Fibroneurinom“) vorliegt, wofür außerdem auch noch der Sitz sprechen könnte.

Helfen nun die eigenartigen hyalinen Kugeln weiter? Hier sind zwei grundverschiedene Deutungen möglich: Entweder es handelt sich um extreme Ausgänge der hyalinisierenden Gefäßprozesse mit entzündlich-lymphocytärer Randreaktion und Kernverschiebungen mechanischer Art, oder es handelt sich um perivasculäre nervöse Keimzentren, deren Zentrum (die unmittelbare Gefäßumgebung) einer hochgradigen hyalinen

Umwandlung unterliegt, wie sie sich auch in den faserigen Bezirken des Tumors vielerorts geltend macht.

Eine sichere Entscheidung ist auch hier nicht möglich; ein Beweis dafür, daß keine Lymphocyteninfiltrate, sondern nervöse Keimzentren vorliegen, ist schlechterdings nicht zu führen, da man nirgends Neuroblasten auffindet. Andererseits sprechen aber eine Reihe von Erwägungen *gegen* die zuerst genannte Möglichkeit, daß im Grunde Gefäßprozesse zugrunde liegen. Einmal müßte man dann auch irgendwo einen Längsschnitt durch ein so verändertes Gefäß antreffen, d. h. also einen entsprechend mächtigen hyalinen Zylinder, was nirgends der Fall ist. Es muß sich also auch räumlich um annähernd kugelige Gebilde handeln, wie auch die kreisrunden Tangentialschnitte (s. Abb. 3) und die gelegentlich ziemlich schräg durch eine solche Kugel verlaufenden Gefäßlumina beweisen. Ferner wäre unerklärlich, daß sich ein derartiger Gefäßprozeß nur an einer einzigen Stelle in einem so großen Tumor entwickeln sollte, und hier in einer solchen Häufung, daß eine Kugel an die andere grenzt. Dagegen ließen sich diese Punkte mit der Annahme, daß es sich um umgewandelte Keimzentren handelt, sehr wohl in Einklang bringen. Denn diese sind — wie ich an anderer Stelle zeigen konnte — durchaus nicht gleichmäßig über ein Neurinom verteilt, sondern neigen sehr zur Anhäufung in bestimmten Gebieten.

Daß in jedem Falle noch vieles unklar bleibt, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden. Ich habe auch im Schrifttum keine ähnliche Beobachtung gefunden, die weitere Wege zur Diagnose weisen könnte. *Marburg*¹² beschreibt in einem Halsmarktumor mit neurinomatösem Einschlag eigentümliche perivaskuläre Strukturen, die einer Umwandlung in homogene Massen anheimfallen, doch lassen weder Beschreibung noch die sehr schlechten Abbildungen feststellen, ob es sich um etwas Entsprechendes wie in unserem Falle handelt. Eine Ablagerung hyaliner Massen in einem Neurinom, aber in streifig-balkiger Form, beschrieb *Höring*⁹. Mit dem von *Antoni*¹ ausschließlich in *retikulären* Neurinompartien oft beobachteten Neurohyalin haben die Ablagerungen in unserem Tumor nach ihrem morphologischen und färberischen Verhalten erst recht nichts zu tun.

Weder über die Art des Tumors noch die Bedeutung der eigenartigen kugeligen Bildungen ist also beim augenblicklichen Stande unserer Kenntnisse eine *sichere* Entscheidung zu treffen. Auf Grund der oben wiedergegebenen Erwägungen neige ich zu der Annahme, daß doch eine neurinomatoöse, durch eine eigenartige Form hyaliner Umwandlung und starke bindegewebige Durchsetzung veränderte Geschwulst vorliegt, in der die Ablagerung hyaliner Massen in perivaskulären nervösen Keimzentren bevorzugt stattfand. Zu beweisen ist das nicht. Die eigentümlichen perivaskulären Strukturen vermögen also in diesem Falle keine sichere Entscheidung zugunsten einer nervösen Genese zu liefern.

Es bleibt abzuwarten, ob spätere Beobachtungen ähnlicher Fälle in dieser Richtung erfolgreicher sein werden.

Positiver möchte ich mich zur Auswertung perivaskulärer Strukturen für die Diagnose im zweiten Falle stellen.

Auch hier (P. R. 23. 11. 31a) erschien der Tumor makroskopisch scharf begrenzt, die Schnittfläche außerordentlich bunt. Histologisch entsprach dem ein gleichfalls örtlich sehr wechselndes Verhalten. Große Teile sind völlig nekrotisch, dabei offenbar nur an vereinzelten Stellen in nachfolgender lipoider Umwandlung begriffen; stellenweise größere Blutungen. Die noch lebenden Teile der Geschwulst,

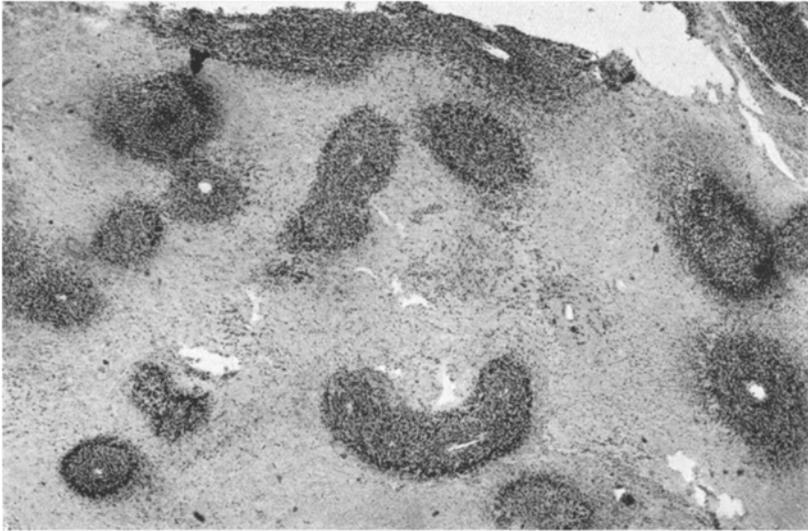


Abb. 6. Fall 2. Perivaskuläre Zellinseln inmitten einer Nekrose. Bildung eines randständigen Kernwalles mit Riesenzellen (s. Abb. 7). *van Gieson*-Färbung.

gegen die nekrotischen Partien überall scharf begrenzt, zeigen einen sehr wechselnden Aufbau. In manchen Gebieten ist der Zellreichtum so hochgradig, daß Kern an Kern liegt und von einer Zwischensubstanz nichts erkennbar ist; die Kerne sind teils rundlich-oval, teils mehr spindelig, mit sehr wechselndem Chromatinreichtum, im übrigen aber nicht besonders polymorph, und lassen keine charakteristische Lagerung, etwa in Rosettenform, erkennen. Diese Gebiete größten Kernreichtums gehen fließend über in solche etwas geringeren, in denen dann zwischen den Zellkernen eine sehr feine Faserung erkennbar wird, die sich überwiegend mit *van Gieson* grau tönt, nur vereinzelt findet man kollagene Fasern. Dieses feinfaserige, überall auch noch sehr kernreiche Gewebe zeigt weiterhin recht wechselnde Strukturen, die sich aber grundsätzlich unter zwei Gesichtspunkten einordnen lassen: Einmal herrscht eine ausgesprochen *polare* Orientierung der Kern-Fasermassen vor, mit vielfach deutlich erkennbarer Neigung zu wirbelliger Anordnung, aber nicht zur Balkenbildung; an anderen Stellen — in fließendem Übergang zu den polaren Gebieten — findet sich eine *netzige* Struktur ohne erkennbare Polarität. An vereinzelten Stellen findet sich, offenbar infolge starker ödematöser Auflockerung, diese netzige Struktur in extremer Ausbildung, indem riesige Maschen mit nur noch wenigen Kernen gebildet werden.

Die in dieser Geschwulst auffälligen *perivascularären Strukturen* bieten sich unter gleichfalls recht wechselnden Bildern dar. Zuerst fallen in den Randgebieten der Nekrosen, oft auch recht weit in diese vorgeschoben, sehr zahlreiche, runde bis rundovale, haarscharf begrenzte größere perivascularäre Tumorzellinseln auf (s. Abb. 6); in Gefäßnähe liegen die Zellen dabei konzentrisch in einem feinmaschigen, überwiegend kollagenen Reticulum; an der Peripherie aber treten auffallend regelmäßig eigenartige größere Zellkonglomerate auf (s. Abb. 7), mit mehreren Kernen und sehr unbestimmt tingiertem und begrenztem Plasma, ohne irgendwelche charakteristischen Zeichen. Daneben kommt es überhaupt zu einer starken Zellanhäufung am Rande, so daß überall ausgesprochene Kernwälle entstehen.

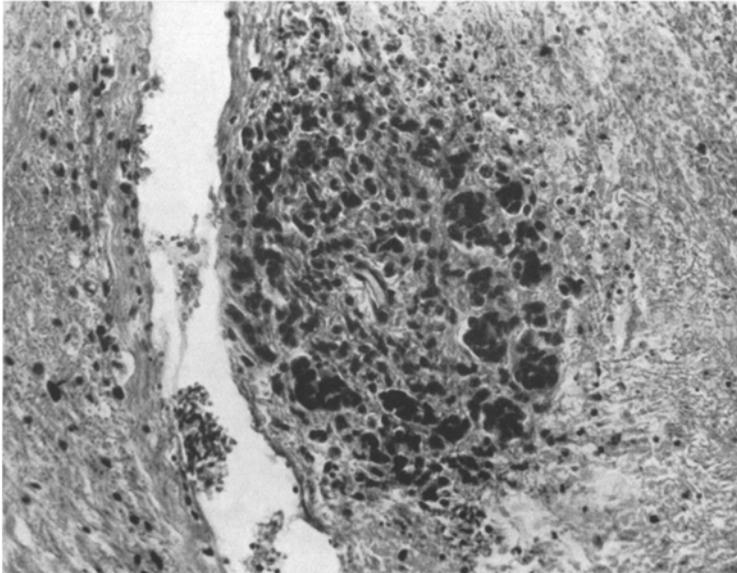


Abb. 7. Vielkernige Riesenzellen im Randbezirk einer Zellinsel in Nekrose.
van Gieson-Färbung.

Das Bild ähnelt außerordentlich entsprechenden, in Gliomen zu sehenden Befunden, wenn auch die außerordentliche Ausdehnung der Erscheinung ebenso wie die verblüffende Regelmäßigkeit in Größe, Bau und Verteilung dieser Gewebsinseln in diesem Falle ungewöhnlich ist. Bekanntlich erklärt man perivascularäre Zellinseln inmitten von Nekrosen gern als Folge der in Gefäßnähe besseren Ernährung. Für *Gliome* ist nun an der ausschließlichen Richtigkeit dieser banalen Erklärung bereits mehrfach gezweifelt worden, da manches auf einen tieferen Zusammenhang im Sinne einer primär vorliegenden *genetischen* Einheit zwischen Geschwulstgewebe und Gefäßen zu sprechen schien. In unserem Falle ist nun ein besonders schöner *Beweis* hierfür und gegen die bloße Erklärung einer durch bessere Ernährung bedingten passiven Entstehung in Nekrosen zu liefern durch den Befund zweifellos entsprechender Strukturen in gut erhaltenen Geschwulstbezirken.

Abb. 8 zeigt derartige inselartige Zellanhäufungen in einem völlig erhaltenen Gebiet; sie entsprechen in der Gleichmäßigkeit der Verteilung, meist auch in der Größe, ganz den innerhalb der Nekrosen gelegenen, der Unterschied besteht allein in dem Fehlen eines abgrenzenden Zellwalles, indem diese dichten Kernbezirke hier mehr fließend in die Umgebung übergehen (Abb. 9). Daß die perivasculäre Anordnung nicht immer erkennbar ist, kann in Ermangelung einer Serienuntersuchung nicht ausgewertet werden, da dies natürlich schnittbedingt sein

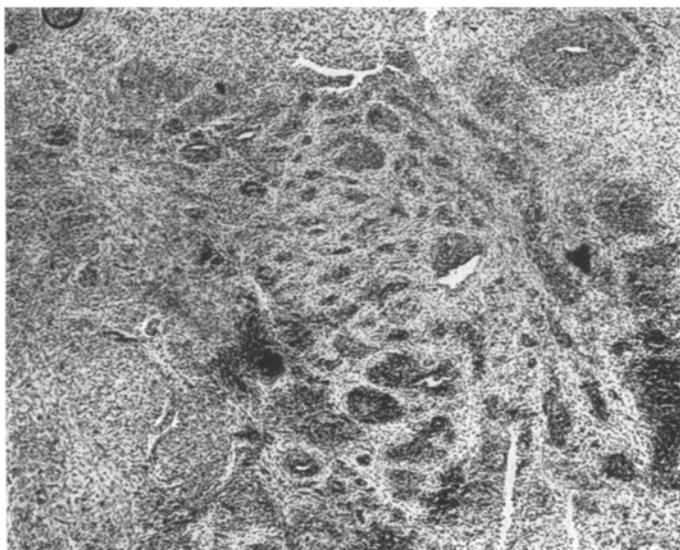


Abb. 8. Perivasculäre Zellverdichtungen in nichtnekrotischem Tumorgewebe.
van Gieson-Färbung.

kann. Die Abb. 8 zeigt diese Gebilde in mehr polar orientierten Geschwulstbezirken, sie kommen aber auch in retikulären vor. Hier sind sie dann meistens nicht so dicht, sondern viel lichter gebaut. In den noch stärker aufgelockerten Gebieten finden sich endlich Zellanhäufungen, die nach Größe, Anordnung und Gestalt der Zellen weitgehend an die von mir bei Neurinomen und in Ganglioneuromen beschriebenen Keimzentren erinnern. Doch sei ausdrücklich betont, daß ich in diesem Falle *keine* einwandfrei nervösen Entwicklungsstufen finden konnte.

Bei Beurteilung des *Gesamtbildes* wird man gewiß zuerst an einen gewöhnlichen *sarkomatösen* Tumor denken müssen. Man wird aber ebenso schnell zugeben, daß es ein etwas ungewöhnliches Sarkom ist. Berücksichtigt man die vielfach so außerordentlich feinfibrilläre Beschaffenheit des Stromas, die fließenden Übergänge der mehr „polar“ in retikulär angeordnete Gebiete, die Neigung zu Wirbel- beim Fehlen

von Balkenbildungen, und endlich die so eigenartigen perivasculären Gewebekomplexe, so ergeben sich doch mannigfache Beziehungen zu Neurinomen. Es muß aber sofort unterstrichen werden, daß von einem *typischen* Neurinom keine Rede sein kann. Es fehlen die bis zu einem gewissen Grade typischen, völlig gleichmäßig angeordneten Neurinomfibrillen, der Kernreichtum geht über das in Neurinomen gewöhnliche Maß weit hinaus, ganz besonders in den zuerst beschriebenen faserlosen

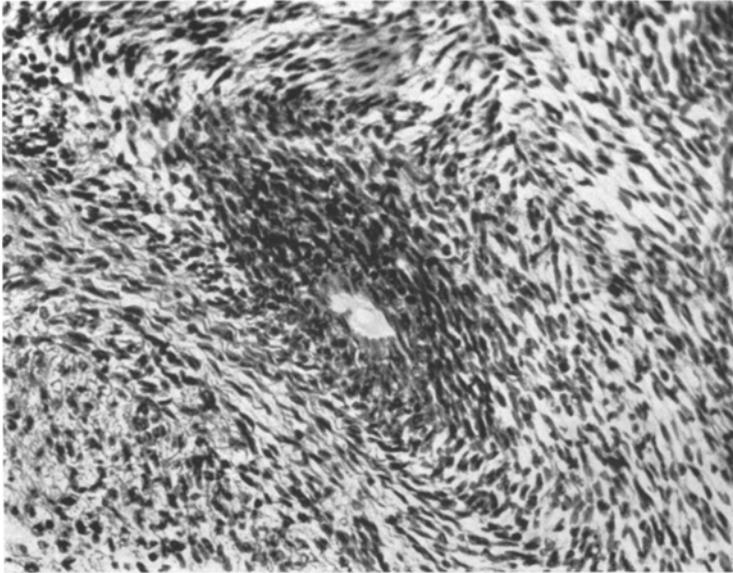


Abb. 9. Eine perivasculäre Zellinsel in erhaltenem Tumorgewebe, zeigt den fließenden Übergang in die Umgebung und das Fehlen von Riesenzellen. Hämatoxylin-Eosin.

Partien, und vor allem gehören Nekrosen, wie sie hier in sehr großer Ausdehnung vorhanden sind, keineswegs zum Neurinom: Selbst in den riesigen mediastinalen Neurinomen habe ich *niemals* an irgendeiner Stelle, trotz schwerer Gefäßveränderungen, Nekrosen angetroffen, sondern nur ausgedehnteste, allmählich fortschreitende Verfettungen der Geschwulstzellen. Ganz im Gegensatz dazu besteht in unserem Tumor *keine* Neigung zu „primärer“ Verfettung noch lebender Geschwulstteile, sondern diese tritt nur — übrigens in sehr bescheidenem Maße — in vollendeten Nekrosen auf, und Gefäßveränderungen fehlen gerade in dieser Geschwulst völlig.

Sie macht mit dieser Neigung zu Blutungen und ausgedehntesten Nekrosen bei fehlenden Gefäßveränderungen sowie dem außerordentlichen Zellreichtum einen durchaus *bösartigen* Eindruck, und es liegt natürlich nahe, an eine maligne nervöse Geschwulst zu denken. Ein

Sympathogonium scheidet bei dem Bau des Tumors von vornherein aus. Die maligne Umwandlung der Neurinome aber ist ein noch sehr problematisches Kapitel. Entscheidende differentialdiagnostische Kriterien sind auch hier bisher nicht herausgearbeitet worden. Die Folge ist, daß sich ein Teil der Untersucher (und zwar sind es gerade die erfahrensten Neurinomforscher!) überhaupt ablehnend gegen die Annahme „maligner Neurinome“ verhält, während ein anderer dazu übergeht, fast alle Weichteilsarkome als neurogen zu betrachten (s. *Stewart-Copeland*¹⁹). Bezeichnenderweise geht man dabei aber viel weniger von charakteristischen histologischen Befunden aus, als vielmehr von grob makroskopischen Nachbarschaftsbeziehungen zu Nervenstämmen oder dem gleichzeitigen Vorliegen rudimentärer oder vollentwickelter *Recklinghausen*-Erscheinungen. Daß beides nicht beweisend ist, liegt auf der Hand; ebensogut wie bei *Morbus Recklinghausen* Carcinome vorkommen, ohne daß man sie von Nervengewebe ableitet, können sich auch einmal Sarkome finden; ihre Deutung als „neurogen“ oder „banal“ hängt dann in erster Linie davon ab, ob der Beschreiber mehr zu einer „unitarischen“ histogenetischen Auffassung sämtlicher *Recklinghausen*-Tumoren neigt oder im Gegenteil mehr den Hamartomstandpunkt vertritt.

Bei diesem Stande unserer Kenntnisse ist augenblicklich für den vorliegenden Fall *nicht zu beweisen*, sondern nur zu *vermuten*, daß es sich um einen *bösartigen neurogenen Tumor* (Neurinom?) handelt. Die *Vermutung* stützt sich auf die obengenannten histologischen Beziehungspunkte zum Neurinom, auf die Lage im hinteren Mediastinum (erfahrungsgemäß ein Lieblingssitz vom Sympathicus ausgehender neurogener Geschwülste) und auf die perivasculären Gewebsanordnungen, deren differentialdiagnostischer Wert hier eben zur Diskussion gestellt werden soll. Zum *Beweis* fehlt der Nachweis der für Neurinome charakteristischen „organoiden“ Bildungen (*Masson*¹³) und einwandfrei nervöser Strukturen, also vor allem der Bildung der Vorstufen von Ganglienzellen, wie er z. B. in dem *Seilerschen*¹⁷ Fall erbracht werden konnte, der meines Erachtens unserem Falle grundsätzlich nahesteht.

Es sei hier ein eigenartiger Befund nachgetragen, den ich mit der *Bielschowsky*-Methode (Pyridin-Essigsäuremodifikation) erheben konnte. Auch bei erheblichem Essigsäurezusatz (zur Entfärbung aller bindegewebigen Strukturen) und mehrfach wiederholter Ausführung finden sich stellenweise immer wieder eigenartige grobkalibrige Fasern, die die Silberimpragnation regelmäßig festhalten. Sie lassen sich vielfach in eine der längsovalen Geschwulstzellen hineinverfolgen, in deren Längsachse sie verlaufen und als deren Ausläufer sie erscheinen (s. Abb. 10). Die Zellen haben sonst keinerlei Ähnlichkeit mit Ganglienzellen oder Neuroblasten, die Fasern lassen nie Auftreibungen (Ösen) erkennen, sind auch bei Ölimmersion nicht weiter in Fibrillen aufzulösen. Ich möchte danach diese Bildungen, die sich konstant in regressiv veränderten Gebieten finden, *nicht* als nervös auffassen. Vermutlich handelt es sich um irgendwie physikalisch-chemisch veränderte, gequollene Bindegewebsfasern, die dieses abnorme Verhalten gegen die Silberimpragnation zeigen.

Die daneben auf Abb. 10 zu erkennenden leicht gewellten, nur schattenhaft angetönten Fasern sind Bindegewebe, das sich normal gegenüber der Imprägnation verhält, d. h. sich bei Essigsäurezusatz entfärbt hat.

Die beiden Fälle zeigen die bedauerlich engen Grenzen unseres diagnostischen Könnens auf. Es wäre viel gewonnen, wenn die von mir hier angestrebte Auswertung derartiger perivascularer Strukturen als Hinweise auf den nervösen Charakter einer Geschwulst zu einem *sicheren* differentialdiagnostischen Merkmal ausgebaut werden könnte. Die bisher



Abb. 10. Eigentümliche silberimprägnierte Fasern, gelegentlich deutlich als Zellfortsätze erkennbar. Erläuterung siehe Text! *Bielschowsky*-Färbung, Pyridin-Essigsäuremodifikation.

im Schrifttum zu findenden Angaben vermögen die Vermutung nur zu stützen, aber noch nicht zur Gewißheit zu erheben.

In bezug auf den zu zweit geschilderten Fall wäre zunächst ein bei Neurofibromatose von *Hamperl*⁷ beschriebener maligner Vagustumor (Lungenmetastasen!) zu erwähnen, der der Beschreibung nach (Abbildungen fehlen leider) weitgehend mit unserem Falle übereinstimmt und auch durch perivascular in Nekrosen erhaltene Gewebsinseln auffiel. Ferner beschreibt *Korbsch*¹¹ in Neurinomen eine „Corona radiata“-artige perivascularäre Zellanordnung und etwas ganz Entsprechendes bildete *Cash*³ aus einem nicht ganz klar klassifizierten Tumor der Medulla oblongata ab. Für Paragangliome ist von *Hedinger*⁹ ein ausgesprochen „peritheliomatöser“ Bau beschrieben worden, für Gliome und Ventrikeltumoren der tuberösen Sklerose betont *Bielschowsky*² das gleiche, für Gangliocytome machten jüngst *Förster-Gagel-McLean*⁵ auf die exquisit pericapilläre Lage der Tumorzellen aufmerksam.

Die Zahl der Zitate ließe sich beliebig vermehren — ich habe absichtlich nur jeweils eines für eine bestimmte Tumorgattung herausgegriffen. Es handelt sich ausschließlich um neurogene Geschwülste verschiedenster Art! Ich habe nach meiner Beschreibung perivascularer nervöser „Keimzentren“ in Neurinomen und der auch im Schrifttum vielfach erwähnten perivascularen Strukturierung vieler

Gliome den Eindruck gewonnen, daß eben diese perivascularären Formationen in Nervengewebsgeschwülsten verschiedene Differenzierungsprodukte der indifferenten Keimzonen sein könnten, und habe dies anderen Ortes näher begründet. Freilich wird die bekannte Gefäßbeziehung des Geschwulstgewebes in vielen Uterusmyomen zur Vorsicht mahnen müssen; für die in Rede stehenden Geschwulstgruppen aber kommt die Myomdiagnose ja nicht in Betracht.

Nach alledem erscheint es mir nicht ganz aussichtslos, der Frage derartiger perivascularärer Strukturen doch einmal unter dem — zunächst noch arbeitshypothetischen — Gesichtspunkte nachzugehen, daß hier ein Kennzeichen neurogener Tumoren vorliegen könnte, das eine Diagnose auch in Fällen gestatten würde, die sonst keine klare histogenetische Ableitung erlauben. Die in dieser Arbeit niedergelegten Befunde zeigen, wie dringend notwendig die Ausarbeitung neuer diagnostischer Kriterien gerade für fragliche Geschwülste des peripheren Nervensystems ist. Sie zeigen ebenso, daß der hier angeregte Weg zwar heute noch nicht mit Sicherheit zu beschreiten ist, daß aber der Versuch ihn auszubauen sicher begründet und nicht aussichtslos erscheint.

Zusammenfassung.

An Hand zweier diagnostisch zweifelhafter Fälle von Mediastinaltumoren werden die Möglichkeiten erörtert, zu einer schärferen Abgrenzung neurogener Geschwülste zu kommen, die nicht den bisher als typisch bekannten Formen (wie Neurinome, Ganglioneurome, Sympathogoniome) angehören. Die Notwendigkeit der Formulierung neuer diagnostischer Merkmale erhellt aus der sich vielfach geltend machenden Neigung, viele sonst nicht recht unterzubringende Geschwülste den Nervengewebstumoren zuzurechnen, ohne daß man *direkte* Beweise für diese Zugehörigkeit erbringen könnte. Da besonders in unreifen Geschwülsten spezifisch nervöse Differenzierungsprodukte nicht zu erwarten sind, ist die Herausarbeitung neuer empirisch als typisch gefundener Merkmale nötig.

Es wird hier die Frage aufgeworfen, ob eine bestimmte Beziehung des Geschwulstgewebes zu Gefäßen als ein solches für neurogene Geschwülste kennzeichnendes Merkmal in Frage kommt. Dieser Versuch stützt sich auf das Vorkommen perivascularärer nervöser „Keimzentren“ in Neurinomen und Ganglioneuromen und vielfache im kasuistischen Schrifttum zu findende Hinweise auf ausgesprochen perivascularäre Geschwulstzellanordnungen gerade in neurogenen Tumoren verschiedenster Art.

Die Prüfung der diagnostischen Bedeutung dieses Merkmals an Hand zweier Fälle führt zu dem Ergebnis, daß der Stand unserer Kenntnisse heute noch keine sichere Entscheidung auf Grund dieser Erscheinung erlaubt, daß es aber aussichtsreich erscheint, bewußter als bisher in dieser Richtung weiter zu suchen.

Schrifttum.

- ¹ *Antoni*: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1920. — ² *Bielschowsky, M.*: J. Psychol. u. Neur. **30** (1924). — ³ *Cash, J. R.*: Jb. Psychiatr. **42** (1923). — ⁴ *Foerster, O. u. O. Gagel*: Z. Neur. **141** (1932). — ⁵ *Foerster, O., O. Gagel u. A. McLean*: Z. Neur. **147** (1933). — ⁶ *Globus and Strauss*: Arch. of Neur. **14** (1929). — ⁷ *Hamperl, H.*: Wien. med. Wschr. **1927**, 217. — ⁸ *Hedinger, E.*: Frankf. Z. Path. **7** (1911). — ⁹ *Höring, F. O.*: Z. Krebsforsch. **25** (1927). — ¹⁰ *Kienböck u. Rößler*: Fortschr. Röntgenstr., Erg.-Bd. **42** (1932). — ¹¹ *Korbsch, H.*: Arch. f. Psychiatr. **92** (1930). — ¹² *Marburg, O.*: Arb. neur. Inst. Wien **23** (1921). — ¹³ *Masson, P.*: Amer. J. Path. **8**, 4 (1932). — ¹⁴ *Ribbert, H.*: Virchows Arch. **225** (1918). — ¹⁴ *Sauerbruch, F.*: Die Chirurgie der Brustorgane. Berlin 1927. ¹⁵ *Scherer, H. J.*: Virchows Arch. **291**, (1933). — ¹⁶ *Scherer, H. J.*: Virchows Arch. **292** (1934). — ¹⁷ *Seiler, Joh.*: Z. Neur. **142** (1932). — ¹⁸ *Spatz, H.*: Münch. med. Wschr. **1930**, 825. — ¹⁹ *Stewart and Copeland*: Amer. J. Canc. **15**, 3 (1931). — ²⁰ *Stroebe, H.*: Beitr. path. Anat. **18** (1895). — ²¹ *Stumpf*: Beitr. path. Anat. **51** (1911).
-

(Aus der II. Universitäts-Frauenklinik Wien [Prof. Dr. *Weibel*].)

Das assimilatorische Wachstum des Carcinoms¹.

Von

Dr. Walter Schiller.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Februar 1934.)

Die Vorstellung von der Art und Weise, wie die Entstehung und Ausbreitung eines Carcinoms im menschlichen Körper vor sich geht, hat sich im Laufe der Jahre wiederholt und gerade in den wesentlichen Punkten vom Grunde auf geändert.

Bis zu der Zeit, in der die *Virchowsche* Cellularpathologie dem medizinischen Denken eine neue Richtung gab, hat sich die mittelalterliche Vorstellung behauptet, die auch *Morgagni* durch die Einführung wissenschaftlich exakter Methoden bei der systematischen Durchführung von Obduktionen nicht erschüttern konnte, daß die Metastasen eines fortgeschrittenen Carcinoms nicht Abkömmlinge des primären Herdes, sondern zeitlich später auftretende, vom Primärherd unabhängige Manifestationen der gleichen Allgemeinerkrankung seien. Der alten Krasenlehre entsprechend, wurde die Disposition zum Carcinom als eine allgemeine, über den ganzen Organismus verbreitete Neigung der Gewebe zur carcinomatösen Entartung aufgefaßt, eine Vorstellung, die in unseren Tagen durch *Boström* eine Wiedererweckung in entsprechend modernisierter, den Fortschritten der Histopathologie angepaßter Form erfahren hat. Erst die Errungenschaften der pathologischen Forschung, wie sie sich unter *Virchows* Leitung entwickelte, haben dazu geführt, daß *Thiersch*, *Waldeyer* u. a. zwischen primärem Tumor und Metastasen unterscheiden lernten, die Abhängigkeit der Metastasen vom Primärtumor erkannten und den Nachweis führten, daß die Geschwulst, wie sie durch die ihr spezifischen Zellen gekennzeichnet ist, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von einer Stelle des Organismus ihren Ausgang nimmt und alles weitere Geschwulstgewebe vom ursprünglich primären Geschwulstherd, sei es kontinuierlich durch Invasion, sei es diskontinuierlich durch Verschleppung auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen, abstammt.

Hat so die Frage nach dem Zusammenhang der verschiedenen lokalisierten Manifestationen des Carcinoms ihre endgültige Beantwortung gefunden, so blieb noch das Problem zu lösen, in welcher Weise sich das lokale Wachstum des Geschwulstgewebes vollzieht. Das Problem des Geschwulstwachstums hat darum so große Bedeutung, weil durch seine Erledigung auch die Frage nach der *Entstehung* der Geschwülste eine Aufklärung finden kann, soweit Analogieschlüsse in solchen Fragen der pathologischen Biologie erlaubt sind.

Es gibt zwei Annahmen für die Art der sekundären Ausbreitung des Carcinoms, von denen jede zu anderen Schlüssen über die Entstehung

¹ Ausgeführt mit Unterstützung der österreichischen Krebsgesellschaft.

des Carcinoms führt. Die erste schließt sich an den *Virchowschen* Satz an, daß jede Zelle wieder nur aus einer Zelle entsteht und geht dahin, daß sich Carcinome nur aus sich selbst heraus durch Vermehrung ihres eigenen Zellmaterials ausbreiten können.

Eine bestimmte Bezeichnung für diese Art des Wachstums gibt es nicht, nur *Petersen* hat dafür einen Ausdruck, *Intussusception*, geprägt, der aber nicht glücklich gewählt erscheint. Die Vorstellung vom Wachstum aus sich selbst heraus ist mit großem Nachdruck von *Ribbert* vertreten worden, dem sich sein Schüler *Borrmann* angeschlossen hat. Sie wird heute vor allem von *Fischer-Wasels* verfochten; nach ihr ist der biologische Gegensatz zwischen Carcinomzelle und normaler Zelle ein so großer, daß sich niemals eine normale Zelle in eine carcinomatöse umwandeln kann. Diese Annahme zwingt, wenn man sie auf die erste Entstehung des Carcinoms überträgt, dazu, dem Carcinom eine absolute Sonderstellung gegenüber dem normalen Gewebe einzuräumen; sie führt zwangsläufig dazu, die Entstehung des Carcinoms auf einen besonderen, spezifischen Prozeß, auf ein besonderes, einmaliges Ereignis zurückzuführen und das Carcinom von einem Gewebe abzuleiten, das in vollem Gegensatz zu den normalen Geweben steht und von diesen grundsätzlich geschieden ist. Mit ihr vereinbar sind nur solche Krestheorien, die der Carcinomursprungszelle eine Sonderstellung innerhalb des Organismus einräumen, wie die *Cohnheimsche* Theorie, die den Ursprung des Carcinoms in versprengten und liegen gebliebenen Embryonalzellen sucht, womit ja das Einmalige, nicht Wiederholbare des Vorganges der lokalen Krebsentstehung gegeben ist. Diese Theorie hat sich solange in Geltung erhalten, bis es im Teerversuch gelang, an willkürlich gewählten Hautstellen Reizcarcinome hervorzurufen. Damit war ein triftiger Einwand gegen die *Cohnheimsche* Theorie gegeben, deren Hauptwert in der Erklärung der lokalen Disposition gelegen war, weil es nicht angängig erschien, derartige, an sich pathologische Bedingungen wie liegen gebliebene embryonale Zellen überall und an jeder Stelle z. B. der Haut einer Maus bei der Entstehung der Teerkrebse anzunehmen. Dieser Einwand scheint die *Cohnheimschen* Theorien von ihrer ursprünglichen Allgemeingeltung für alle Carcinome auf eine kleine und spezielle Gruppe einzuschränken, in denen die Carcinombildung tatsächlich ihren Ausgang von einer Störung in der Embryogenese nimmt; daß in besonderen Fällen ein Carcinom wirklich von einem unentwickelt liegen gebliebenen Embryonalrest ausgehen kann, ist auch experimentell durch die Versuche von *Askanaazy* bewiesen worden, der gezeigt hat, daß sich aus ursprünglich benignen, durch die Injektion von Embryonalbrei erzeugten Geschwülsten in der Folge auch maligne Tumoren entwickeln können. Aus solchen Embryomen durch carcinogene Substanzen Carcinome zu erzeugen ist *Murphy* und *Landsteiner* gelungen.

Um die Schwierigkeiten, auf die eine Allgemeinanwendung der *Cohnheimschen* Theorie stößt, zu umgehen und auch die Einwände zu vermeiden, die gegen die Allgemeingültigkeit der *Virchowschen* Reiztheorie sprechen, daß nämlich die klinische Beobachtung jahrzehntelang anhaltende Reizzustände ohne Carcinombildung kennt, hat es *Fischer-Wasels* unternommen, eine neue Theorie der Krebsentstehung aufzustellen. Anstatt des Reizes, in dem *Virchow* und seine Schüler das wesentliche Moment für die Krebsbildung gesehen haben, setzt er die durch den Reiz hervorgerufene und erzwungene, andauernde Regeneration, an Stelle der von *Cohnheim* angenommenen, auf pathologische Weise liegen gebliebenen embryonalen Zellen einen sogenannten „Geschwulstkeim“, der sich während der lange anhaltenden Regenerationstätigkeit in der von ihm so genannten „Phase der Sensibilität“ bildet; aus dem Material dieses Geschwulstkeimes heraus entsteht in der Folge das Carcinom, ohne daß, wenn die Bildung des Geschwulstkeimes einmal abgeschlossen ist, die Möglichkeit einer Entstehung weiterer neuer Geschwulstzellen vorhanden wäre; es steht also auch *Fischer-Wasels*, trotzdem er die übernommenen

älteren Krestheorien den Ergebnissen der neueren histologischen und experimentellen Forschung angepaßt hat, in diesem Punkte auf dem alten Standpunkt, daß sich das Carcinom ausschließlich aus sich selbst durch Vermehrung seines eigenen Zellbestandteiles vergrößert.

Gibt man die *zweite* Möglichkeit zu, daß sich das Carcinom dadurch vergrößert, daß es fortgesetzt benachbarte Zellen in Carcinomzellen umwandelt, dann besteht auch keinerlei Notwendigkeit für Ursprung und Entstehung des Carcinoms irgendeine besondere und von den übrigen Zellen verschiedene Elemente anzunehmen; diese Art der Ausbreitung kommt selbstverständlich nur dort in Betracht, wo das Carcinom sich im Gebiet analogen Gewebes ausbreitet; wo es in der Tiefe im Gebiet ihm fremder Gewebe wächst, namentlich wenn diese Gewebe einem anderen Keimblatt angehören, da kommt selbstverständlich auch eine Umwandlung dieser Zellen in Carcinomzellen nicht in Betracht. Nur an der Oberfläche, wo sich das Carcinom im gleichen Gewebe, aus dem es entstanden ist, ausbreitet, kann ein solcher Vorgang überhaupt in Betracht gezogen werden. Die älteren Autoren haben für diese Art der Ausbreitung den Ausdruck „*appositionelles Wachstum*“ verwendet, aber diese Bezeichnung ist vielfach auch in dem Sinne gebraucht worden, daß bei einer multizentrischen Entstehung mehrere primäre, voneinander unabhängige Carcinomkeime aneinanderstoßen und es so durch Zusammenfließen benachbarter Herde zu einer Vergrößerung des ursprünglichen Herdes kommt; da dieser Ausdruck demnach durch seine Zweideutigkeit unter Umständen zu Unklarheiten führen könnte, erscheint es besser, diese Art der Ausbreitung des Carcinoms, die durch Angleichung der benachbarten, normalen Zellen an die carcinomatösen Zellen erfolgt, als Wachstum durch *Assimilation* oder als *assimilatorisches* Wachstum zu bezeichnen.

Diese Vorstellung, daß die carcinomatöse Erkrankung sich ausbreitet, indem sie von einer Zelle auf die benachbarte übergreift, gewinnt an Wahrscheinlichkeit und wird mit Vorliebe dann herangezogen, wenn das Carcinom als Infektion aufgefaßt wird; diejenigen Krebsforscher, die sich der Infektionstheorie angeschlossen haben, waren immer gerne geneigt, auch ein assimilatorisches Wachstum des Carcinoms anzunehmen, so auch in letzter Zeit *L. Heidenhain*. Aber auch experimentell gewonnene Erfahrungen haben zeitweilig der Vorstellung vom assimilatorischen Wachstum Anhänger zugeführt. Als sich aber späterhin die Erklärung der ursprünglichen Befunde als fehlerhaft erwies, hat dies auch zu einer Diskreditierung der Theorie vom assimilatorischen Wachstum geführt.

Noch ein zweiter Umstand hat es mit sich gebracht, daß die Möglichkeit einer assimilatorischen Ausbreitung lange Zeit hindurch und von verschiedenen Beobachtern als möglich, ja sogar als häufig angenommen wurde, allerdings auf Grund von Beobachtungen, deren Deutung heute zweifelhaft und in verschiedener Richtung anfechtbar erscheint. *Ehrlich*, dem wir die ersten Versuche mit transplantablen Impftumoren verdanken, machte ebenso wie *Apolant*, *Liepmann*, *Levin*, *Russel* u. a. die auffallende Beobachtung, daß Geschwülste, die ursprünglich durchaus epithelialen Charakter hatten, im Verlaufe mehrerer Passagen bindegewebsartige Wachstumsformen annahmen und sich auf diese Weise von carcinomatösen zu sarkomatösen Formen umwandelten. Als Erklärung für diesen Formenwechsel

nahmen die ersten Untersucher an, daß die in das Stroma einwachsenden Carcinomzellen Bindegewebszellen, mit denen sie in engste Berührung geraten, in Carcinomzellen umwandeln, was einer assimilatorischen Ausbreitung, noch dazu innerhalb wesensverschiedener Gewebe gleichkommt. Ein schlüssiger Beweis für eine solche Umwandlung konnte natürlich aus den histologischen Bildern nicht geliefert werden; aus diesem Grunde und auch um die unbefriedigende und mit der Spezifität der Keimblätter unvereinbare Annahme zu vermeiden, bemühten sich verschiedene Pathologen, eine bessere Erklärung für die schwer deutbaren histologischen Bilder zu finden; so haben *Hansemann* und *Dungern* den Ausweg vorgeschlagen, den in Frage stehenden Tumorstamm, nicht wie *Ehrlich* von Epithelzellen der Milchdrüsen, sondern von Endothelzellen abzuleiten und entsprechend den Differenzierungspotenzen des Endothels, die sich auf mesenchymale und epitheliale Wachstumsformen erstrecken, die verschiedenen histologischen, teils carcinom-, teils sarkomähnlichen Bilder als den Ausdruck verschiedener, dem Endothel inwohnender Differenzierungspotenzen zu erklären, eine Auffassung, der von verschiedenen Seiten energisch widersprochen wurde. Dem Stande unserer heutigen histologischen Kenntnisse entsprechend, erscheint es näherliegend, die epitheliale Abkunft dieser Tumoren gelten zu lassen und an sekundäre Formänderungen zu denken, wie sie *Kromayer* als desmoplastische Wachstumsformen des Carcinoms beschrieben hat; sowie sich beim menschlichen Carcinom unter Umständen Carcinomzellen absplittern und, während sie in das Bindegewebe einwachsen, sich diesem durch Umwandlung in Spindelform und durch faserige Abgrenzung angleichen und auf diese Weise sarkomähnliche Bilder bieten, so können auch Mäusecarcinome bindegewebige Wachstumsformen annehmen.

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß das assimilatorische Wachstum möglich ist, dann muß man die Möglichkeit zugeben, daß auch die erste Entstehung des Carcinoms aus normalen Körperzellen erfolgt; der Widerstand, auf den die Annahme des assimilatorischen Wachstums vielfach gestoßen ist und auch heute noch stößt, beruht ja auf dieser sich zwangsläufig ergebenden Folgerung, die auf Grund der Vorstellung abgelehnt wird, daß eine Krebszelle etwas Körperfremdes ist, das niemals aus einer normalen Körperzelle entstehen kann. Aber diese vielfach wie ein Dogma festgehaltene Vorstellung hat eine, wenn auch beschränkte Widerlegung durch die experimentelle Umwandlung normaler Körperzellen in Carcinomzellen erfahren, die in den letzten Jahren verschiedenen Forschern geglückt ist — allerdings nicht oder vielleicht noch nicht von Zellen erwachsener Säugetiere, sondern nur von Zellmaterial, das entweder von Hühner- oder von Mäuseembryonen stammt.

Die Methodik dieser Versuche ist im allgemeinen die, daß zu einer Gewebeskultur dieselben Agentien zugesetzt werden, die auch sonst carcinogen wirken, also Teer, Arsen, Erdöl usw. Auf diese Weise haben *A. Fischer* und *Carrel* künstliche Sarkomstämme in Gewebeskulturen erzeugt; *Murphy* und *Landsteiner* haben künstlich erzeugte Embryome sekundär durch Teerinjektion zu malignem Wachstum gebracht. *Laser* hat die Methodik modifiziert, indem er den Teer nicht direkt der Zellkultur zusetzte, sondern als Medium Plasma von mit Teer vorbehandelten Hühnern verwendete; er konnte auch mit diesem Vorgang Sarkom erzeugen. *Bisceglie* hat an Stelle chemischer carcinogener Substanzen die gleichfalls carcinogenen Röntgenstrahlen verwendet und mittels solcher in Gewebeskulturen normale Zellen in maligne Tumorzellen umgewandelt. Wichtiger noch für unsere Frage ist ein anderer Versuch desselben Forschers, in dem ihm dieselbe Umwandlung

durch Zusatz von Mäusecarcinomfiltraten zu Gewebskulturen gelungen ist. Hier wäre schon bis zu einem gewissen Grad ein Analogon zum assimilatorischen Wachstum gegeben: Krebszellen sind imstande, Stoffe zu erzeugen, durch die normale Zellen in Krebszellen umgewandelt werden. *Bisceglie* nennt solche Substanzen Autblastine und definiert sie als Autokatalysatoren, die vom Krebsgewebe ständig erzeugt „kontinuierlich morphogenetische Phänomene hervorrufen“. Daß Carcinom-extrakte carcinomfördernd wirken, hat *Bisceglie* im Tierversuch bewiesen; Mäuse, denen Carcinomfiltrate injiziert worden waren, zeigten bei Überimpfung der gleichen Tumoren kürzere Latenzzeit, rascheres Wachstum und reichlichere Metastasen als die unbehandelten Kontrolltiere. Carcinomextrakte gehören offenbar nicht nur zu den carcinogenen Stoffen wie Teer oder Arsen, sondern auch zu der großen Gruppe carcinomfördernder Substanzen, der, wie *Carrel* und *Baker* gefunden haben, auch verschiedene Eiweißbauprodukte, wie Pepton usw. angehören. Am wertvollsten erscheinen die Versuche von *A. Fischer*, dem die maligne Umwandlung von Zellmaterial aus embryonaler Mäusmilz gelungen ist. Die Versuche von *Carrel* sind für unsere Frage weniger beweisend. Er hat vorwiegend mit Monocyten oder Fibroblasten vom Huhn gearbeitet und diese in einen dem *Rous*-Sarkom entsprechenden Tumor umgewandelt. Da aber das *Rous*-Sarkom auch durch zellfreie Filtrate übertragbar ist, nimmt es eine Sonderstellung gegenüber den malignen Tumoren der Säugetiere ein und läßt sich mit ihnen nicht gut in Analogie bringen. Die Umwandlung normaler Zellen vom erwachsenen Säugetier ist somit in der Gewebekultur noch nicht gelungen, wohl aber die embryonaler Zellen in den Versuchen von *A. Fischer*. Für die Annahme der assimilatorischen Krebsausbreitung im erwachsenen Organismus läßt sich diese Erfahrung insoweit verwerten, daß nichts gegen die assimilatorische Ausbreitung einzuwenden wäre, soweit als Objekte der carcinomatösen Umwandlung Zellen im erwachsenen Organismus in Betracht kämen, die entweder an sich embryonalen Charakter tragen oder, was auch möglich wäre, durch pathologische Vorgänge rückembryonalisiert worden sind.

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß es ein assimilatorisches Wachstum des Carcinoms gibt, dann kann man ein solches selbstverständlich nur an der Oberfläche annehmen, dort, wo das Carcinom sich im Ursprungsgewebe, aus dem es primär entstanden ist, ausbreitet. Wo es invasiv in die Tiefe wuchert, ebenso wie dort, wo es auf dem Wege metastatischer Ausbreitung sekundär mit fremdem Gewebe, und wäre es selbst gleichartigem Epithel¹ in Kontakt kommt, ist eine Assimilation des ortseigenen Gewebes zu Carcinom theoretisch unwahrscheinlich und hat sich praktisch, selbst dort, wo sie durch histologische Bilder vorgetäuscht wurde, nie als wirklich bestehend beweisen lassen. Nur für die unmittelbare Umgebung der Ursprungsstelle kann man annehmen, daß benachbartes, gleichartiges Epithel in das sich ausbreitende Carcinom durch

¹ Hierher gehören histologische Bilder, die den ersten Beobachtern ziemliche Schwierigkeiten in der Deutung machten und in den Auseinandersetzungen zwischen *Ribbert*, *Borrmann*, *Petersen*, *Lubarsch* usw. eine große Rolle gespielt haben: wenn ein Plattenepithelcarcinom nicht nur rein senkrecht in die Tiefe wuchert, sondern auch schräg seitlich und auf diese Weise das normale Nachbar-epithel unterminiert, dann kommt es bisweilen vor, daß einzelne Balken ihre Wachstumsrichtung ganz umkehren, indem sie aus der Tiefe gegen die Oberfläche wachsen und so wiederum von unten her mit dem normalen Oberflächenepithel zusammenstoßen, ohne aber, wie die genaue Untersuchung zeigt, zusammenzuhängen. Solche Bilder sind früher vielfach als Ausdruck multizentrischer Carcinombildung mißdeutet worden.

Assimilation einbezogen wird. Die Frage nach der Art der Ausbreitung geht wiederum zum Teil in die Frage nach der Art der Entstehung über: Nimmt man als den Ursprung des Carcinoms eine einzelne oder mehrere ortsfremde Zellen an, also z. B. nach *Cohnheim* eine oder mehrere unentwickelt liegende gebliebene Embryonalzellen, dann kann man sich das weitere Wachstum durch andauernde Vermehrung dieser Zellen und ihrer Abkömmlinge ausschließlich „aus sich heraus“ vorstellen; leitet man aber den primären Geschwulstkeim aus einer Umwandlung ortseigener Zellen ab — veranlaßt durch chronische Reize oder durch wiederholte Regeneration —, dann bleibt noch zu entscheiden, ob sich nur eine Zelle in eine Geschwulstzelle umwandelt und dann durch Vermehrung aus sich selbst heraus den Tumor bildet oder ob der sogenannte Geschwulstkeim aus einer größeren Gruppe von Zellen besteht, die primär die Umwandlung in Geschwulstzellen entweder zugleich oder nacheinander durchmachen.

Läßt man die letztere Möglichkeit gelten, daß nämlich die ursprüngliche Geschwulstanlage durch allmähliche Umwandlung einer größeren Anzahl von ortseigenen Zellen in Geschwulstzellen erfolgt — wobei nichts gegen die Vorstellung spricht, daß diese ortseigenen Zellen Elemente der Indifferenzzone sind und die Umwandlung während chronisch erzwungener Regenerationsvorgänge erfolgt —, dann wird sich zeitlich kaum scharf abgrenzen lassen, wann die Phase der Entstehung (durch andauernde Umwandlung) endet und die der Ausbreitung beginnt, es wäre denn, man wollte die Phase der oberflächlichen Umwandlung als Entstehungszeit dann als beendet annehmen, wenn die Vermehrung gegen die Tiefe „aus sich heraus“ beginnt. Es läßt sich aber nichts gegen die Annahme einwenden, daß die Vermehrung des Zellmaterials auf dem Wege der Invasion durch Tiefenwachstum bereits in einem Stadium beginnt, in dem die Umwandlung ortseigener Zellen an der Oberfläche zu Geschwulstzellen noch nicht beendet ist und noch fortschreitet. Theoretisch spricht gar nichts gegen diese Annahme und die histologisch erfassbaren Zustandsbilder sprechen durchaus für sie. Es wäre mit ihr nichts anderes gesagt, als daß man alles, was durch oberflächliche Umwandlung ortseigener Epithels in Carcinom entsteht, als Geschwulstkeim bezeichnet, dessen Vermehrung und Ausbreitung durch Tiefenwachstum unter Umständen bereits einsetzt, ehe noch die oberflächliche Bildung durch Umwandlung beendet ist. Wir wissen zu wenig über die Anfangsstadien der Entstehung des sogenannten Geschwulstkeimes, als daß eine solche Annahme mit irgendwelchen gesicherten Beobachtungen oder Erfahrungen in Widerspruch kommen könnte; die histologischen Beobachtungen sprechen durchaus dafür, daß sehr häufig oberflächliche Ausbreitung und Tiefenwachstum zur gleichen Zeit vor sich gehen. Es würde nur einen unwesentlichen Unterschied in der Terminologie bedeuten, ob wir uns für die erste Möglichkeit entscheiden: 1. Phase: Entstehung des Geschwulstkeimes an der Oberfläche, 2. Phase: Assimilatorische Ausbreitung an der Oberfläche und zugleich invasives Wachstum in der Tiefe, oder für die 2. Möglichkeit: Entstehung und assimilatorische Ausbreitung des Geschwulstkeimes an der Oberfläche und zu gleicher Zeit invasives Wachstum in die Tiefe, wobei wir dem Geschwulstkeim auch eine Länge von mehreren Millimetern zusprechen können.

Läßt man die assimilatorische Ausbreitung gelten, so kommen ebenso wie für die Entstehung der ersten Carcinomzellen aus ortseigenen Elementen alle jene Zellen und Zellgruppen nicht mehr in Betracht, die

bereits durch Differenzierung eine so hohe Gewebsreife erlangt haben, daß ihnen eine Umwandlung ihres Zellcharakters und auch die Fähigkeit stärkerer Proliferation nicht mehr zugesprochen werden kann. Es kommen also nur jene Zellen in Betracht, die bei geringerer Differenzierung weitgehende Fähigkeit zur Proliferation besitzen, also jene Elemente, die physiologischerweise der Reproduktion des Gewebes, sei es nur zum physiologischen Nachschub, sei es zur pathologischen Reproduktion, zu dienen haben. Diese Zellelemente haben *Schaper* und *Cohen* als Indifferenzzone der Gewebe beschrieben und genau lokalisiert. Es sind das jene Zonen niedrigster Differenzierung, die sich in jedem regenerationsfähigen Gewebe vorfinden und sich schon dadurch kennzeichnen, daß sie allein Mitosen aufweisen. Im geschichteten Plattenepithel fungiert die Basalis als Indifferenzzone, was sich einerseits aus dem Vorkommen von Mitosen, andererseits aus der niedrigen Differenzierung ihrer Zellen ergibt. Wie *Thuringer* nachgewiesen hat, finden sich aber auch in den nächst höher gelegenen anstoßenden Schichten, der Stachelschichte, häufig Mitosen. Diese Beobachtung, die *Thuringer* am Epithel der Haut gemacht hat, kann ich für das Epithel der Portio durchaus bestätigen; auch hier finden sich nicht selten Mitosen in den unteren Reihen der Stachelschichte. Es ist also in diesen Epithelien die Indifferenzzone nicht auf die Basalis beschränkt, sie besteht vielmehr aus dieser und den anstoßenden Stachelzellreihen.

Es stößt selbstverständlich auf große Schwierigkeit, einen exakten Beweis für die Möglichkeit oder das Vorkommen assimilatorischen Wachstums zu erbringen. Die Möglichkeit wäre bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht, wenn es im Experiment gelänge, Epithelzellen des erwachsenen Organismus durch Extrakte eines homologen Carcinoms in ein solches umzuwandeln. Wenn dies noch nicht gelungen ist, so bildet das zwar keinen Gegenbeweis gegen das assimilatorische Wachstum, da solche Versuche bis heute nahezu ausschließlich mit Bindegewebszellen durchgeführt worden sind und wir bisher keine Möglichkeit gefunden haben, elektiv die Zellen der Indifferenzzone aus dem übrigen Bindegewebe isoliert rein darzustellen und mit ihnen Versuche unter Zusatz von Carcinomextrakten durchzuführen. Noch schwieriger wäre es, die epitheliale Indifferenzzone gesondert rein zu gewinnen, aber auch ein gelungener Versuch dieser Art wäre nur ein indirekter Beweis. Der direkte Beweis kann nur am menschlichen Carcinom in situ erbracht werden und hier sind wir auf die histologische Untersuchung von Zustandsbildern beschränkt, wobei noch die Einschränkung besteht, daß wir jeden Fall nur in einem einzigen bestimmten Moment der histologischen Beobachtung zugänglich machen können; was vorher geschehen ist, können wir nur indirekt aus dem histologischen Bild erschließen und alles, was nachher noch geschehen wäre, haben wir

durch die histologische Verarbeitung unmöglich gemacht. Es bleibt uns also nur die indirekte Methode, aus bestimmten histologischen Bildern auf die Art der sich im Gewebe abspielenden Vorgänge zu schließen, eine Methode, die volle Beweiskraft hat und volle Glaubenswürdigkeit verdient, wenn wir bei der Analyse der Schnitte Bilder finden, die sich nur durch einen eindeutig charakterisierten, eindeutig festgelegten Vorgang erklären lassen. Finden wir im Schnitt ein bestimmtes Bild, dessen Zustandekommen nicht anders zu erklären ist, als durch einen bestimmten Vorgang im Gewebe, dann haben wir das volle Recht, diesen Vorgang als tatsächlich bestehend anzunehmen.

Zur Klärung der Frage des assimilatorischen Wachstums kommt im histologischen Schnitt nur die Analyse der Zonen in Betracht, in der das Carcinom an das normale Gewebe grenzt. Finden wir eine Art der Abgrenzung, die sich nur erklären läßt, wenn wir eine assimilatorische Umwandlung des normalen Gewebes in das Carcinom annehmen, dann sind wir im Recht, wenn wir ein solches assimilatorisches Wachstum als tatsächlich bestehend annehmen. Mikroskopische Bilder, in denen Carcinom und normales Gewebe in keinerlei Zusammenhang stehen, in denen die beiden Gewebe durch einen und sei es auch noch so schmalen Spalt getrennt sind, gleichgültig, ob dieser Spalt leer oder mit Resten zerstörten Gewebes ausgefüllt ist, sprechen eindeutig für invasives Wachstum und gegen jede Assimilation. Wir können eine solche überhaupt nur dort annehmen, wo die beiden Gewebe in einem unmittelbaren Zusammenhang stehen; dabei ist es gleichgültig, ob der Übergang allmählich oder plötzlich vor sich geht — nicht die Art des *Übergangs* sondern die Art des *Zusammenhangs* ist hier entscheidend. Ungestörter Zusammenhang spricht für assimilatorisches Wachstum, gleichgültig ob der Übergang von normalem zu carcinomatösem Anteil sprunghaft vor sich geht oder allmählich. Unter diesem Gesichtspunkt wären vor allem die aus hyperkeratotischen Warzen sich entwickelnden Hautcarcinome anzuführen, ebenso wie die Fälle von stark verhornenden Carcinomen höchster Gewebsreife an der Portio. Hier kann man einen vollkommen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen carcinomatösen und normalen Partien finden, wobei sich zwischen beiden ein mehr oder weniger ausgedehntes Gebiet erstreckt, in dem sich das normale Gewebe allmählich in carcinomatöses umändert, ohne daß man von einer bestimmten Stelle sagen könnte, daß die Umwandlung gerade an diesem Punkt stattfindet. Diese uncharakteristische Zwischenzone, deren allmählich sich ändernder Charakter es nicht möglich macht, Carcinom und normales Epithel scharf voneinander abzugrenzen, läßt solche Fälle als zur Demonstration weniger geeignet erscheinen, obwohl sie die Forderung des kontinuierlichen und nicht unterbrochenen Zusammenhanges zwischen Carcinom und normalem Epithel durchaus erfüllen. Auch diese histologischen Zustandsbilder sind, was den kontinuierlichen Zusammenhang betrifft,

nur durch assimilatorisches Wachstum zu erklären, nicht aber dadurch, daß man dem Carcinom auch hier invasives und zerstörendes Wachstum nicht nur gegen die Tiefe, sondern auch an der Oberfläche zuschreibt wovon in solchen Fällen nichts zu sehen ist. Besser und beweiskräftiger aber sind jene Fälle, in denen normales und carcinomatöses Epithel unmittelbar und ohne Übergang aneinander grenzen, wobei aber der Beweis erbracht werden muß, daß es sich um organisches *Zusammenhängen* und nicht um sekundäres *Zusammenstoßen* handelt. Trugbilder letzterer Art sind schon von den ersten Untersuchern vielfach beobachtet und mit Recht als sekundäre Zufallsbildungen erklärt worden. Namentlich dort, wo, wie erwähnt, ein Carcinom nach infiltrativem Eindringen in die Tiefe, seitlich wiederum gegen die Oberfläche wächst und von unten her an das unterminierte normale Oberflächenepithel stößt, ergeben sich im histologischen Schnitte Bilder eines unmittelbaren Zusammenhanges, der aber rein sekundär ist.

Besonders eingehend hat sich *Rous* mit diesen Befunden beschäftigt. Er hat die Bedeutung der Abgrenzung zwischen carcinomatösem und normalem Gewebe für die Frage der Carcinomentstehung voll erkannt und gewürdigt und sich nicht damit begnügt, klinische Fälle in dieser Richtung zu untersuchen, sondern auch den Versuch gemacht, auf experimentellem Wege zu einer Klärung der Frage zu gelangen. In einer Reihe von an Ratten durchgeführten Versuchen hat er bei normalen Tieren auf beiden Seiten je ein Stück Haut exstirpiert und auf die freie Fläche kleine Stücke eines fein zerriebenen *Flexner-Jobbling*-Rattencarcinoms aufgetragen und zum Anwachsen unter einem Paraffinverband gebracht. In einer zweiten Serie hat er *Flexner-Jobbling*-Carcinom auf Ratten verimpft, die Kapsel der Tumoren, die sich nach einigen Tagen entwickelten, eingeschnitten und die Tiere nach einigen Tagen getötet. In beiden Serien wurden die Grenzen zwischen normalem und carcinomatösem Epithel einer eingehenden histologischen Untersuchung unterzogen. Die mikroskopischen Bilder, von denen *Rous* in seiner Arbeit eine größere Zahl wiedergibt, zeigen vielfach carcinomatöse und normale Zellen in unmittelbarer Nachbarschaft direkt aneinander stoßend, doch liegt, wie *Rous* betont, kein wirklicher Zusammenhang, sondern nur ein zufälliges, sekundäres Aneinandergrenzen vor. Mit Recht betont *Rous* auch im Titel seiner Arbeit, daß es sich nur um scheinbare Übergänge (*false transitions*) handelt und lehnt diese Befunde als Beweis für assimilatorisches Wachstum ab, womit zwar ein vielfach fälschlich herangezogenes Beweismittel als unzulänglich erwiesen, nicht aber die Möglichkeit des assimilatorischen Wachstums an sich widerlegt erscheint.

Histologische Bilder, die das unmittelbare Aneinandergrenzen von carcinomatösen und normalen Zellen deutlich zeigen, sind in den letzten Jahren in großer Zahl publiziert worden, so in den zahlreichen Arbeiten über die Carcinombeläge und die beginnenden kleinsten Collumcarcinome von *Hinselmann* und von mir, auch *Graves* hat in der letzten, unmittelbar vor seinem Tode erschienenen Arbeit eine Anzahl solcher Fälle abgebildet; beim Hautcarcinom hat *Fischer* ähnliche Bilder publiziert; *Berger* hat ein verhornendes Plattenepithelcarcinom der Nasenhöhle bei einem Pferd beschrieben, die beigefügte Abbildung zeigt den gleichen unmittelbaren Zusammenhang von carcinomatösen und normalen Zellen innerhalb eines Epithelzapfens, wie er sich auch vielfach in den

älteren Arbeiten von *Borrmann* und *Petersen* wiedergegeben findet. In allen diesen Bildern vollzieht sich der Übergang zwischen Carcinom und normalem Epithel unmittelbar, plötzlich und ohne jede Zwischenstufe innerhalb des Epithels und so, daß die äußere Abgrenzung der basalen Schicht gegen das Bindegewebe in keiner Weise berührt, weder geknickt noch unterbrochen oder irgendwie deformiert erscheint, daß zwischen carcinomatösem und normalem Anteil keinerlei Verschiebung oder Verwerfung, daß an der Grenze keinerlei zerstörte Zellen oder Reste



Abb. 1. 80fache Vergrößerung. Solides Carcinom der Portio einer 43jährigen Frau, carcinomatöser Randbelag; das carcinomatöse Epithel linear vom normalen abgegrenzt, beide in unmittelbarem, ungestörtem Zusammenhang, das Carcinom in den basalen Schichten weiter vorgeschoben.

solcher zu erkennen sind, wie es wohl zu erwarten wäre, wenn ein Gewebe gegen ein anderes zerstörend und verdrängend vorwächst. All das spricht eindeutig dafür (Abb. 1), daß die Ausbreitung des Carcinoms an diesen Stellen in der Weise vor sich geht, daß fortlaufend normale Zellen in carcinomatöse umgewandelt werden. Diese Bilder wären auf eine andere Art als durch die Annahme einer assimilatorischen Umwandlung kaum befriedigend zu erklären und *v. Franqué*, der sich mit der Frage des beginnenden Portiocarcinoms eingehend beschäftigt hat und dem das Verdienst gebührt, als erster wiederum auf den Zusammenhang zwischen Leukoplakie und Carcinom hingewiesen zu haben, hat sich vollkommen auf den Standpunkt der assimilatorischen Ausbreitung gestellt und sie für unzweifelhaft erwiesen erklärt. Auch einzelne ältere Autoren haben bei bestimmten Tumoren „*appositionelles*“ Wachstum beschrieben,

so *Goldzieher* und *Rosenthal* beim Leberzellencarcinom, *Herzog* und *B. Fischer* beim Leberendotheliom, *Versé* beim Darmcarcinom. In seiner 1924 erschienenen zusammenfassenden Darstellung läßt *Borst* die Möglichkeit einer assimilatorischen Ausbreitung gelten, wenn er sie auch unter Warnung von histologischen Trugbildern für die überwiegende Mehrzahl der Fälle ablehnt. Tatsächlich kommt ja, wenn es überhaupt ein assimilatorisches Wachstum gibt, nur das oberflächliche Randgebiet einzelner Carcinome in Betracht, also eine numerisch eingeschränkte Zahl von Fällen; und auch bei diesen Fällen kann assimilatorisches Wachstum nur an dem relativ kleinen oberflächlichen Belag vorkommen und nicht in dem weit größeren Gebiet invasiver Tiefenausbreitung.

Was den *Beweis des assimilatorischen Wachstums* betrifft, spricht der innige Zusammenhang an der Grenze zwischen carcinomatösem und normalem Epithel wohl mit größter Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Umwandlung der normalen in carcinomatöse Zellen. Volle Sicherheit ist aber erst dann gegeben, wenn man für die in Frage stehenden Fälle die gegenteilige Vorstellung, nämlich die eines feindlichen, infiltrierenden oder verdrängenden Vorwachsens des Carcinoms an der Grenzlinie gegen das normale Plattenepithel als unmöglich erweisen kann. Erst dann, wenn man diesen Vorgang als mit den histologischen Bildern unvereinbar ausschließen kann, erst dann ist die Erklärung durch assimilatorisches Wachstum als die einzig übrig bleibende erwiesen; wenn man von den beiden Ausbreitungsmöglichkeiten die eine, nämlich das feindliche Wachstum des Carcinoms „aus sich selbst heraus“ ausschließen kann, ist die andere, das assimilatorische Wachstum, per exclusionem bewiesen. Die genaue Analyse der in Frage kommenden Bilder hat gezeigt, daß ein solcher Beweis durch das Verhalten der *Epithelfasern* an der Übergangsstelle möglich ist.

Die Epithelfasern, wie sie sich in jedem Plattenepithel von größerer Dicke vorfinden, sind im Laufe der letzten Jahrzehnte von zahlreichen Histologen und Dermatologen eingehend untersucht worden. Einzelne Theorien, die den Epithelfasern eine biologische Sonderstellung zuweisen sollten, wie die Theorie der Epithelfasermutterzellen von *Friboes*, haben Widerlegung und Ablehnung gefunden; auch die von *Schapiro* vorgeschlagene Differenzierung in Deinoporen und Ereidesmen hat sich ebensowenig durchsetzen können, wie das von *Höpke* veröffentlichte Schema der räumlichen Anordnung. Allgemeingut der dermatologischen Histologie sind nur jene Vorstellungen geworden, die von der Auffassung *Ebners* ausgehen, der die Epithelfasern als Repräsentanten eines allen Geweben eigenen mechanischen Stützapparates aufgefaßt und in ihnen den Ausdruck der Reaktion und der Anpassung des Epithels auf mechanische Beanspruchung gesehen hat. Diese Auffassung ist im Laufe der Jahre durch *Brück*, *Kromayer*, *Heidenhain*, *Gurwitsch*, *Rohde* u. a. ausgebaut worden und hat schließlich durch *Patzelt* eine zusammenfassende Darstellung erhalten, in der die Epithelfasern als Trajektoresystem bezeichnet werden, das, innerhalb und zwischen den Zellen gebildet, den Zusammenhang der Zellen mechanischer Beanspruchung gegenüber zu sichern hat.

Diese Auffassung, die vollkommen im *Ebnerschen* Sinne die Epithelfasern in das System der allen Geweben eigenen Fasersysteme einreihet, hat eine beweiskräftige Unterstützung durch eine Beobachtung von *Schmitt* gefunden: Bei der Weichschildkröte *Emyda granosa* bilden die im Epithel auftretenden Fasern die direkte Fortsetzung der im Stroma vorhandenen Faserzüge, mit denen sie verknüpft sind, „der Zug ist der trophische Reiz für die Bildung der Epithelfasern“. Im gleichen Sinn spricht die Beobachtung von *Plenk*, daß bei Muscheln Muskelfibrillen durch Knoten mit Epithelfibrillen verbunden sind. Durchaus im Sinne der mechanischen Auffassung liegt auch der von *Meurmann* erhobene Befund, daß in der Sohlenhaut, in der stärkste mechanische Beanspruchung stärkste Verhornung und stärkste Ausbildung der Epithelfasern bewirkt, Epithelfasern nicht nur unmittelbar benachbarte Zellen miteinander verbinden, sondern einzelne Fasern sich durch das ganze Epithel hindurch erstrecken.

Wir können heute als allgemein anerkannte Auffassung der Epithelfasern annehmen, daß sie ein innerhalb des Epithels ausgebildetes Trajektoresystem darstellen, durch das die Druck- und Zuglinien der mechanischen Beanspruchung gleichsam körperlich dargestellt und verstärkt werden. Nur Zellen, die durch gemeinsamen Ursprung und vor allem andauernde, gemeinsame, funktionelle Beanspruchung verbunden sind, werden sekundär durch Epithelfasern miteinander verknüpft. Charakteristisch für die Epithelfasern ist, daß sie nicht nur zwischen den Zellen, sondern durch die Zellen hindurch verlaufen: eine Epithelfaser, die sich durch mehrere Zellen erstreckt, gehört sozusagen mehreren Zellen gemeinsam an. Zwischen Zellen verschiedenen Charakters sind solche gemeinsame Organellen nicht möglich. Die Verbindung zwischen Basalis und Corium wird mittels Wurzelfüßchen und Spiralfasern durch Verzahnung und Verfilzung gesichert — durchgehende, gemeinsame Strukturen, wie sie früher vielfach irrtümlich angenommen wurden, sind in Wirklichkeit nicht vorhanden. Nur gleichartige und in gleicher Weise beanspruchte Zellen können im menschlichen Gewebe durch gemeinsame Fasern verbunden sein. Wenn ein Teil des Epithels gegen den anderen feindlich, d. h. infiltrativ, invasiv oder verdrängend vorwächst, dann können unmöglich der verdrängende und der verdrängte Teil durch Epithelfasern verknüpft sein, schon deshalb nicht, weil eine solche Verknüpfung im allgemeinen nur zwischen gleichwertigen, aber nicht zwischen biologisch verschiedenen Zellen auftreten kann und zweitens, weil eine solche Verknüpfung sich erst entwickelt, wenn eine gemeinsame, funktionelle Beanspruchung längere Zeit hindurch besteht, ohne daß Zusammenhang und Aufbau geändert werden, was wiederum nicht der Fall sein kann, wenn die Grenze zwischen den beiden in Frage stehenden Epithelien durch das Vordrängen des einen und das Verdrängtwerden des anderen dauernd verschoben wird. Wenn wir also bei der genauen Untersuchung der in Frage stehenden Schnitte finden, daß der carcinomatöse Teil mit dem nicht carcinomatösen durch die Epithelfasern so verbunden ist, wie die einzelnen Teile des normalen Epithels untereinander, dann kann man verdrängendes Wachstum des Carcinoms

„aus sich heraus“ ausschließen und muß das assimilatorische Wachstum als erwiesen gelten lassen¹.

Daß Plattenepithelcarcinome Epithelfasern bilden können, haben schon ältere Beobachter wie *Anitschkow*, *Mac Connel*, *Migliorini*, *Hauser* u. a. nachgewiesen. Auffallenderweise finden sich Epithelfasern auch entwickelt, wo Carcinome von höherer Gewebsreife in der Tiefe wachsen; namentlich um Hornperlen herum sieht man häufig Stachelzellen mit gut entwickelten Epithelfasern. Diese Ausbildung einer funktionellen Struktur, die normalerweise nur als Reaktion auf mechanische Beanspruchung auftritt, an einer Stelle des Carcinoms, wo der funktionelle, mechanische Reiz der Beanspruchung sicherlich nicht vorhanden ist, gehört zu derselben Gruppe der Erscheinungen wie die zentrale Verhornung von Carcinombalken in der Tiefe. Verhornung tritt ja physiologischerweise nur als Anpassung des Epithels an protektive Funktionen auf, sei es nun als phylogenetisch erworbene Ausdifferenzierung in der Embryogenese wie bei der Haut, oder als Abwehrreaktion auf einen pathologischen Reiz wie beim Prolaps. Finden wir Verhornung in carcinomatös entartetem Epithel ohne funktionellen Reiz, so handelt es sich um das Erwachen einer in der Zelle festgelegten Differenzierungstendenz, an der das carcinomatös entartete Gewebe festhält, auch wenn die Struktur mangels eines physiologischen Reizes sinnlos ist. Eine ähnliche funktionelle Struktur ohne funktionellen Reiz hat *Robert Meyer* im Fasersystem des intraperitonealen Knorpels durch das Polarisationsmikroskop nachgewiesen.

Im normalen Portioepithel finden sich Epithelfasern nur angedeutet, wenn das Epithel aus wenigen Zellagen besteht; wenn aber das Epithel dicker wird und namentlich dann, wenn es parakeratotisch oder hyperkeratotisch verändert ist, dann treten Epithelfasern in den unteren Schichten in charakteristischer Weise auf. Im Carcinom des Portioepithels finden sich Epithelfasern nur, wenn es höhere Gewebsreife erreicht; sie sind aber auch dann im Bereiche des Carcinoms nur sehr selten deutlich ausgebildet. In solchen Fällen ist aber die Grenze zwischen carcinomatösem und normalem Anteil nicht so scharf und unvermittelt wie bei Carcinomen von niedriger und mittlerer Gewebsreife. Für unsere Frage kommen aber nur histologische Bilder in Betracht, die den folgenden drei Bedingungen entsprechen: die Epithelfasern müssen im normalen Epithel gut ausgebildet sein, sie müssen ebenso im angrenzenden Carcinom gut ausgebildet sein und der Übergang muß scharf und unvermittelt erfolgen. Diese dritte Bedingung findet sich beim Portiocarcinom selten mit den beiden ersten vereint. Scharfe Abgrenzung findet sich nur bei Carcinomen niederer oder mittlerer Gewebsreife, bei denen die Epithelfasern meist nicht gut entwickelt sind; bei Carcinomen hoher Gewebsreife mit gut entwickelten Epithelfasern ist wiederum der Übergang meist ein allmählicher. Aus diesem Grunde ist das Portiocarcinom für unseren Nachweis nicht gut geeignet.

Hingegen bieten manche carcinomatöse Beläge der Portio die willkommene Gelegenheit, eine Frage zu klären, die von Histologen im Laufe der Zeit widersprechend beantwortet worden ist, nämlich die Frage des Verhaltens der Epithelfasern während der Mitose. In den Arbeiten von *Kromayer*, *Heidenhain* und *Gurwitsch*, die dieses Verhalten untersucht haben, ist als Material zumeist normales

¹ Den umgekehrten Weg hat bei entgegengesetzten Verhältnissen *Lubarsch* eingeschlagen. Er hat bei den früher erwähnten Bildern von sekundär aneinanderstoßendem, normalem und carcinomatösem Epithel mittels Färbungen nach *van Gieson* feinste Bindegewebsfasern zwischen dem normalen und carcinomatösen Epithel nachgewiesen, die, entlang der Grenze zwischen den beiden Anteilen verlaufend, das carcinomatöse und das normale Epithel voneinander trennen; er konnte so den Beweis erbringen, daß der Zusammenhang nur ein scheinbarer, aber kein wirklicher ist.

Epithel oder das Epithel spitzer Kondylome verwendet worden. *Höpke*, der sich als letzter mit der Frage beschäftigt hat, konnte die Behauptung von *Schapiro*, daß die Brückenknötchen während der Mitose unsichtbar werden, widerlegen und zeigen, daß die Epithelfasern während der Mitose gegen den Rand zu verdrängt werden, wobei die Brückenknötchen erhalten bleiben; ähnliche Befunde hat *Patzelt* an normalem Epithel erhoben. Auch im carcinomatösen Epithel der Portio läßt sich leicht nachweisen, daß die Epithelfasern während der Mitose unter Erhaltung der Brückenknötchen an den Rand gedrängt werden. Dabei fällt es auf, daß mitotische Kerne vielfach von einem dichteren Netzwerk von Fasern umgeben sind als die Kerne von ruhenden Zellen (Abb. 2).

Auch Hautcarcinome sind wegen des allmählichen Überganges wenig brauchbar, wenn auch namentlich bei dem hyperkeratotischen, aus



Abb. 2. 300fache Vergrößerung. Mitosen aus einem beginnenden Plattenepithelcarcinom der Portio einer 41jährigen Frau; Vermehrung der konzentrisch angeordneten Epithelfasern.

Warzen entstehenden Carcinom die Epithelfasern oft ausgezeichnet zu sehen sind. Nach verschiedenen Versuchen habe ich optimale Verhältnisse bei den Carcinomen der Vulva gefunden, die scharfe Übergänge mit beiderseits gut sichtbaren und leicht darstellbaren Epithelfasern vereinigen. In dünnen Schnitten geeigneter Fälle von Vulvacarcinomen läßt sich leicht erkennen, daß zwischen Carcinom und normalem Epithel die Epithelfasern ein kontinuierliches Geflecht bilden; sie gehen vom normalen in den carcinomatösen Teil ohne

irgendwelche Störung des Verlaufs und ohne Verminderung der Zahl über. Das Epithelskelet, um einen vielfach gebrauchten Vergleich anzuwenden, setzt sich vom normalen in den carcinomatösen Teil oder umgekehrt fort, ohne an der Grenzlinie irgendeine Veränderung zu erfahren. Würde man Zellkerne und Protoplasma weglassen und nur die Epithelfasern darstellen, dann ließe sich aus diesem Bild die Grenzlinie zwischen Carcinom und normalem Gewebe kaum erkennen und nur schwer rekonstruieren. Es ist ausgeschlossen, daß bei ungestörtem Bestehen des intakten Epithelskelets der eine Teil der Zellen den anderen verdrängt oder zerstört; wenn bei unverändertem Bestand des Epithelfasergeflechts und ohne daß der durch das Fasersystem gesicherte Zusammenhang geändert wird, der eine Teil der Zellen vom anderen biologisch verschieden ist, dann bleibt nur die Erklärung, daß der eine Teil der Zellen fortlaufend aus dem anderen entsteht, d. h. daß sich im speziellen Fall das Carcinom durch Umwandlung der normalen Zellen in Carcinomzellen ausbreitet. Es läßt sich also aus dem



Abb. 3a. 70fache Vergrößerung. Carcinom der Vulva einer 57jährigen Frau, Übergangsstelle; die Grenze fällt genau in die Mitte des spitzigen Zapfens und stimmt ungefähr mit der Verbindungslinie des tiefsten Punktes der oben einspringenden Falte mit der Spitze des Zapfens überein; links normales Epithel, rechts Carcinom mit einer Mitose in der Mitte.

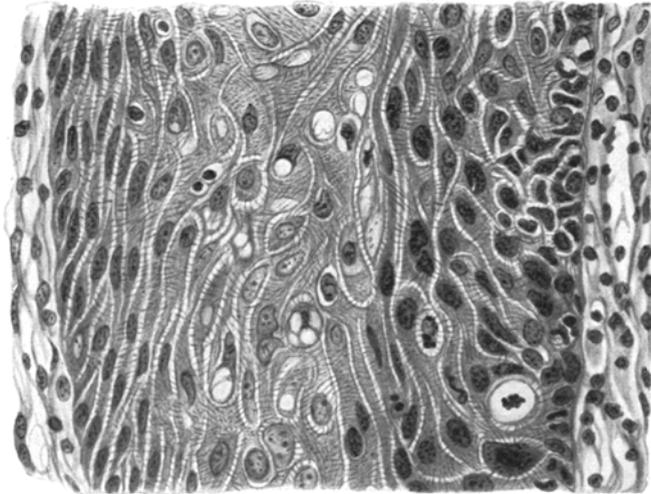


Abb. 3b. 600fache Vergrößerung. Starke Vergrößerung zu a. Die Mitte des Epithelzapfens mit der Grenzlinie zwischen Carcinom rechts und normalem Epithel links, rechts unten im Carcinom die große Mitose. Die Zeichnung wurde nach dem mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitt angefertigt und die Epithelfasern, soweit sie sichtbar waren, eingezeichnet. Sodann wurde der Schnitt zuerst mit dem *Pasinschen* Gemisch und dann ein zweites Mal nach *Schaffer* mit verdünntem *Heldschem* Hämatoxylin ungefärbt und die Epithelfasern jedesmal eingezeichnet. Es zeigt sich ein dichtes FaserNetz, das ohne Unterbrechung zwischen normalem und carcinomatösem Anteil verläuft.

veränderten Bestand des Epithelfasernetzes an der Grenze zwischen normalem und carcinomatösem Epithel das assimilatorische Wachstum an der Oberfläche mit Sicherheit erschließen¹ (Abb. 3a, 3b, 4).

Selbstverständlich kann die Umwandlung nur im Bereiche der Indifferenzzone, d. h. im Bereiche der Basalis und der ihr zunächst gelegenen Stachelzellen erfolgen. Die oberen Zellschichten werden fort-

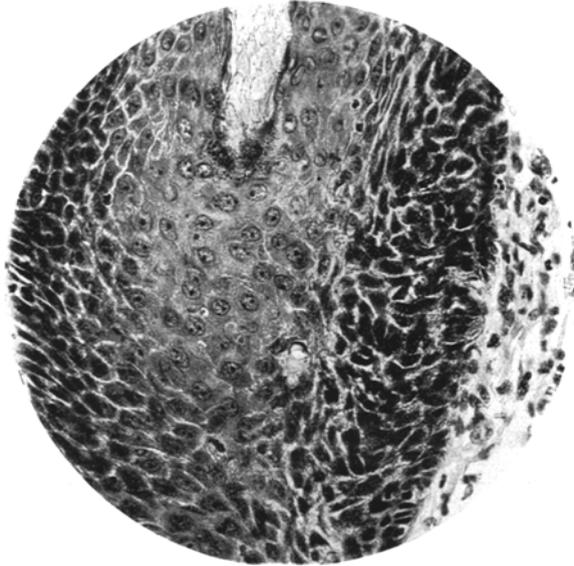


Abb. 4. 200fache Vergrößerung. Carcinom der Vulva einer 78jährigen Frau, Grenze zwischen rechts carcinomatösem und links normalem Epithel; ungestörter, ununterbrochener Verlauf der Epithelfasern zwischen carcinomatösem und normalem Anteil.

laufend von der Basalis nachgeschoben, und zwar von carcinomatöser Basalis carcinomatöse, von normaler Basalis normale Zellen. In jenem

¹ Theoretisch käme noch eine Möglichkeit in Betracht, das histologische Bild des innigen Zusammenhanges zwischen dem carcinomatösen und dem normalen Anteil des Epithels im Grenzgebiet zu erklären. Man könnte annehmen, daß, wenn einmal der Geschwulstkeim unter Bildung einer derart engen Verbindung hergestellt ist — womit zugegeben wäre, daß zumindest bei der Bildung des Geschwulstkeimes normale Zellen in carcinomatöse umgewandelt werden —, das carcinomatöse Oberflächenepithel sich aus seinen mittleren Partien heraus vermehrt und die dauernde, gleich bleibende Grenze gegen das normale Epithel durch sein Wachstum vor sich herschiebt. Diese Annahme könnte die histologischen Bilder erklären, soweit sie das Epithel betreffen, sie läßt sich aber mit dem Verhalten, das das Stroma zeigt, nicht in Einklang bringen. Für das Verhältnis des Epithels zum Stroma gibt es, wenn man diese Hypothese annimmt, zwei Möglichkeiten: entweder, das Epithel wächst allein und gleitet unter Verschieben seiner Grenze über das Stroma hinweg, was wegen der Verzahnung durch die Papillen und der Fixierung der Basalis durch die Wurzelfüßchen ausgeschlossen ist; oder das Bindegewebe, das

Bereich, in dem die Umwandlung der Basalis in carcinomatöse Zellen erst kurze Zeit zurückliegt, kann die nach oben geschobene Schicht carcinomatöser Zellen noch nicht die Oberfläche erreicht haben; je länger die Umwandlung zurückliegt, desto mehr carcinomatöse Zellen sind nach oben nachgeschoben worden, je kürzere Zeit sie zurückliegt, desto schmaler ist die nachgeschobene Carcinomschicht und desto breiter die noch

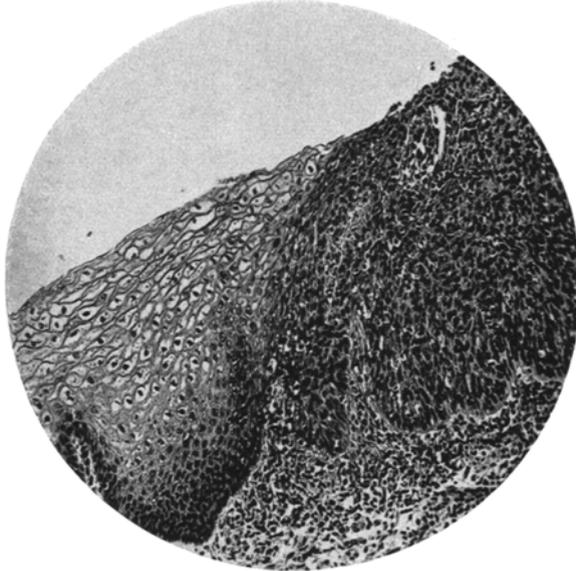


Abb. 5. 90fache Vergrößerung. Solides Carcinom der Portio einer 42jährigen Frau; lineare Abgrenzung und ungestörter Zusammenhang zwischen dem carcinomatösen Anteil rechts und dem normalen Anteil links von der Grenzlinie; das Carcinom in den basalen Schichten weiter fortgeschritten.

darüber liegende Schicht normaler Zellen. Aus diesem Umstande erklärt es sich, daß die Abgrenzung zwischen normalem und carcinomatösem

unter dem Carcinom gelegen ist, vermehrt sich parallel mit diesem, so daß der aus Epithel und dem dazugehörenden Bindegewebe bestehende Geschwulstkeim sich gleichsam fächerförmig entfaltet. Gegen diese Erklärung spricht der histologische Befund, der keinerlei Anhaltspunkt für eine derartige Ausbreitung, Wucherung oder Entfaltung des Bindegewebes gibt. Elasticafärbungen, die ich an allen beginnenden Carcinomen und ebenso an den oberflächlichen Randbelägen durchgeführt habe, zeigen, daß die Elastica an der Übergangsstelle keinerlei Veränderung oder Störung aufweist, sondern im Bindegewebe weiter verläuft, gleichgültig ob das Epithel an der Oberfläche normal oder carcinomatös ist. Auch wäre die Vorstellung vom wachsenden Bindegewebe unvereinbar mit dem Erhaltenbleiben des Oberflächenreliefs, wie man es in solchen Fällen immer sieht. Bilder, in denen sich der carcinomatöse Belag ohne Veränderung der Oberfläche und der Form um den Fornix herum und über ihn hinaus erstreckt, wären durch diese Art der Ausbreitung nicht zu erklären. Es muß also dieser Erklärungsversuch als mit den histologischen Befunden nicht in Einklang stehend abgelehnt werden.

Epithel fast immer schräg verläuft, indem das Carcinom in den tiefen Schichten weiter vorspringt (Abb. 5). Die Höhe der über der carcinomatösen Basalis reproduzierten carcinomatösen Epithelschicht ist proportionell der Zeit, die seit der carcinomatösen Umwandlung zurückliegt.

Schrifttum.

- Anitschkow*: Frankf. Z. Path. **6** (1911). — *Berger*: Z. Krebsforsch. **27** (1925). — *Bisceglie*: Z. Krebsforsch. **23** (1926). — *Borrmann*: Wachstum und Verbreitungswege des Magencarcinoms. Jena 1901. — Z. Krebsforsch. **11** (1904). — *Borst*: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. — *Brück*: Z. Zool. **110** (1914). — *Carrel*: J. amer. med. Assoc. **84** (1925). — C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 92, 96. — *Deprise*: Z. Krebsforsch. **30** (1930). — *Fischer, Alb.*: Klin. Wschr. **6** (1927). — Gewebszüchtung. München 1927. — *Fischer-Wasels*: Klin. Wschr. **6** (1927). — Allgemeine Geschwulstlehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/2. 1927. — Vererbung und Krebsforschung. Leipzig 1931. — *Franqué*: Handbuch der Gynäkologie von Veit-Stoeckel, Bd. 6, 1. Hälfte. — *Goldzieher* u. *Rosenthal*: Z. Krebsforsch. **13** (1913). — *Gurwitsch*: Vorlesungen über allgemeine Histologie. Jena 1913. — *Hauser*: Zbl. Path. **9** (1901). — Virchows Arch. **31**, 138, 141 (1894). — Beitr. path. Anat. **22** (1897). — *Höpke*: Erg. Anat. **25** (1924). — *Laser*: Klin. Wschr. **6** (1927). — *Lohmer*: Beitr. path. Anat. **28**. — *Lubarsch*: Allgemeine Pathologie, Bd. 2. 1895. — *MacConnel*: Ref. Zbl. Path. **21**, 695 (1910). — *Meurmann*: Anat. H. **45** (1912). — *Migliorini*: Ann. de Dermat. **5** (1904). — *Möller*: Z. Krebsforsch. **19** (1923). — *Murphy* and *Landsteiner*: J. of exper. Biol. **41** (1925). — *Patzelt*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, H. 1 (1925); **5** (1926); **17**, H. 1/2 (1929). — Fortsch. Mikrochem. **1927**. — *Petersen*: Bruns' Beitr. **32**. — Chir.-Kongr. **1901**. — *Plenk*: Z. Zool. **1925**. — *Ribbert*: Virchows Arch. **128**. — Zbl. Path. **5**. — *Rohde*: Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik, 1914, H. 20. — *Rous*: J. amer. med. Assoc. **54** (1910). — J. of exper. Med. **12** (1910); **17** (1913). — *Schapiro*: Quart. J. microsc. Sci. **68** (1924). — *Schmidt*: Arch. Zellforsch. **16** (1921).
-

(Aus dem Anatomischen Institut Bonn.)

Mikroskopische Beobachtungen am Nervenapparat des Magens beim *Ulcus chronicum*¹.

Von

Philipp Stöhr.

Mit 22 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. März 1934.)

Material, Methode, Literaturbesprechung.

Vorliegende Arbeit mag als eine Ergänzung früherer Untersuchungen gelten. Das Material — 40 menschliche, wegen *Ulcus chronicum* resezierte Mägen — wurde mir neuerdings freundlicher Weise aus dem hiesigen Marienhospital von Herrn Prof. *Els* überlassen, wofür ihm hier noch besonders gedankt sei.

Zur Darstellung der nervösen Elemente wurde Formolfixierung und die *Bielschowsky*-Modifikation von *Gros* verwendet. Die Zeichnungen stammen in der Hauptsache von Herrn Universitäts-Zeichner *W. Freytag* in Würzburg; einige Abbildungen hat mein Schüler *K. A. Reiser* hergestellt.

Nachfolgende Schilderung beruht auf einer genauen mikroskopischen Durchmusterung von insgesamt 60 resezierten Mägen mit mehreren tausend Schnitten für den einzelnen Magen.

In meiner vorigen Arbeit habe ich die über dieses Thema von *Perman*, *Askanazy*, *Nicolaysen*, *Mogilnitzky*, *Okkels* und *Orator* verfaßten Arbeiten einer eingehenden Kritik unterzogen. Daher werde ich hier auf die angeführten Autoren nur gelegentlich zurückkommen und zunächst die mir inzwischen bekanntgewordenen Veröffentlichungen von *d'Amato* und *Marci*, *Holsti*, *Katsurashima*, *Boon von Ochsée* und *Duschl* kurz besprechen. *D'Amato* und *Marci* haben in 4 Fällen von chronischer Gastritis am *Meissnerschen* und *Auerbachschen* Plexus Merkmale einer chronischen und interstitiellen Entzündung beobachtet; da keine spezifischen Färbemethoden zur Verwendung kamen, so ist die Arbeit für unser Problem ohne besonderen Belang. In 50 Fällen von Gastritis fand *Holsti* mancherlei Veränderungen an Ganglienzellen und *Schwannschen* Elementen des *Meissnerschen* und *Auerbachschen* Plexus. Leider sind die beigegebenen, vielfach undeutlichen photographischen Abbildungen wenig geeignet, den Angaben *Holstis* die nötige morphologische Unterlage zu leihen; auch die benützte Kresylviolett-Toluidinblaumethode, *van Gieson*- oder Eosin-Hämatoxylinmethode sprechen, nach den Bildern zu schließen, nicht für eine glückliche Technik. Daher ist es dem Fernerstehenden sehr

¹ Mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft.

erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht, die Beobachtungen *Holstis* kritisch zu beleuchten. Trotzdem sei auf eine zweite Arbeit *Holstis* hingewiesen, der hier in 14 Fällen einer ein Ulcus vortäuschenden Gastrodyspepsie jedesmal Verdickungen am Epineurium, Granulocytinfiltrationen und Vermehrung der *Schwannschen* Kerne im *Auerbachschen* Plexus, sowie eine Vermehrung des Nervengewebes in der Nähe einer thrombosierten Arterie feststellen konnte.

Bei *Katsurashima* trifft man eine Fülle bemerkenswerter Beobachtungen, wie degenerative und regenerative Erscheinungen an den Nervenfasern, Vorkommen von neuromartigen Bildungen, Nervenfaserverhyperplasie zwischen den Muskelschichten in Ulcusnähe, strahlenweises Einwachsen von Nervenfasern in die Granulations- und Narbenzone des Ulcus; auch hyperplastische Veränderungen im *Auerbachschen* Plexus, sowie Rundzelleninfiltrationen am Nervengewebe des Geschwürgrundes finden beim gleichen Autor Erwähnung. Bedauerlicherweise ersieht man aus den beigegebenen photographischen Abbildungen so gut wie nichts. *Boon von Ochsée* hat die Pylorusgegend in 8 Fällen untersucht, bei denen Ulcusbeschwerden und Pylorospasmus festgestellt waren, das Ulcus selbst jedoch nicht in der Pylorusregion gesessen hatte. Die vorgefundenen neuritischen Merkmale an den Nerven, sowie einige degenerative Anzeichen an Blutgefäßen und Ganglienzellen bringt der Autor mit dem Pylorospasmus in ursächlichen Zusammenhang.

Schließlich weist *Duschl* in einem mehr kritisch gehaltenen Beitrag zur Ulcusgenese an Nervenfasern und Ganglienzellen der Magenwand auf einige pathologische Erscheinungen hin, bei deren Feststellung er leider auf die nötige mikroskopische Technik verzichtet hat. *Duschl* spricht in einer etwas eigentümlichen Ausdrucksweise davon, daß an der kleinen Krümmung im Vergleich zu anderen Magenregionen die „Nervenquerschnitte zahlenmäßig erhöht“ seien. Das ist in dieser Fassung nicht ganz richtig. Vielmehr zeigt der gesamte *Auerbachsche* Plexus in der Richtung von der Kardia zum Pylorus eine allmähliche Verstärkung seiner Maschen, mithin eine allmähliche Zunahme an Ganglienzellen und Nervenfasern, wobei überdies an bestimmten Stellen des Magens, darunter auch an der kleinen Krümmung eine besondere Vermehrung der nervösen Elemente zur Beobachtung gelangt. *Duschl* erwähnt bei sämtlichen Ulcuskranken eine eigentümliche Beschaffenheit der Capillaren sowohl in der Magenschleimhaut wie in der gesamten Körperoberfläche. Hierauf komme ich später noch zurück.

Ich gedenke im folgenden eine Schilderung der bereits bei schwacher Vergrößerung sichtbaren Veränderungen am *Auerbachschen* Plexus zu geben. Zum Zwecke einer vergleichenden Kontrolle seien vorher 2 Abbildungen eingeschaltet, die über die normale Beschaffenheit des *Auerbachschen* Plexus eine ergänzende Auskunft liefern sollen. Beiden Abbildungen liegen Flachschnitte aus dem Magen vom Neugeborenen

zugrunde. Abb. 1 zeigt den etagenförmigen Aufbau des Plexus myentericus aus mehreren, übereinandergeschichteten, ganglienhaltigen Nervengeflechten. Auf die klare Zeichnung des sich vom Untergrund scharf abhebenden, nervösen Maschenwerkes möchte ich besonders aufmerksam machen. Die Dicke der Nervenfaserrzüge steht zur Größe der zugehörigen

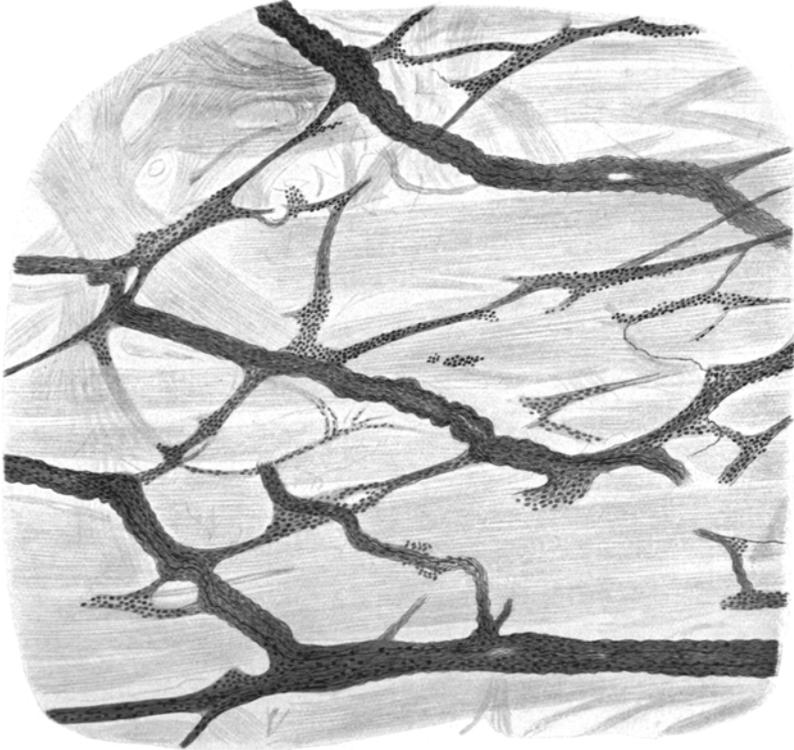


Abb. 1. *Auerbachscher* Plexus von der Mitte der Hinterwand des menschlichen Magens. Neugeborenen. *Bielschowsky*-Methode. 100mal vergr. auf $\frac{3}{4}$ verkleinert.

Ganglien in den übrigen Regionen des Magens nicht im gleichen Verhältnis, wie es in der vorliegenden Abbildung wiedergegeben wurde. Das hat wohl darin seine Ursache, daß wir in den breiten Nervenstämmen der Abb. 1 mit größter Wahrscheinlichkeit Vagusfasern in der Hauptsache vor uns haben; sie haben sich aus dem auf der Rückseite des Magens befindlichen Vagusgeflecht losgelöst und dringen gerade in die Magenwand ein. Daher rührt wohl ihre beträchtliche Stärke.

Im übrigen kommt es, wie aus Abb. 2 hervorgeht, meist nicht zu einer Aufspaltung dieser Faserzüge innerhalb der *Auerbachschen* Ganglien. Vielmehr ziehen die starken Nervenfasern, was man gerade an

Präparaten vom Neugeborenen ohne Schwierigkeit immer wieder beobachten kann, gewöhnlich durch die Ganglien des *Auerbachs*chen Plexus vereinzelt oder in Masse hindurch oder auch an den Ganglien eng vorbei. *Harting* konnte im hiesigen Institut am Oesophagus vom Kaninchen den sicheren Nachweis für die Zugehörigkeit dieser Fasern zum Vagussystem

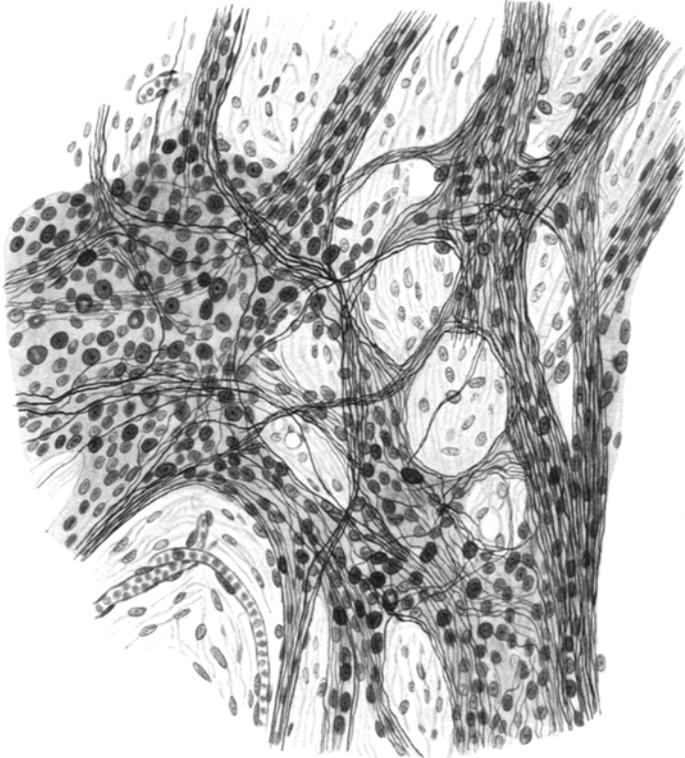


Abb. 2. *Auerbachs*cher Plexus aus der Vorderwand des menschlichen Magens. Neugeborenen. *Bielschowsky*-Methode. 350mal vergr. auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

mit Hilfe der Durchschneidungsmethode erbringen. Offenbar handelt es sich hinsichtlich der konstruktiven Einrichtung des intramuralen Nervensystems am menschlichen Magen um ähnliche morphologische Verhältnisse. Auf weitere Einzelheiten will ich hier nicht eingehen, da es zur Deutung der in der Darmwand befindlichen Nervelemente neben der embryologischen noch mancherlei experimenteller Arbeit bedarf.

a) *Veränderungen am Auerbachs*chen und *Meissners*chen Plexus.

Es steht zu erwarten, daß ein Defekt in der Magenwand das intramurale Nervensystem mehr oder weniger in Mitleidenschaft ziehen und

infolge seiner syncytialen Konstruktion dort sehr verwickelte Reaktionen auslösen muß. Ich habe daher das Ulcus gleichsam als Naturexperiment benützt, um mir in die Reaktionsweise des vegetativen Nervensystems Einblick zu verschaffen und um aus dem pathologischen Geschehen heraus womöglich über normale Einrichtungen und Funktionen der Magenerven ein wenig Klarheit zu gewinnen. Das Magenulcus hat stets eine Fülle pathologischer Veränderungen in seiner Begleitung. Das mikroskopische Studium fördert fast bei jedem Magen eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Erscheinungen am Nervensystem zutage. Durch den fortwährenden Wechsel der anatomisch feststellbaren Veränderungen am Nervenapparat erfährt unsere morphologische Kenntnis mancherlei Bereicherung, während unser biologisches Verständnis durch die morphologische Beobachtung des Regellosen als Regel vor immer neue Schwierigkeiten gestellt wird.

Man kann im Ulcusgrund, durch alle Schichten hindurch, fast bis in die nekrotische Zone hinein Maschen und Ganglien des *Auerbachs*chen oder *Meissners*chen Plexus in bester, normaler Beschaffenheit antreffen. Andererseits kommen in Ulcusnähe bereits bei Anwendung schwacher Vergrößerung beträchtliche Veränderungen am *Auerbachs*chen Geflecht zu Gesicht. In Abb. 3 macht sich eine bedeutsame Verstärkung im Kaliber der Nervenfasernzüge innerhalb eines stark entzündlich veränderten Gewebes bemerkbar. Die Massenzunahme des *Auerbachs*chen Plexus läßt sich auf eine Zunahme der Achsenzylinder und *Schwanns*chen Zellen zurückführen. Demgemäß muß sich in manchen Fällen von Ulcus ein lebhafter Regenerationsprozeß am Nervensystem abspielen, wobei jener Vorgang in der Hauptsache auf die Ulcusnähe begrenzt bleibt. Eine Vermehrung der Ganglienzellen war nicht zu erkennen.

Ich hatte früher eine Vermehrung der Nervenfasern zwar an den in das Ulcusgebiet einstrahlenden Muskelementen, aber nicht am *Auerbachs*chen Plexus bemerkt; das hatte seine Ursache wohl an dem verhältnismäßig geringen Untersuchungsmaterial, das mir damals zur Verfügung stand. Ich vermag jetzt die Angabe *Orators*, wonach der *Auerbachs*che Plexus im Ulcusmagen eine Vermehrung seiner Elemente zeige, für bestimmte Fälle zu bestätigen. Auch *Katsurashima* hat dergleichen beobachtet. Es kommt zweifellos gelegentlich am *Auerbachs*chen Plexus zu einer eigentümlichen Art von Hypertrophie, die sich wahrscheinlich nur in einer Vermehrung der Achsenzylinder und des *Schwanns*chen Leitgewebes auswirkt, da sich eine gleichzeitige Zunahme der Ganglienzellen nicht feststellen ließ und Mitosen an ihnen nicht zu beobachten waren.

Mitunter verändert der *Auerbachs*che Plexus das Aussehen seiner Maschen auf eine etwas andere Art. Der normalerweise glatte Kontur seiner Faserzüge und Ganglienknotten wird verwischt, vielfach zu größeren Ausbuchtungen verbreitert; als eine zusammenhängende, fleckige, die

ursprüngliche Geflechtform nur noch in grober Entstellung widerspiegelnde Masse breitet sich der *Auerbachsche* Plexus in günstigen Flachschnitten aus. Man findet ihn in solcher Beschaffenheit sowohl in der narbigen



Abb. 3. *Auerbachscher* Plexus in Ulcusnähe. Pylorusregion. ↑ Schwannsche Zellen und Achsenzylinder vermehrt. *Bielschowsky*-Methode. Übersicht auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

Umgebung des Geschwürs wie in scheinbar gesundem Gewebe in Ulcusnähe zwischen normale Muskulatur hineingeschoben. Am Zustandekommen eines solchen mikroskopischen Krankheitsbildes ist ebenfalls

eine gewisse Vermehrung der Achsenzylinder und *Schwannschen* Zellen, wenn auch in geringerem Grade als in Abb. 3, beteiligt. In den Vordergrund tritt jedoch eine enorme Infiltration von Rundzellen, die sich in ungeheurer Masse teils zwischen die nervösen Elemente hineingezwängt haben, teils den Zügen des Maschengeflechtes haufenweise anlagern. Eine derartige Rundzelleninfiltration am *Auerbachschen* Plexus kann man auch experimentell erzeugen, was *Harting* kürzlich im hiesigen

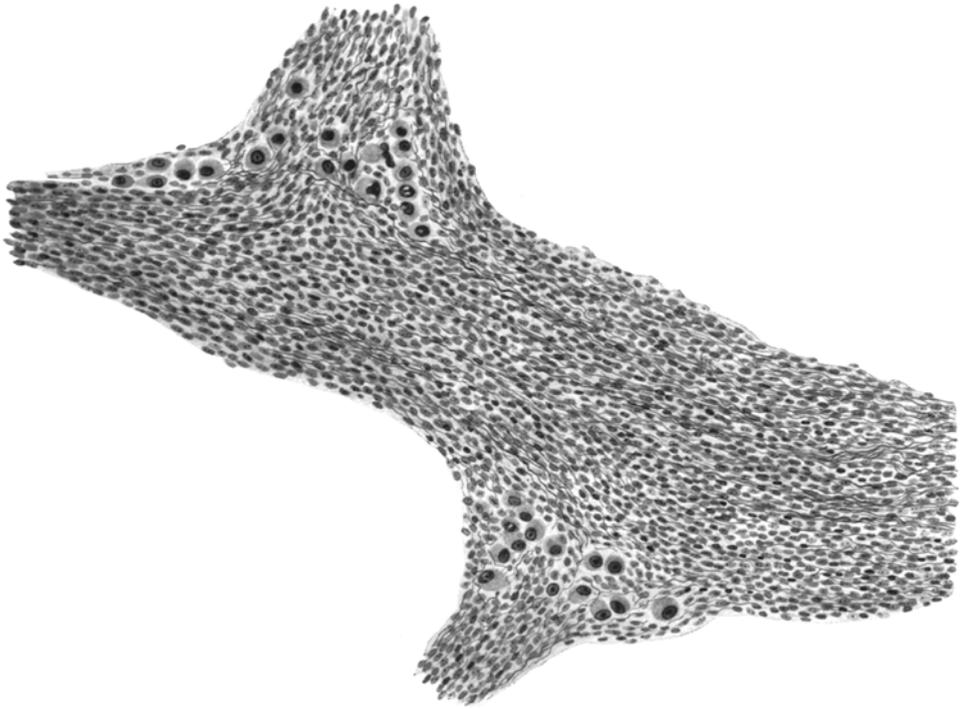


Abb. 4. *Auerbachscher* Plexus mit Vermehrung der *Schwannschen* Zellen und Achsenzylinder. Hintere Magenwand; 4 cm vom Ulcus entfernt. *Bielschowsky*-Methode. 180mal vergr. auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

Institut am Oesophagus des Kaninchens nach Vagusdurchschneidung gelungen ist.

Eine Vermehrung der *Schwannschen* Zellen läßt sich auch in weiterer Entfernung vom Ulcus bemerken. Abb. 4 zeigt bei Anwendung stärkerer Vergrößerung eine sehr bedeutende Zunahme *Schwannscher* Zellen und der Achsenzylinder am *Auerbachschen* Plexus, der sich in 4 cm Entfernung von einem 1 cm breiten Ulcus zwischen völlig normaler Muskulatur an der rückseitigen Magenwand befunden hatte. Nach den mikroskopischen Präparaten, die mir bis jetzt vorgelegen haben, scheint eine

Vermehrung der *Schwannschen* Zellen ohne eine gleichzeitige Vermehrung der zugehörigen Achsenzylinder in der Magenwand nicht vorzukommen.

Die nervösen Bestandteile des *Auerbachschen* Plexus, Ganglienzellen, Achsenzylinder sowie die *Schwannschen* Kerne zeigen beim Ulcusmagen vielfach ein normales Aussehen.

Manchmal hebt sich eine zarte, endothelartige Bindegewebshülle von den nervösen Fasersträngen mehr oder weniger deutlich ab, so daß der Gedanke an eine ödematöse

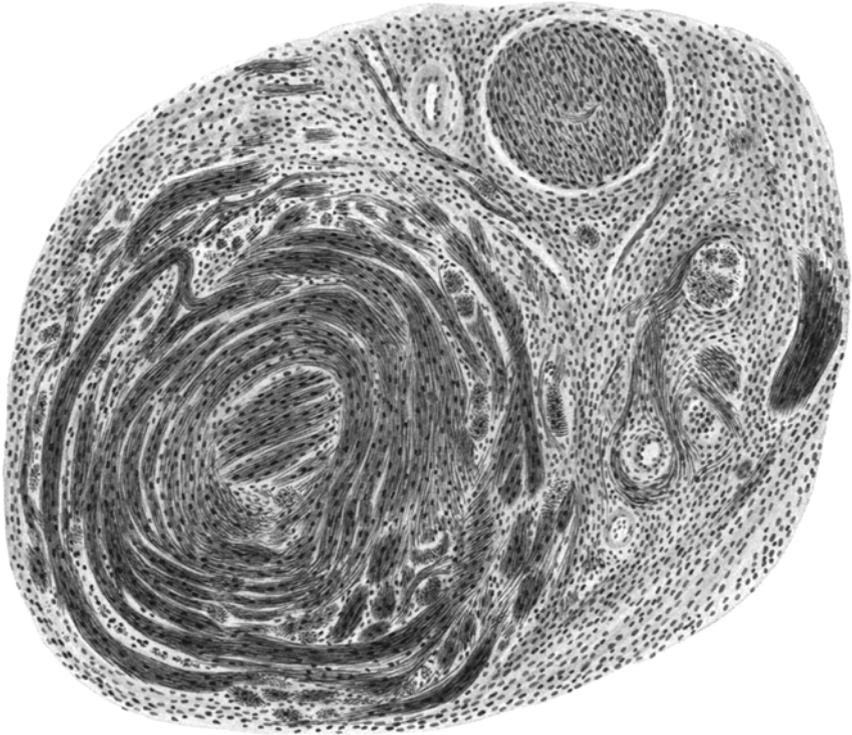


Abb. 5. Neuromartige, vom *Auerbachschen* Plexus ausgehende Bildung. Grund eines alten Ulcus. *Bielschowsky*-Methode. 130mal vergrt. auf $\frac{1}{5}$ verkleinert.

Schwellung der Nervenscheide nahelegt. Vielleicht ist diese Diagnose auch richtig; nur vermag ich sie nicht mit Sicherheit zu stellen, da ich die gleiche Beobachtung an Carotisnerven bei einem gesunden Hingerichteten machen konnte, wobei von einer krankhaften Veränderung an den dortigen Achsenzylindern weiter nichts zu bemerken war. Möglicherweise trägt auch irgendein unbekannter Faktor bei der Fixierung die Schuld an der Loslösung der feinen Hülle von den Nervenbündeln.

Proliferative Vorgänge an dem vom Geschwürsgrund in Mitleidenschaft gezogenen Nervensystem finden als neuromartige Bildungen schon bei *Stoerk*, *Askanazy*, *Okkels* und *Holsti* Erwähnung. *Katsurashima* bringt sogar eine genaue Unterteilung dieser Geschwulstbildungen in isoliertes, diffuses, periarterielles und zentrales Neurom. Unter letzterem

versteht er Neubildungsvorgänge der zentralen Fasern eines subserösen Nervenbündels, während die am Rande des gleichen Bündels verlaufenden Achsenzylinder hieran nicht beteiligt sein sollen. Aus seinen beigegebenen, unzureichenden Abbildungen wird man freilich über diesen Vorgang nicht recht klug. Ich habe an meinem Magenmaterial ebenfalls verschiedentlich Hyperplasien der Achsenzylinder in beträchtlichem Umfang und mannigfacher Gestaltung wahrgenommen. Hierüber sei im folgenden einiges berichtet.

Auf dem Grunde eines alten, callösen Ulcus sah ich vom *Auerbach*-schen Plexus ausgehend mächtige Nervenstränge, die in das narbige Gewebe hineingewuchert waren. Sie verliefen an circumscripiter Stelle in starken Windungen mannigfach verschlungen durcheinander, zeigten gelegentlich eine verdickte, einem Perineurium ähnliche, bindegewebige Umhüllung und hier und dort auch eine Menge kleiner Rundzellen in ihrer Begleitung. Von den stärkeren Nervenbündeln zweigten sich des öfteren solche schmäleren Kalibers ab, um eine eigentümliche Bildung erstehen zu lassen, wie ich sie z. B. in Abb. 5 dargestellt habe. Hier erscheint ein solches Nervenfaserbündel teils in Kreis-, teils in Spiraltouren vielfach um einen zentralen Nervenstamm gewickelt, so daß es im mikroskopischen Präparat immer wieder in

Längs-, Schräg- und Querschnitten getroffen wird. Die zweifellos neugebildeten Achsenzylinder verlaufen häufig parallel, häufig auch spiralig umeinandergedreht und sind in *Schwann*'sches Leitgewebe eingehüllt.

An stärkeren, im Narbengewebe einherziehenden Nervenbündeln kann man, vor allem bei intensiver Anwendung der Mikrometerschraube, das durch die eigentümlichen Spiraltouren der Achsenzylinder besonders gekennzeichnete Wachstumsphänomen sehr gut erkennen (Abb. 6). Auch an Querschnitten durch solche Nervenbündel läßt sich, wenn man die Mikrometerschraube ausgiebig verwendet, der spiralige Verlauf von Achsenzylindergruppen deutlich wahrnehmen (Abb. 8). An der



Abb. 6. Spiralig gewucherter Nervenstrang aus dem *Auerbach*'schen Plexus. Ulcusgrund. *Bielschowsky*-Methode. 700mal vergr. auf $\frac{1}{3}$ verkleinert.

peripheren Zone jener gewucherten Faserbündel scheint der die Achsenzylinder in die erwähnte Richtung zwängende formative Faktor seinen Einfluß auf ihre Wachstumsrichtung größtenteils verloren zu haben. Denn hier wickeln sich einzelne Nervenfasern oft in rein queren Kreistouren senkrecht zur Längsachse der großen Faserbündel um diese herum, wie ein Garbenbund, der die Ähren zusammenheftet. Oder die Achsenzylinder verlassen das Nervenbündel und ziehen scheinbar planlos, wirt durcheinandergewirbelt, in allen erdenklichen Richtungen durch das Narbengewebe. Meist sind die einzelnen Achsenzylinder äußerst fein, seltener von stärkerem Durchmesser und mit varikösen Anschwellungen versehen.

Oft trifft man die neuromartigen Bildungen auch in der unmittelbaren Umgebung verengter oder obliterierter Arterien. In Abb. 5 sind ebenfalls zwei kleine, in Verödung begriffene Gefäße eingezeichnet; ich habe sehr häufig auch wesentlich größere Gefäße mit fast völlig geschlossenem Lumen zwischen die gewucherten Nervenmassen eingezwängt gesehen. Doch scheint es mir unnötig von einem periarteriellen Neurom, wie man es bei *Okkels*, *Holsti* oder *Katsurashima* dargestellt findet, zu reden; hiermit ist im Grunde nichts erklärt, da Gefäßveränderung und Nervenwucherung allein aus dem mikroskopischen Präparat heraus in keinen kausalen Zusammenhang zu bringen sind. Die Anwendung stärkerer Vergrößerungen ergibt, daß kollagenes Bindegewebe in der Hauptsache nur als Hülle der groben Faserbündel Verwendung findet; sonst liefern *Schwannsche* Zellen und Achsenzylinder allein das Baumaterial für jene neuromartigen Bildungen.

In einem Fall fand ich einen scharf umgrenzten, knötchenähnlichen Tumor, der sich lediglich aus Achsenzylindern und *Schwannschen* Zellen zusammensetzte und dem Bindegewebe völlig fehlte. Er hatte sich zweifellos aus dem *Meissnerschen* Plexus heraus entwickelt und lag in der Submucosa am Pylorus, nahe einem Ulcus pepticum, das bei einem 32jährigen Mann $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Operation entstanden war. Im mikroskopischen Präparat ließ sich der Tumor mit seinen zuführenden hypertrophischen Nervenbündeln gerade noch mit dem unbewaffneten Auge erkennen. Soviel ich aus einigen Arbeiten der pathologisch-anatomischen Literatur erschen kann, hat ein solches Knötchen mit den seit *Verocay* mit dem Namen „Neurinom“ versehenen Neubildungen eine bedeutsame Ähnlichkeit. Es bleibt ein Verdienst *Kohns* und *Harrisons* die ektodermale Natur der *Schwannschen* Zellen in besonders klarer Weise gezeigt zu haben. Daher steht die Herkunft des beschriebenen Knötchens aus Abkömmlingen des Ektoderms wohl außer Zweifel. Der kleine Tumor gleicht in seinem Bau völlig den von *Kirch* und *Scherer* beschriebenen Neurinomknoten. Seine Genese klarzustellen ist sehr schwer. Zunächst handelt es sich sicher nicht um eine nur auf den Tumor beschränkte Wachstumssteigerung der nervösen Elemente, da der gesamte,

in der Nähe befindliche *Meissnersche* Plexus eine Vermehrung seiner Achsenzylinder erkennen ließ. Der Tumor nimmt also seinen Ausgang von einem bereits hypertrophischen *Meissnerschen* Plexus.

Ich habe niemals „auswachsende“ Nervenfasern mit ring- und keulenartigen Bildungen in einem solchen Knoten beobachtet. Grob mechanisch gedacht sieht es aus, als sei ein an 2 Stellen fixierter Strang *Schwannschen* Leitgewebes in der Mitte zwischen diesen beiden Stellen in ein stärkeres Längenwachstum geraten und an circumscripiter Stelle gezwungen worden, sich in eng aneinander- und übereinandergeschobene Schlingen zu legen. Der eigentümliche, zu einem Knoten verflochtene Verlauf bestimmt gerichteter *Schwannscher* Zellketten ruft einen solchen Vergleich unwillkürlich hervor. Die ungeheure Zahl der allerfeinsten Achsenzylinder, denen nur selten und vereinzelt solche stärkeren Kalibers beigemischt sind, ist in ihrem Verlaufe genau an die gewundenen Bahnen des *Schwannschen* Plasmodiums gebunden. Die Vorstellung, in den Achsenzylindern ein von der Ganglienzelle abhängiges Differenzierungsprodukt der *Schwannschen* Zellen zu sehen, liegt wesentlich näher als der Gedanke eines allmählichen Hineinbohrens auswachsender Nervenfasern in das *Schwannsche* Gewebe. Schon *Kirch* setzt gewisse Zweifel an die Angabe der Autoren, wonach die Mehrzahl der beschriebenen Neurinome frei von Achsenzylindern sein soll. Ich meinerseits habe im peripheren Nervensystem noch kaum Achsenzylinder in solch riesiger Zahl auf engstem Raum zusammengedrängt gefunden, als in den beiden von mir beobachteten Tumoren. Gute Imprägnierung und die Anwendung starker Vergrößerungen schaffen freilich erst die nötige Voraussetzung, um die ungeheure Menge der allerfeinsten Achsenzylinder mit der nötigen Klarheit vors Auge zu bringen.

Scherer hat kürzlich an der Hand eines Falles von Neurofibromatose und unbeschriebenem Riesenwuchs die Frage eines kausalen Zusammenhanges zwischen Nervensystem und einer in der Wand des Oesophagus und Magens beobachteten Muskelhypertrophie zu einer bemerkenswerten Diskussion gebracht. Der Autor sucht für die Hypertrophie, wobei er in seiner Kritik sehr vorsichtig zu Werke geht, einen Reizzustand des Vagus verantwortlich zu machen. In meinen Präparaten ließ sich ebenfalls eine beträchtliche Hypertrophie der unter dem Tumor befindlichen Magenmuskulatur erkennen, ohne daß in der Mucosa besondere entzündliche Erscheinungen zutage getreten wären. Doch ist mein Untersuchungsmaterial zur Problemstellung *Scherers* leider nicht zu verwenden, da der Magen schon zwei operative Eingriffe überstanden und überdies eine am absteigenden Duodenalschenkel befindliche Stenose zu überwinden hatte.

Hier und dort kommt es an den Nervenbündeln der Magengeflechte zu einer erheblichen Rundzelleninfiltration; wie aus Abb. 7 hervorgeht, wird der in das Narbengewebe vom *Auerbachschen* Plexus aus hineingewucherte, hyperplastische Nervenfasernzug von einer riesigen Menge kleiner Rundzellen eingehüllt. *Okkels*, *Holsti*, *Boon von Ochsée* bringen ähnliche Bilder; *Herbst* hat bei Pylorospasmus des Kindes die gleiche Erscheinung an intramuralen Magennerven gefunden. Die kleinzellige

Infiltration bildet beim Magenulcus kein konstantes Vorkommen an den nervösen Elementen; sie gelangt nicht nur im Narbengewebe, sondern auch in einer weiter vom Ulcus entfernten gesunden Umgebung am *Auerbachschen* Plexus gelegentlich zur Beobachtung.

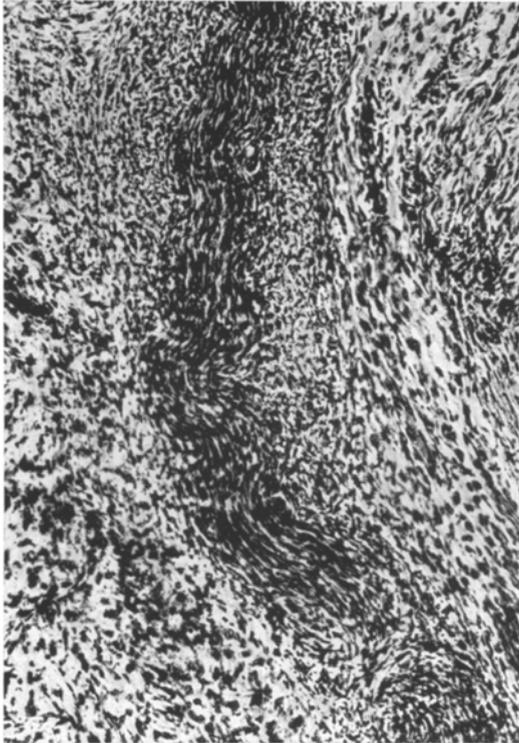


Abb. 7. Faserzug mit Vermehrung der Achsenzylinder und Rundzelleninfiltration. Grund eines in das Pankreas penetrierten Ulcus. *Bielschowsky*-Methode. Übersicht.

Andererseits können nervöse Faserzüge, die vom *Auerbachschen* Plexus aus in das Granulationsgewebe hineingedrungen sind, jede Spur einer Rundzellenanhäufung vermissen lassen. Die Anwendung der starken Vergrößerung läßt des weiteren eine große Zahl außerordentlich feiner Achsenzylinder hervortreten. Der Kontur der zartesten Fäserchen wird vielfach durch das Auftreten kleiner Knötchen unterbrochen, die wohl den bekannten Varicositäten der größeren Achsenzylinder als gleichbedeutend an die Seite gesetzt und als Artefakte betrachtet werden dürfen. Die Knötchen bilden vor allem bei den nervösen Elementen des Termi-

nalreticulums ein vorzügliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber bindegewebigen Strukturen.

Kimura und *Katsurashima* sprechen vom Vorkommen besonderer „Knötchenfasern“ bei regenerativen Prozessen am Nervengewebe. *Kimura* sieht in ihrer Existenz keinen reinen Wachstums- oder Neubildungsvorgang, sondern das vielfach wieder zum Untergang bestimmte Produkt einer durch Überreizung entstandenen atypischen Regeneration. Die Abbildungen *Kimuras* zeigen sehr schön das Auftreten regenerierter, mit vielen Varicositäten ausgestatteter Achsenzylinder. In jenen fibrillären Erweiterungen einen Ausdruck pathologischen Geschehens sehen zu wollen, scheint mir aber nicht ohne weiteres zugänglich, jedenfalls nur mit größter Zurückhaltung denkbar, da Varicositäten auch normalerweise überaus häufig zu Gesicht kommen.

Der in Abb. 8 dargestellte Querschnitt mag unsere anatomische Betrachtung über den Bau eines gewucherten Nervenbündels zu Ende führen. Das Bündel stammt aus unmittelbarer Nähe eines Ulcus pepticum, das 17 Jahre nach einer wegen Ulcus ausgeführten Gastroenterostomie entstanden und 3 Jahre später entfernt worden war. Das Epineurium ist vielleicht etwas verdickt; stärkere bindegewebige Wucherungen um Nervenbündel habe ich vielfach gesehen. Die spirale Drehung der neugebildeten Achsenzyylinder läßt sich zwar auch am Querschnitt leicht feststellen, in der Zeichnung aber nicht wiedergeben. Besonders deutlich erkennt man die intraplasmatische Lage der feinen Achsenzyylinder innerhalb des kernhaltigen Schwannschen Leitgewebes. Die weißlichen, runden Stellen sind mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als die Querschnitte von Fortsätzen zu betrachten, die von erkrankten Ganglienzellen stammen und im Innern von einem wohl dünnflüssigen Protoplasma ausgefüllt werden.

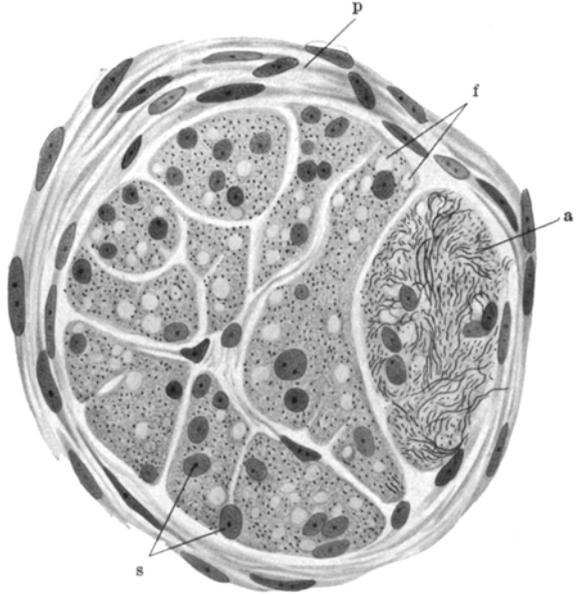


Abb. 8. Querschnitt eines gewucherten Nervenbündels. Subserosa. a Stelle einer Astabgabe; p Verdicktes Perineurium; s Schwannsche Kerne; f Querschnitte von Fortsätzen erkrankter (?) Ganglienzellen. Bielschowsky-Methode. 1200mal vergr. auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Hier sei noch eine Bemerkung über die sog. marklosen oder *Remakschen* Fasern des sympathischen Nervensystems eingefügt. In meinem Beitrag zu *v. Möllendorffs* Handbuch habe ich marklose Fasern (nach *Cajal*) im Längsschnitt und solche im Querschnitt (Brustsympathicus der Katze) abgebildet; das Vorkommen von Kernen, die mitten im Plasma dieser „Fasern“ liegen, steht außer Zweifel. Nach meiner jetzigen Überzeugung muß jedoch die Bezeichnung „Faser“ durch *Schwannsches* Leitgewebe oder Leitstrang ersetzt werden. Bei den Kernen handelt es sich demnach um *Schwannsche* Kerne und die im umgebenden Protoplasma als Fädchen oder Punkte auftretenden Gebilde haben nicht etwa als Fibrillen, sondern als allerfeinste Achsenzyylinder zu gelten. Offenbar zerfällt das *Schwannsche* Plasmodium beim Zerzupfen oder bei Anwendung bestimmter Fixierungsmittel in faserige Bestandteile. Daß diese auf den

ausgezeichneten Abbildungen *Nageottes* in *Penfields* Handbuch noch durch plasmatische Verbindungsbrücken miteinander zusammenhängend gezeichnet sind, läßt sich gut für meine Anschauung verwerten. Demgemäß sind die in den meisten Lehrbüchern der Histologie als marklose Nervenfasern dargestellten Bildungen als ein in faserige Bestandteile auseinandergesetztes *Schwannsches* Leitgewebe anzusehen, in das die meist nicht sichtbaren, weil erst mit Silber hervortretenden, wesentlich feineren Nervenfasern oder Achsenzylinder eingelagert zu denken sind. Abb. 8 und viele andere meiner Abbildungen erlauben kaum eine andere Deutung. Die gewöhnlichen Fixierungsmittel mit nachfolgender *van Gieson*- oder Hämatoxylin- und Eosinfärbung verschleiern jedenfalls den Bau angeblich markloser Nerven aus Milz und Grenzstrang mehr als ihn klarzustellen.

b) Veränderungen an den Ganglienzellen.

Mehrkernige Ganglienzellen kommen im vegetativen Nervensystem an bestimmten Stellen, vor allem im Plexus utero-vaginalis und vesicoprostaticus ziemlich häufig vor. *Watzka* und *Penitschka* haben besonders darauf hingewiesen. *Tschernjachiwsky* bringt hierüber eine reiche Literaturangabe, erblickt in der Vielkernigkeit der Ganglienzellen ein embryonales Merkmal und glaubt, daß die caudalen Ganglien des vegetativen Systems erheblich mehr als die kranialen ihren embryonalen Charakter durch das ganze Leben hindurch beibehalten. In der Wand des Darmkanales sieht man beim Menschen mehrkernige Ganglienzellen außerordentlich selten. Wahrscheinlich haben wir in der Zweikernigkeit manchmal ein Zeichen degenerativen Geschehens vor uns. Hierfür finden sich auch in der Literatur mancherlei entsprechende Beobachtungen an sympathischen Ganglienzellen (*Terplan, Herzog, de Castro, Kolb*): *Sunder-Plassmann* hat beim Kaninchen kürzlich nach Durchschneidung der zum Sinus caroticus führenden Sinusnerven im Ganglion cervicale supremum fast ausnahmslos zweikernige Ganglienzellen angetroffen. Jene Zweikernigkeit, deren Entstehung einstweilen schwer erklärbar bleibt, muß nach diesem Eingriff zum mindesten als anormales Merkmal angesehen werden, wobei es unentschieden bleibt, ob dasselbe als Ausdruck eines degenerativen oder regenerativen Vorganges zu bewerten ist.

Außer der Zweikernigkeit läßt sich jedoch an den Ausläufern der Ganglienzellen noch eine eigentümliche Erscheinung beobachten, die mit größter Wahrscheinlichkeit pathologischen Veränderungen zugezählt werden darf. Die Fortsätze zeigen nämlich ein ganz besonderes Aussehen, was einestheils durch eine merkwürdige Änderung ihrer Verlaufsrichtung und eine vielfache Verästelung, zum andern durch einen fortwährenden Wechsel ihrer Kaliberstärke hervorgerufen wird. Die leicht zu bemerkende Unruhe in dem sonst harmonisch glatten Kontur der Fortsätze beruht auf einem dauernden Hervorquellen fibrillär struk-

turierten Neuroplasmas in allen erdenklichen Formen. Ein solches Ausfließen nervöser Substanz läßt sich auch an einem überdies hypertrophischen Fortsatz der in Abb. 9 gezeichneten Zelle erkennen, deren schwerer Erkrankungszustand aus den fleckig-verwaschenen Stellen im Fibrillenapparat des Zellkörpers zu ersehen ist.

Besonders deutlich tritt das Ausströmen fibrillären Plasmas aus den Fortsätzen in Abb. 10 hervor. Es zuckt gleichsam wie mit kleinen Flämmchen überall aus den Zellausläufern heraus; durch eine derartige übermäßige Wucherung erschöpft und verzehrt sich dabei das Neuroplasma

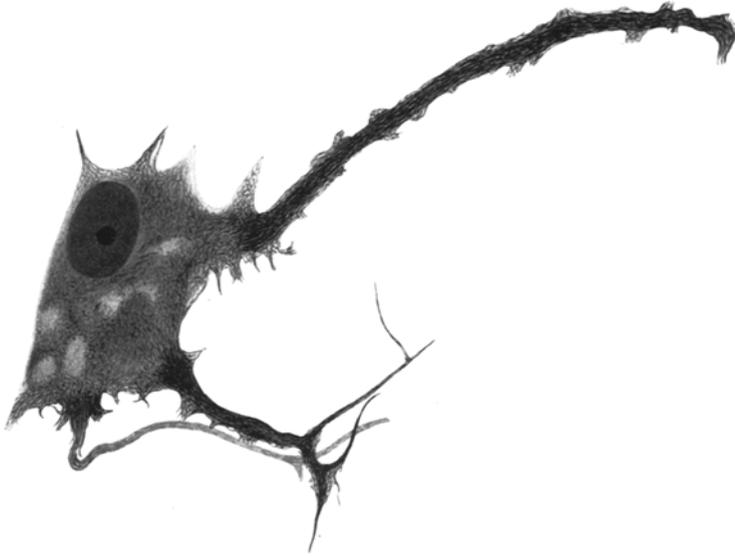


Abb. 9. Degenerierte Ganglienzelle aus dem *Auerbach'schen* Plexus. Altes Ulcus. *Bielschowsky*-Methode. 1000mal vergr. auf $\frac{1}{5}$ verkleinert.

selbst bis zum Schwund. Das wird vor allem an dem schon teilweise eingeschmolzenen Fortsatz b bemerkbar, an dessen zugehöriger, hier nicht eingezeichneter Ganglienzelle man gleichfalls schwere, degenerative Anzeichen erkennen konnte. Offenbar ruft an den Zellfortsätzen irgend-ein schädlicher Reiz eine Wachstumssteigerung herbei, die schließlich Schwund und Untergang des Neuroplasmas in sicherer Folge nach sich zieht. *De Castro* hat an erkrankten Zellen vom Ganglion jugulare und Ganglion Gasseri die nämlichen Bilder beobachtet und solche Zellen im Handbuch von *Penfield* aus einem gleichen Gedankengang heraus mit „irritated or erethized cells“ bezeichnet.

Form und strukturelle Beschaffenheit der in Abb. 11 wiedergegebenen Zelle erscheint wie durch einen ödematösen Schwellungsprozeß stark entstellt. Das fibrilläre Netzgefüge erfährt stellenweise eine beträchtliche

Auflockerung und Aufhellung, mancherorts ist es völlig verschwunden und durch eine homogene, hell aussehende Plasmamasse ersetzt worden.

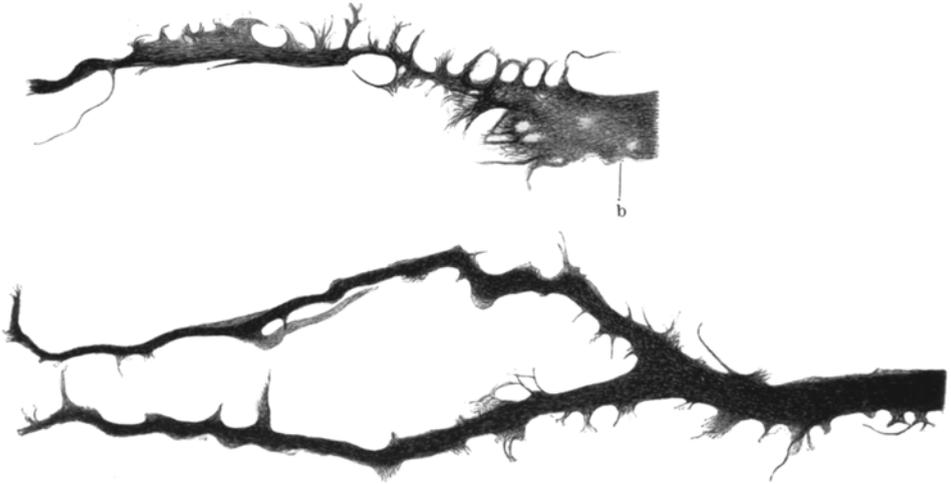


Abb. 10. Pathologisch veränderte Fortsätze erkrankter Ganglienzellen. *Auerbachscher* Plexus. *Bielschowsky*-Methode; 1200mal vergr. auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.

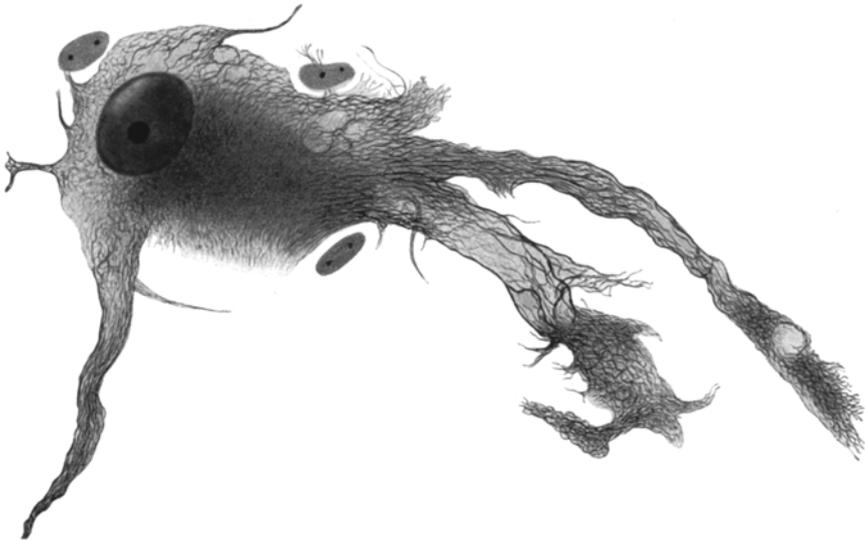


Abb. 11. Ödematös veränderte Ganglienzelle; *Auerbachscher* Plexus. *Bielschowsky*-Methode. 1000mal vergr. auf $\frac{1}{6}$ verkleinert.

Besonders unförmig macht sich die Quellung an den Fortsätzen bemerkbar, die in ihrem Kaliber erheblich verdickt, an ihrer Oberfläche fibrilläres Neuroplasma gleichsam ziellos hervorsprossen lassen. In ihrem

Innern erscheinen sie mit jenem hellen, dünnen Protoplasma ausgefüllt, wobei das Fibrillenwerk mehr an die Randzone der Fortsätze gedrückt wird; dadurch geben die Fortsätze auf dem Querschnitt ein ringförmiges Bild und sehen aus als seien sie hohl (Abb. 8).

Wahrscheinlich kommen auch normalerweise infolge der Fixierung die Querschnitte von stärkeren Zellfortsätzen als scheinbar hohle Ringbildungen zu Gesicht; auf den Abb. 55 und 56 meiner Monographie über das vegetative Nervensystem kann man dergleichen sehen und bei *Herzog* und *Nageotte* findet sich Ähnliches angedeutet. Doch ist im vorliegenden Fall an einer pathologischen Veränderung der Zellfortsätze wie der zugehörigen Zellen nicht zu zweifeln. *De Castro* spricht hier von „hydropic degeneration“.

Es erweckt den Anschein, als ob die Nervenzelle infolge des übermäßigen, hemmungslosen

Hinausströmenlassens von fibrillärem Neuroplasma aus Körper und Fortsätzen ihr Fibrillenwerk nutzlos verschleudert und, da sie es offenbar in ihrem erkrankten

Zustand nicht regenerieren kann, einem Schrumpfungsprozeß anheimfällt. Als erste Vorboten desselben lassen sich wohl in der Oberfläche des Zellkörpers die tiefen Einbuchtungen betrachten, in welche sich alsbald eine Menge kleiner, von der Kapsel abstammender Zellen hineindrängen, als wollten sie hier eine phagocytäre Rolle übernehmen.

Endlich schwinden ganze Teile der Zelle völlig dahin, wobei unter Umständen der Kern noch ziemlich lange erhalten bleiben kann. Allmählich zerfällt auch dieser, die letzten, wie zerrissene Fetzen im Gewebe liegenden fibrillären Neuroplasmareste verlieren ihre Imprägnierbarkeit und schließlich wird der von der Ganglienzelle innegehabte Platz durch eine Reihe kleinkerniger Zellen ausgefüllt, die von der Kapsel

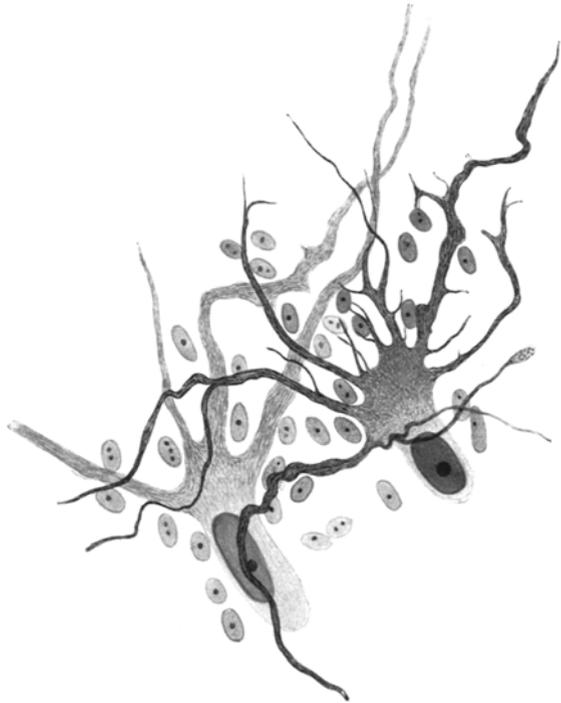


Abb. 12. Erkrankte Ganglienzellen. Altes callöses Ulcus. Auerbachscher Plexus. Bielschowsky-Methode. 800mal vergr. auf $\frac{1}{4}$ verkleinert.

herstammend wahrscheinlich als Abkömmlinge des *Schwannschen* Plasmodiums zu betrachten sind.

In der Kapsel der sympathischen Ganglienzellen konnte ich eine deutliche Unterscheidung zwischen den außen befindlichen Bindegewebszellen und den darunter gelagerten, von der *Schwannschen* Scheide her stammenden Zellen nicht beobachten. In der Hülle der Spinalganglienzellen lassen sich vielfach außen rundliche und innen mehr platte Kerne voneinander sondern. Auch *Penfield* gibt neuerdings ein solches Schema,

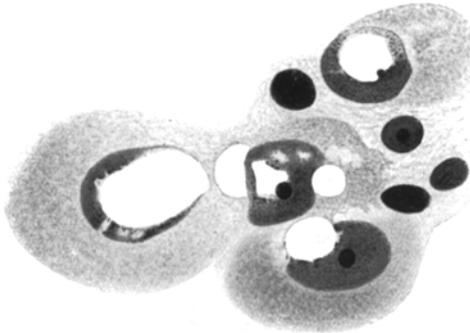


Abb. 13. Ganglienzellen mit schweren pathologischen Veränderungen am Kern. *Auerbachscher* Plexus; $3\frac{1}{3}$ cm von einem großen Ulcus entfernt. *Bielschowsky*-Methode. 1200mal vergr. auf $\frac{9}{10}$ verkleinert.

das eine Differenzierung der Zellhülle in eine vom Bindegewebe und eine vom *Schwannschen* Plasmodium abstammende Formation annimmt. Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, daß die Ganglienzellen des *Auerbachschen* Plexus in ein besonderes Hüllgewebe eingelagert sind — *Trostanetzky* nennt es Glia, *Riegele* Scheidenplasmodium — so kann doch dieses Hüllgewebe allein an einer

besonderen Kernform nicht von einem angrenzenden Bindegewebe unterschieden werden.

Manchmal gewinnt man den Eindruck, als sei in der Proportion zwischen Zellkörper und Masse der zugehörigen Fortsätze eine Verschiebung zugunsten der letzteren eingetreten. So erscheinen auf Abb. 12 die von den beiden eingezeichneten Ganglienzellen entspringenden Fortsätze hinsichtlich ihrer Masse zu einem wesentlich größeren Zellkörper passend, als das hier bei den schmalen, längsovalen Ganglienzellen der Fall ist. Mit größter Wahrscheinlichkeit darf dieser morphologische Befund als Ausdruck beginnenden pathologischen Geschehens gewertet werden. *De Castro* hat ebenfalls eine Nervenzelle aus dem Ganglion cervicale supremum mit ähnlichen Proportionsstörungen bei *Delirium tremens* abgebildet.

Zur Ergänzung früherer Befunde sei schließlich noch auf die Kernveränderungen der Abb. 13 hingewiesen. Große Vakuolen treten im Kernplasma der degenerierenden Ganglienzellen auf, bringen die Kernmembran zur Auflösung und hinterlassen dann allmählich schwindende Kerntrümmer in allen erdenklichen Formen. Auch verschmilzt das Protoplasma benachbarter, degenerierender Nervenzellen des öfteren zu einer einheitlichen Masse, wie aus der gleichen Abbildung hervorgeht.

c) *Veränderungen an den Nervenfasern.*

Mitunter dringen starke Nervenbündel aus der Tiefe des Geschwürgrundes durch das Granulationsgewebe und die Zone der fibrinoiden Nekrose nach der Oberfläche bis zur Exsudatschicht empor, um hier stellenweise sogar frei in die Magenöhle hineinzufragen. *Askanazy, Okkels* und

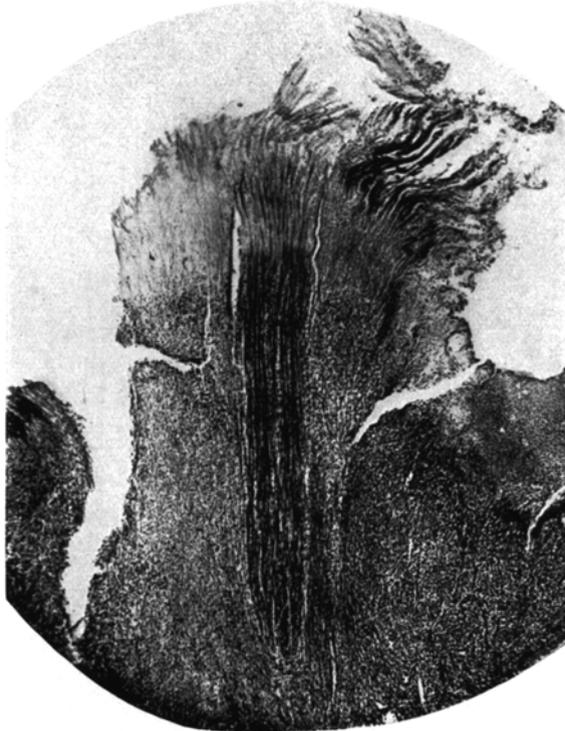


Abb. 14. In die Geschwürsoberfläche hineinragendes Nervenbündel. Großes callöses Ulcus. *Bielschowsky*-Methode; Übersicht.

Katsurashima haben Ähnliches beschrieben, wie ich es in Abb. 14 dargestellt habe. Man ersieht des weiteren aus der gleichen Abbildung, daß das tiefschwarz imprägnierte Nervenbündel seine dunkle Farbe in der Gegend der Gewebnekrose allmählich verliert; verschiedene, dunklere Fasern streben weiter strahlenförmig zur Oberfläche empor, um sich schließlich in den dort befindlichen, nekrotisierenden Zellmassen nicht mehr von ihrer Umgebung zu unterscheiden. Unter Umständen sind auch hier noch einzelne Achsenzylinder an einer mehr grauen Färbung kenntlich. Im vorliegenden Fall ragte das Nervenbündel mit dem umgebenden Gewebe, schon mit bloßem Auge als besondere Erhebung sichtbar, etwa $1\frac{1}{2}$ mm frei in die Magenöhle hinein; die äußersten Spitzen der degenerierenden Achsenzylinder waren mit Soorpilzen überzogen.

In einem solchen Nervenbündel kann man eine Fülle morphologischer Veränderungen an den Achsenzylindern beobachten, wobei offenbar degenerative und regenerative Prozesse ineinander hineinspielen. Solange sich der Nerv in der Tiefe des Narbengewebes oder der Granulationschicht befindet, trägt er vielleicht noch ein scheinbar völlig normales Aussehen zur Schau. Nähert er sich in seinem Verlaufe allmählich der

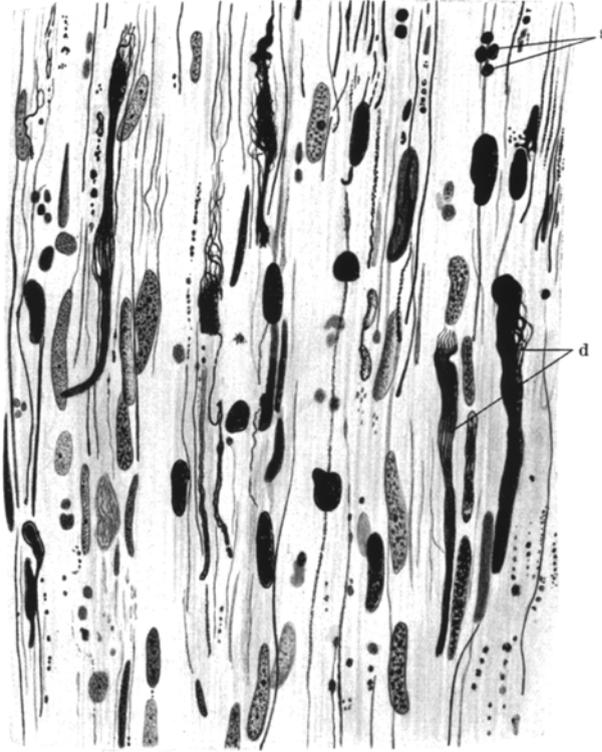


Abb. 15. Längsschnitt aus dem Nervenbündel der Abb. 14. d Hypertrophische Achsenzylinder mit aufgelockerten Fibrillen; s zerfallender Schwannscher Kern. Bielschowsky-Methode. 1200mal vergr. auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Oberfläche des Ulcus, so treten die ersten pathologischen Veränderungen hervor. Man sieht neben einer großen Zahl feiner, normaler Achsenzylinder manchmal hypertrophische Verdickungen an solchen. Die Fasern zeigen oft auf längere Strecken hin eine beträchtliche Zunahme ihres Kalibers, imprägnieren sich tiefschwarz und sind an ihrer Oberfläche mit einer Fülle kleinster, körniger Erhebungen ausgestattet. Zweifellos haben wir es hier mit einem degenerativen Merkmal zu tun. Von den stärkeren Achsenzylindern spalten sich hier und dort mannigfach verschlungene Fäserchen ab; wahrscheinlich handelt es sich bei jenen auswachsenden, kollateralen Faserelementen um ein Anzeichen regenerativen Geschehens.

Untersucht man den Nerven der Abb. 14 in einer mehr der Oberfläche des Ulcus genäherten Strecke, so findet man die degenerativen Anzeichen der Achsenzylinder bald bis zu einem gewissen Höhepunkt gesteigert (Abb. 15). Die hypertrophischen Verdickungen der Achsenzylinder haben an Masse zugenommen und breite Stränge geformt, aus denen ein aufgelockertes, eigentümlich durcheinandergewirrtes, fibrilläres Gefüge herauszuquellen scheint. Daneben kommt es auch bereits zu einem

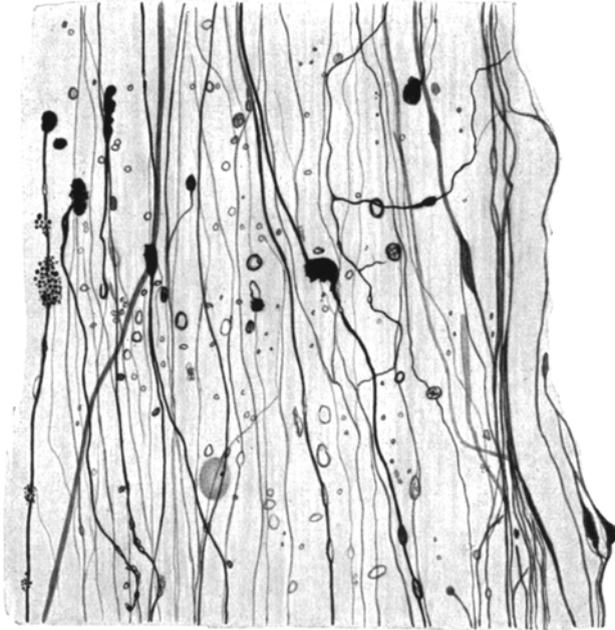


Abb. 16. Längsschnitt aus einem Nervenbündel mit degenerierenden und regenerierenden Fasern. Grund eines alten Ulcus. Bielschowsky-Methode. 1200mal vergr. auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Zerfall dieser aufgeblähten Gebilde in einzelne grobe Schollen. Hintereinandergereihte, kleine, schwarz imprägnierte Körnchen lassen stellenweise noch auf die frühere Lage zugrunde gegangener Achsenzylinder schließen. Auch die Schwannschen Kerne lösen sich in einzelne kleine Trümmer auf, die endlich ganz verschwinden. Schließlich verlieren die Zerfallsprodukte der Achsenzylinder ihre Imprägnierbarkeit mit Silber und die Kernreste ihre Färbbarkeit, so daß die Existenz des Nervenbündels nur noch an einer parallelfaserigen, grauen Streifung bemerkbar wird.

Abb. 16 bringt einen Längsschnitt aus einem stark hypertrophischen Nerven, der durch das Narbengewebe eines alten Ulcus nach der Oberfläche hin verlief. Scheinbar überwiegen hier die regenerativen Vorgänge über die degenerativen, was man möglicherweise aus dem Auftreten der

zahlreichen Ringe und Endkolben schließen könnte. *De Castro* zeigt in seiner Arbeit über die Regeneration des sympathischen Nervensystems ähnliche Bilder mit der gleichen Deutung. Die Ösen und Ringbildungen waren jedoch in unserem Fall vielfach nicht endständig; nach *Spatz* kommen am Zentralnervensystem Endformationen ohne eine Spur von

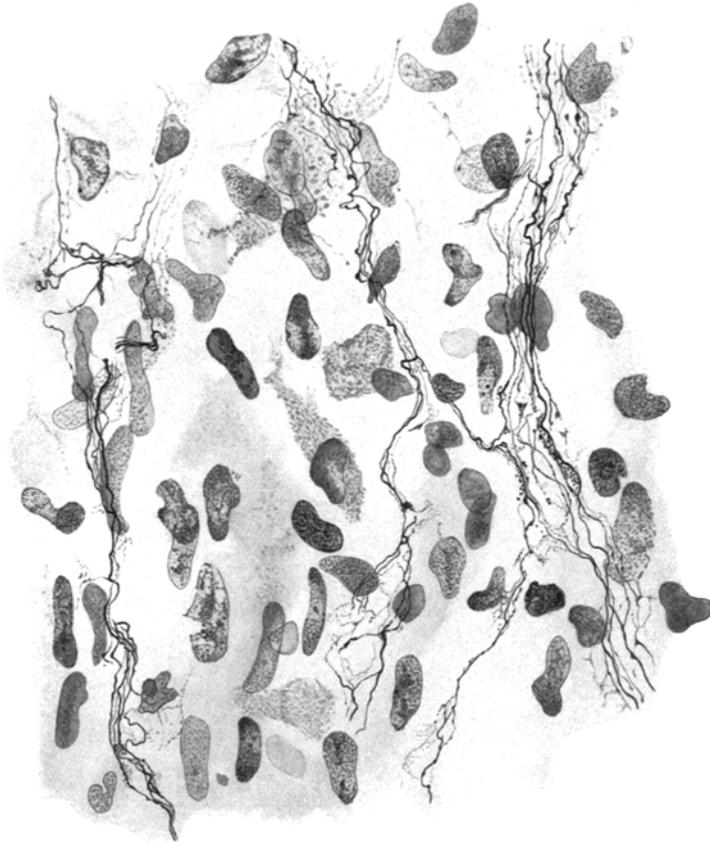


Abb. 17. Degenerierende Achsenzylinder. Ulcusgrund; Zone der fibrinoiden Nekrose. *Bielschowsky*-Methode. 1200mal vergr. auf $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Neubildung vor. Die mikroskopische Untersuchung läßt keinen Zweifel daran, daß sich innerhalb des Ulcusgebietes regenerative und degenerative Prozesse an den Nervenfasern dauernd und gleichzeitig abspielen müssen. Vielleicht darf man in Abb. 16 eine gewisse morphologische Unterlage für einen regenerativen Vorgang vermuten, bei dem die neugebildeten Nervenfasern von vornherein dem Untergang geweiht sind. Hiernach würde es sich um eine anormale Regeneration handeln. Das trifft auch in Wirklichkeit zu, nur läßt sich diese Anschauung aus der angeführten Abbildung mehr vermuten als beweisen.

Einzelne verlaufende Nervenfasern oder kleine, zu einem Plexus zusammengeschlossene Nervenbündel kommen in der Zone der fibrinoiden Nekrose überaus häufig zu Gesicht. An dem in Abb. 17 dargestellten Geflecht, das sich in einer aus zugrundegehenden Zellen und aus eingewanderten Leukocyten zusammengesetzten Schicht ausbreitet, lassen sich degenerative Anzeichen in ausgedehntem Maße wahrnehmen. Die sonderbaren, kurzgebogenen Windungen der mittelstarken Fasern, ihr vielfacher Kaliberwechsel, die Körnchenbildung an den feinen Achsenzylindern, die allmähliche Abnahme ihrer Imprägnierbarkeit bis zu einer eben noch erzielbaren Graufärbung der allerfeinsten Körnchenreihen, all dies legt ohne weiteres den Gedanken an einen im Gang befindlichen Zerfallsprozeß der Nervenfasern nahe. Ob wir in dem eingezeichneten Geflecht Reste des *Meissnerschen* Plexus oder degenerierende, in das genannte Gebiet eingewucherte Achsenzylinder vor uns haben, bleibt unentscheidbar. Plexus- und Anastomosenbildung unter den Nervenfasern braucht nicht für ein *Meissnersches* Geflecht unter allen Umständen zu sprechen; jene Eigenschaft wohnt dem auswachsenden Nervengewebe von vornherein inne. Die zahlreichen Explantationsversuche von *Maximow*, *Levi*, *Grigorieff* u. a. beweisen das zur Genüge.

Die gleiche Wachstumserscheinung tritt auch bei der Innervation von Geschwülsten gelegentlich hervor (*Herzog*). Besonders klare Abbildungen hierüber hat *Oertel* beigebracht, der an Krebstumoren eine allerdings von der Norm abweichende Plexusbildung und Netzentwicklung der eingedrunghenen Achsenzylinder zeigen konnte. Ich habe sowohl im Granulationsgebiet wie in der nekrotischen Zone des Geschwürgrundes dergleichen Dinge oft beobachtet. Auch in Abb. 18 rechts oben ist das netzartige Wachstum neugebildeter Nervenfasern im Geschwürsbereich zu bemerken; ferner sieht man eigentümliche, kolbenartige Verdickungen an auswachsenden Nervenfasern. Immerhin erweckt das Auftreten sehr großer, fibrillärer Auflockerungen und Varicositäten, sowie keulenartiger, unregelmäßiger Auftreibungen an den Achsenzylindern ohne weiteres den Eindruck eines pathologischen Vorgangs. Schon die regenerierende Nervenfasern trägt hier offenbar den Keim einer nachfolgenden Degeneration in sich. Degenerierende Achsenzylinder verlaufen vielfach noch innerhalb der Faserzüge der fibrinoiden Substanz; in unmittelbarer Nähe der Geschwürsoberfläche zerfallen sie schließlich in mit Silber imprägnierbare, kleine Fragmente oder in winzige Körnchen. Dann verschwinden sie in der umgebenden nekrotischen Gewebsmasse völlig.

Stromeyer und *v. Redwitz* haben am Ulcusgrund auf ein charakteristisches Verhalten der Muscularis aufmerksam gemacht, die dort in aufgesplitterten, teilweise hypertrophischen, nach der Oberfläche des Geschwürs hin ausstrahlenden Faserzügen angeordnet sein kann. Daß in dieser Muskulatur eine beträchtliche Hyperplasie von Achsenzylindern vorkommt, habe ich früher (1932) beschrieben. Auf Abb. 19 sind Muskelfasern wiedergegeben, die bereits unmittelbar an die Oberfläche des Ulcus

gelangt, dort einem degenerativen Prozeß unterliegen. Wenn der zugehörige Kern auch sein normales Aussehen noch beibehalten hat, so weist doch die minimale Färbbarkeit des Protoplasmas und seine verwaschene Zeichnung auf einen Auflösungs Vorgang bei den Muskelfasern hin. Auch die zugehörige nervöse Formation, die zweifellos zum größten Teil dem Terminalreticulum zuzuweisen ist, erscheint dem Untergang

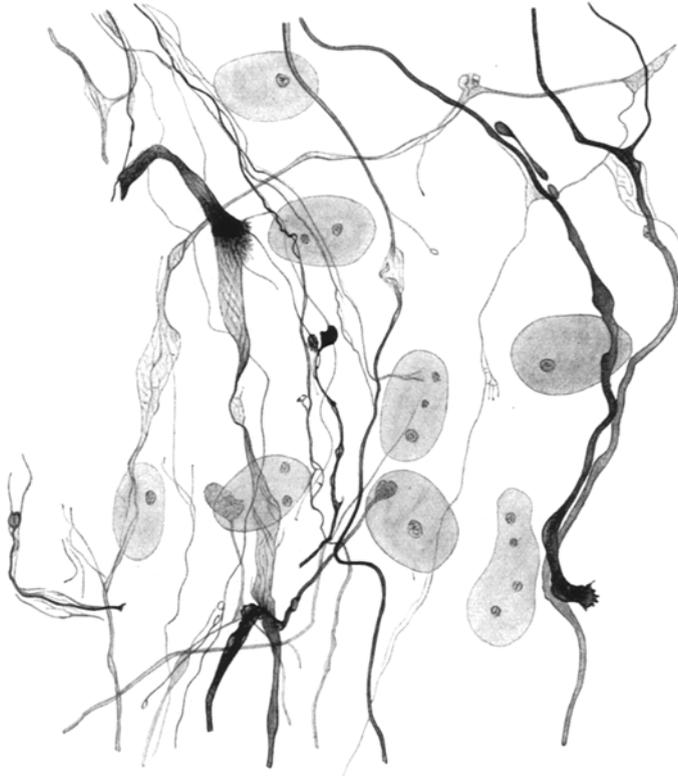


Abb. 18. Degenerierende Achsenzylinder. Ulcusgrund; Zone der fibrinoiden Nekrose. Bielschowsky-Methode. 1100mal vergr. auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

geweiht. Das zarte, nervöse Fibrillenwerk hat vielfach seine Imprägnierbarkeit mit Silber bereits verloren, eine Menge allerfeinster Körnchen, Schollen und Fragmente gibt noch Kunde von der früheren Existenz des Terminalreticulums. Nur einige stärkere Nervenfasern sind streckenweise erhalten geblieben.

In der Zone der fibrinoiden Nekrose brauchen die dort verlaufenden Nervelemente keineswegs immer dem Untergang verfallen zu sein. Vielleicht infolge ihres kontinuierlichen Zusammenhanges mit dem übrigen nervösen Syncytium der Magenwand lassen sich hier sehr häufig noch

scheinbar gut erhaltene Achsenzylinder in erheblicher Zahl beobachten, während von den anderen Gewebsarten nur noch nekrotisierende Zellreste und absterbende Kernformen vorhanden sind. Demgemäß setzen die Nervenfasern den die allgemeine Nekrose bedingenden Faktoren

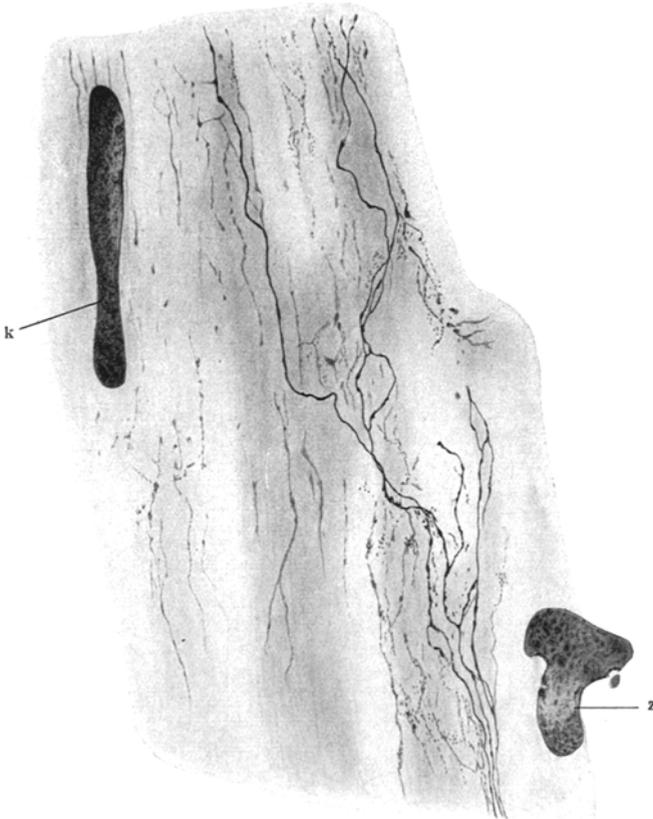


Abb. 19. Degenerierendes Terminalreticulum an glatten Muskelfasern. Ulcusgrund; k Kern einer glatten Muskelfaser; z zerfallender Kern. Bielschowsky-Methode. 2400mal vergr. auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

von allen Gewebsarten den stärksten Widerstand entgegen. Die beim Ulcus so häufig auftretenden Schmerzen stehen vielleicht hiermit in Zusammenhang. Die feinen Nervenfäserchen reichen nicht allzu selten bis an die Oberfläche des Geschwürs, wo sie einem schädigenden Einfluß der bei der Verdauungsarbeit wirksamen chemischen Prozesse zweifellos ausgesetzt sein müssen.

Auch im Granulationsgewebe machen sich gelegentlich sehr feine Nervenfäserchen, einzeln verlaufend, oft erst bei Anwendung stärkster

Vergrößerung bemerkbar. Manchmal benutzen sie als Leitbahn *Schwann*-sche Zellen, die auch streckenweise fehlen können. In diesem Falle ziehen die allerfeinsten, oft netzartig miteinander verbundenen Neuro-

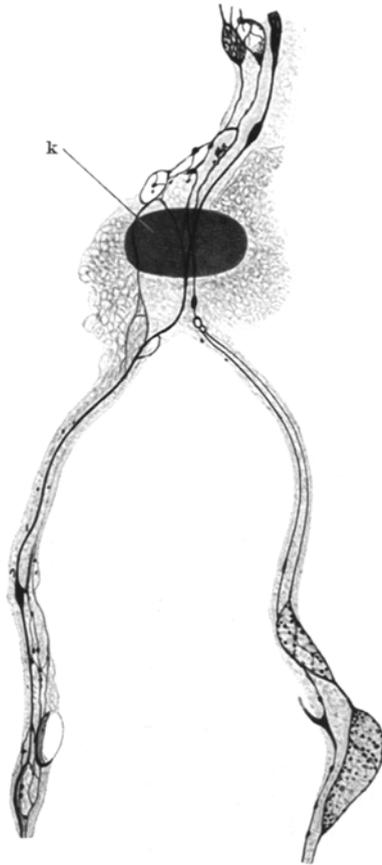


Abb. 20. Feinste Nervenfibrillen im Granulationsgewebe eines alten callösen Ulcus; k Kern eines Fibrocyten. *Bielschowsky*-Methode. 2000mal vergr. auf $\frac{1}{4}$ verkleinert.

fibrillen zum Teil im Plasma der reichlich vorhandenen Fibrocyten einher. Es entstehen so unter dem Mikroskop ähnliche Bilder, wie man sie beim Explantationsverfahren zu Gesicht bekommt (Abb. 20).

Mitunter dringen ganze Nervenbündel, ziellos durcheinandergewirrt, in ungehemmtem Wachstum an den Ulcusrand heran. Sie wählen dort befindliche Bindegewebslager oder auch die einstrahlende Muskulatur zu ihrem Ausbreitungsgebiet und verlieren sich mit vielen einzelnen, manchmal eigentümlich verdickten Achsenzylindern in die häufig hypertrophisch gewordene Drüsenmasse hinein (Abb. 21). Als Resultat eines solchen Wucherungsprozesses gelangt zuweilen eine riesige Menge planlos ineinander verschlungener Nervenbündel bereits auf eng umschriebenem Gesichtsfeld zur Beobachtung. Die Frage nach dem Reiz und nach der eigentlichen Bildungsquelle jener Nervenfaserverhyperplasie ist schwer zu beantworten. Wollte man bei der Verdauung auftretende chemische Faktoren als Reizursache in Betracht ziehen, so bleibt es nur schwierig, einen Grund dafür zu finden, daß eine Vermehrung der

Nervenfasern im Ulcusgebiet auch fehlen kann. Man müßte in einem solchen Falle in den einzelnen Mägen jeweils verschiedene chemische Vorgänge annehmen oder das erkrankte, intramurale Nervensystem könnte auf einen gleichen chemischen Reiz hin sehr verschieden reagieren.

Da ferner die am Geschwürgrund befindlichen Ganglienzellen vielfach die verschiedensten degenerativen Merkmale aufweisen, häufig sogar verschwunden sind, so scheint es mir teils zweifelhaft, teils verfehlt in ihnen neben den *Schwann*-schen Zellen die Träger der Achsenzylindervermehrung

erblicken zu wollen. Die Nervenzellen sehen teilweise aus, als seien sie in ein dichtes Dorngestrüpp hineingesteckt, das seine Entstehung einem Wirrsal besonders zackig aussehender, sicher nicht normaler Nervenfasern verdankt. Trotzdem brauchen die darunter befindlichen Ganglienzellen weder die Ursache zu jener eigentümlichen Wucherung zu

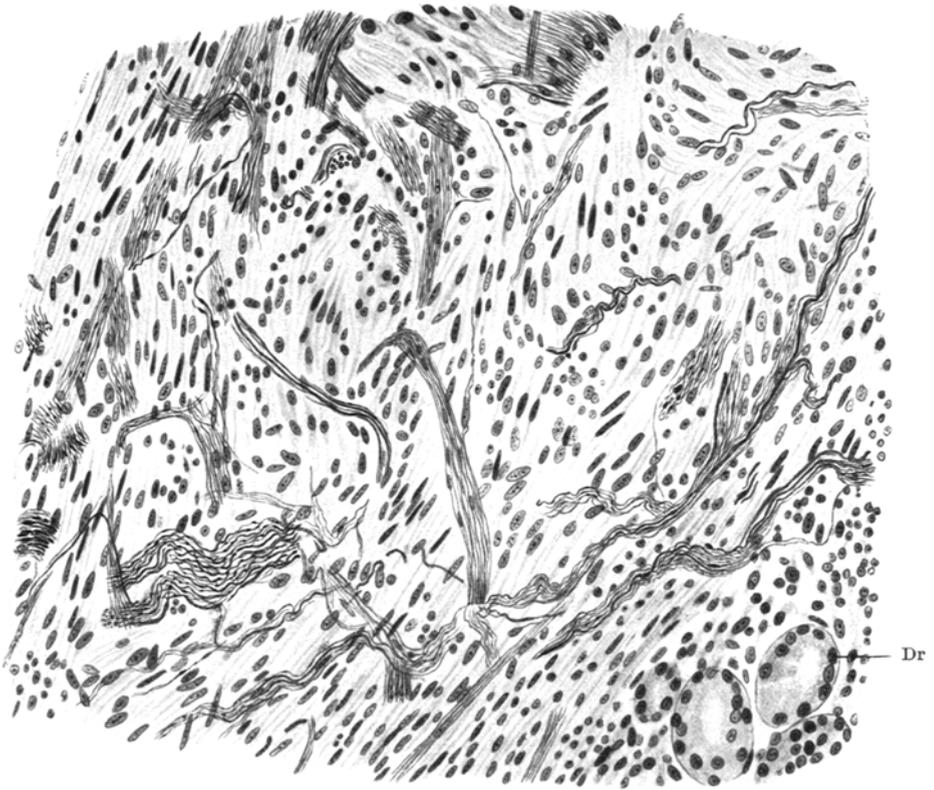


Abb. 21. Hyperplasie regellos gewucherter Nervenbündel in einem Muskelfaserzug am Ulcusrand; Dr Drüsen. *Bielschowsky*-Methode. 350mal vergr. auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

bilden, noch selbst erkrankt zu sein, da das abnorm gewucherte, pericelluläre Fasersystem auch von weit entfernt gelegenen, erkrankten Nervenzellen abstammen kann. Letzten Endes kann es hier nicht mehr genügen, von Ganglienzellen und ihren Nervenfasern wie von Einzelindividuen zu sprechen; die syncytiale Konstruktion des vegetativen Nervensystems muß jetzt in den Vordergrund unserer Betrachtung treten, worauf ich im folgenden noch etwas näher eingehen will.

Kurze Diskussion.

Mit Hilfe des Mikroskops habe ich früher auf mannigfache Weise versucht, den Nachweis zu erbringen, daß es innerhalb des vegetativen Nervensystems den Begriff des Neurons, jener aus Ganglienzelle, Neurit und Dendriten willkürlich zusammengefaßten Einheit, überhaupt nicht geben kann. Anatomische oder physiologische Angaben, die dem widersprechen, beruhen auf ungenauer Beobachtung, ungenügender Technik oder falscher Voraussetzung. Das Fehlen freier Nervenenden an den Ganglienzellen, die nicht wegzuleugnende Existenz des Terminalreticulums, in das die Fortsätze der Ganglienzellen einmünden müssen, lassen keinen anderen Schluß als den einer syncytialen Konstruktion des vegetativen Nervensystems zu. Auch der intramurale Nervenapparat des Magens bildet ein einziges, plasmatisch zusammenhängendes, syncytiales System. Da in einem solchen sich die Vorstellung von Einzelindividuen, wie isolierter Ganglienzellen oder einzelner Nervenfasern nicht mehr aufrecht erhalten läßt, scheint es mir nicht richtig, beim Ulcusmagen etwa von erkrankten Ganglienzellen, neuritischen Veränderungen an den Nerven, von degenerativen Merkmalen an den Achsenzylindern usw. zu sprechen.

Nach unserer jetzigen anatomischen Kenntnis muß es sich bei den vorgebrachten pathologischen Befunden um stellenweise besonders deutlich ins Auge fallende Erscheinungen eines Krankheitsprozesses handeln, der das gesamte intramurale Nervensystem des Magens befallen hat. Hierbei darf man sich wohl darüber im klaren sein, daß sich innerhalb einer Ganglienzelle lange vorher pathologische Prozesse abspielen können, ehe sich ein solches Geschehen mit unseren hierfür viel zu plumpen, mikroskopischen Methoden nachweisen läßt. Hier zeigt sich klinische und experimentelle Erfahrung der anatomischen Forschungsmethode zweifellos überlegen. Eine normal aussehende Ganglienzelle braucht hinsichtlich ihrer Funktion noch lange nicht normal zu sein.

Die im Ulcusgebiet und seiner Nachbarschaft beobachteten, oft bis zur Tumorbildung führenden regenerativen Vorgänge an den Nervenfasern sind sicher nicht als eine nur auf diese Region beschränkte Teilerkrankung des Nervengewebes, sondern als morphologische Teilerscheinung des ganzen, aus seinem Gleichgewicht gebrachten und auch in seiner Gesamtheit erkrankten Nervenapparates der Magenwand aufzufassen. An der Entstehung von Tausenden neu gewuchter Achsenzylinder, die man beim Ulcus schon in einem Gesichtsfeld beobachten kann und an den schweren Veränderungen des *Auerbachs*chen Plexus in Ulcusnähe, muß nach unserer Vorstellung eines syncytial verbundenen Nervengewebes das gesamte intramurale Nervensystem des Magens in Mitleidenschaft gezogen sein. *Duschl* hat kürzlich in sämtlichen beobachteten Ulcusfällen auf eine pathologische Beschaffenheit der Capillaren in der Magenschleimhaut hingewiesen. Ich habe (1933) darauf aufmerksam gemacht, daß sich,

streng anatomisch betrachtet, eine vasoneurotische Diathese an den Capillaren schwer denken läßt, da durch das syncytiale Maschenwerk des Terminalreticulums die Capillaren und die übrigen Zellen des Erfolgsorganes zu einer untrennbaren, anatomischen wie funktionellen Einheit miteinander verknüpft sind.

Daher rückt der Gedanke überaus nahe, die pathologischen Capillarformen wiederum nicht anders als ein Symptom eines erkrankten Nervensystems in der Magenwand zu werten. Da jede einzelne Zelle der Capillarwand unter nervösem Einfluß steht, so vermag auch kein einziges Blutkörperchen die Capillare zu verlassen, ohne daß das vegetative Nervensystem hieran beteiligt wäre. Daher könnten auch gastritische Erscheinungen der Magenschleimhaut sehr wohl als Ausdruck pathologischen Geschehens im Nervenapparat zu deuten sein. Abgesehen davon, daß eine chronische Gastritis auch als Folgeerscheinung eines *Ulcus* annehmbar bleibt, liegt der Behauptung *Konjetznys*, in der Gastritis ein ursächliches Moment für die *Ulcus*genese zu erblicken, ein Fehler in der Methodik zugrunde. Es ist von vorneherein nicht möglich, allein aus dem anatomischen Präparat heraus Gastritis und *Ulcus* in kausalen Zusammenhang zu bringen, ebensowenig wie der mikroskopische Befund eine hinreichende Gewähr dafür bieten kann, das *Ulcus* als Folge einer nervösen Erkrankung oder umgekehrt den erkrankten Nervenapparat als Folge eines *Ulcus* anzusehen. Denn willkürliches Aneinanderreihen mikroskopischer Augenblicksbilder verführt leicht dazu, einen hierdurch erschlossenen Vorgang als gegebene Tatsache zu halten, obwohl man sich diesen angeblichen Vorgang nur aus den Präparaten heraus konstruiert hat, ihn in Wirklichkeit aber in kontinuierlichem Geschehen mit eigenen Augen gar nicht hat ablaufen sehen.

Es scheint mir aus anatomischen Gründen schwer vorstellbar, lediglich in abnormen Gefäßveränderungen, Sekretionsstörungen, Muskelspasmen oder entzündlichen Infiltrationen der Schleimhaut ursächlicher Faktoren für die Pathogenese des *Magenulcus* zu erblicken; hierbei wird der Einfluß des vegetativen Nervensystems zu wenig oder überhaupt nicht berücksichtigt. Denn die Tätigkeit jeder einzelnen Drüsenzelle, Muskelfaser oder Capillare bleibt nach Aufstellung des alle Zellen der Magenwand miteinander verknüpfenden Terminalreticulums ohne Einwirkung von seiten des Nervensystems nicht recht denkbar. Ich habe oben auf den untrennbaren Zusammenhang der Gefäßnerven mit den übrigen Nerven des Magens hingewiesen. Ein gleiches gilt für den Zusammenhang der Magennerven mit dem gesamten vegetativen Nervensystem; die Nerven des Magens können nur als ein willkürlich abgegrenztes, in Wirklichkeit aber gar nicht abgrenzbares Teilstück des ganzen, syncytial gebauten vegetativen Nervensystems angesehen werden. Zu einer solchen Vorstellung läßt sich die *v. Bergmanns*che Anschauung, in einer Disharmonie des vegetativen Nervensystems eine Ursache zur *Ulcus*genese zu sehen,

oder *Rössles* Lehre vom Ulcus als einer zweiten Krankheit wohl einfügen. Unter dem gleichen Gesichtswinkel sei auf die Angabe von *Duschl* hingewiesen, wonach sich bei Ulcuskranken die Veränderungen der Capillaren keineswegs nur auf die Magenschleimhaut beschränken, sondern in der Haut der gesamten Körperoberfläche bemerkbar werden.

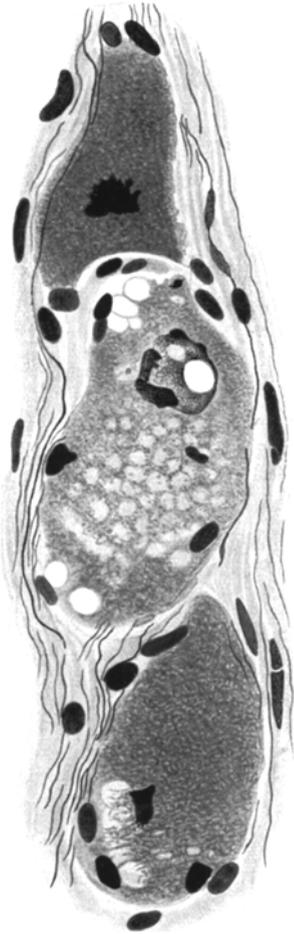


Abb. 22. Degenerierte Ganglienzellen aus dem *Auerbachs*chen Plexus. Ulcusverdacht; keine Gastritis. *Bielschowsky*-Methode. 1000mal vergr. auf $\frac{3}{4}$ verkleinert.

Auf eine besondere Erkrankungsöglichkeit der Magenerven sei zum Schlusse eingegangen. Ein Magen, der nach dem klinischen und röntgenologischen Befund wegen Ulcusverdacht reseziert worden war, ließ hinterher nirgends ein Ulcus erkennen; auch *v. Redwitz* erwähnt in seiner Monographie aus der Literatur bestimmte Krankheitsfälle, die sich bei der Operation als ulcusfrei erwiesen haben. Ich habe den mir vorgelegten Magen eines 38jährigen Mannes in weit über 1000 mikroskopischen Präparaten aufs genaueste untersucht und nirgends gastritische Erscheinungen feststellen können; hierbei darf man allerdings nicht gleich jede Lymphocytenansammlung in der Schleimhaut für eine Gastritis halten. Hingegen zeigten die Nervenzellen in den verschiedensten Regionen des Magens zahlenmäßig zwar nicht häufig, aber stellenweise doch sehr schwere pathologische Veränderungen. Sie sind auf Abb. 22 aus Schrumpfungen und Vakuolenbildung an den Kernen, sowie aus dem Auftreten eigentümlicher Blasen im Protoplasma der mittleren Ganglienzelle ohne weiteres zu erkennen. Das intramurale Nervensystem des Magens war also in unserem Falle in seiner Gesamtheit wohl nicht mehr völlig intakt, was sich allerdings nur an einigen Regionen

des Magens besonders deutlich beobachten ließ. Hier kann man also weder ein Ulcus noch eine Gastritis für den erkrankten Nervenapparat der Magenwand verantwortlich machen.

Zusammenfassung.

Auerbachscher und *Meissnerscher* Plexus können bei Ulcus chronicum eine erhebliche Vermehrung der Achsenzylinder und *Schwannschen* Zellen zeigen; auch kommen Infiltrationen von Rundzellen zwischen den Elementen dieser Nervengeflechte in verschiedener Stärke vor.

Im Grund der Ulcera kommt es vielfach zu beträchtlicher Vermehrung von Achsenzylindern und *Schwannschen* Zellen. Die in das Narbengewebe eingewucherten Nervenbündel zeigen meist einen eigentümlichen, spiraligen Verlauf ihrer Achsenzylinder. Die Masse der gewucherten Nervenbündel kann neuromartigen Charakter annehmen.

In zwei Fällen wurde in der Submucosa in Ulcusnähe ein nur aus *Schwannschen* Zellen und feinsten Achsenzylindern bestehender Tumor beobachtet, der von einem hypertrophischen *Meissnerschen* Plexus seinen Ausgang nahm und sehr wahrscheinlich den Neurinomen zuzuzählen ist.

Bei den in den meisten Lehrbüchern der Histologie mit gewöhnlichen Methoden dargestellten, marklosen Nervenfasern handelt es sich nicht um solche, sondern um *Schwannsche* Zellketten, in welchen die erst mit Silber imprägnierbaren Achsenzylinder in verschiedener Stärke und Zahl verlaufen.

An den Ganglienzellen und ihren Fortsätzen kommt ein zu deren Untergang führendes Ausfließen neurofibrillärer Substanz vor. Auch ödematöse Schwellungen, die schließlich Schrumpfung im Gefolge haben, werden an Ganglienzellen sichtbar. Zugrunde gegangene Ganglien lassen sich manchmal nur noch an einer Anhäufung von Rundzellen und von wahrscheinlich aus der Kapselhülle stammenden Zellelementen erkennen.

Mitunter ziehen durch sämtliche Schichten des Geschwürgrundes hindurch starke Nervenbündel, um frei, gelegentlich sogar von Soorpilz überzogen, aus der Oberfläche des Ulcus herauszuragen. In solchen Nerven lassen sich vielfach degenerative und regenerative Merkmale in verschiedenstem Maße beobachten.

Einzelne verlaufende, manchmal auch netzartig verbundene Nervenfasärchen kommen in der Zone der fibrinoiden Nekrose häufig zu Gesicht. Sie können hier ein völlig normales Aussehen zeigen, lassen manchmal ein gesteigertes Wachstum erkennen, zerfallen stellenweise in einzelne Fragmente und feinste, noch mit Silber imprägnierbare Körnchenreihen. Auch im Granulationsgewebe kommen neben starken Nervenbündeln überaus zarte, einzeln einherziehende Nervenfasärchen vor.

Am Ulcusrand findet man des öfteren eine Fülle eingewuchelter Nervenbündel. Sie sind in dem dort vorhandenen Bindegewebe oder in der einstrahlenden Muskulatur ausgebreitet, in ungehemmtem Wachstum ziellos durcheinandergewirrt und senden oft kolbenartig aufgetriebene und verdickte Achsenzylinder in die häufig hypertrophische Drüsenmasse hinein.

Infolge der syncytialen Konstruktion der intramuralen Magennerven erscheint es verfehlt, von erkrankten Ganglienzellen oder Nervenfasern zu sprechen. Die beschriebenen pathologischen Veränderungen am Nervensystem sind nur als eine anatomisch faßbare Teilerscheinung des in seiner Gesamtheit erkrankten, intramuralen Nervenapparates des Magens zu betrachten. Auf den untrennbaren Zusammenhang der Magennerven mit dem übrigen vegetativen Nervensystem wird hingewiesen.

In einem wegen Ulcusverdacht resezierten Magen konnte weder ein Ulcus, noch eine Gastritis anatomisch festgestellt werden. Trotzdem zeigten sich an den intramuralen Ganglienzellen beträchtliche pathologische Veränderungen.

Schrifttum.

- D'Amato* u. *Marci*: Virchows Arch. **180**, 246 (1905). — *Boeke, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33** (1933). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **34**, 330 (1933). — *Boon von Ochsée, M.*: Arch. klin. Chir. **175**, 100 (1933). — Diss. Leyden 1932. — *Castro, F. de*: Trav. Labor. Rech. biol. Univ. Madrid **26**, 357 (1930). — *Duschl, L.*: Dtsch. Z. Chir. **236**, 408 (1932). — *Girgolaff*: Arch. mikrosk. Anat. **97**, 15 (1923). — *Harting, K.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35**, 631 (1934). — *Herbst, Ch.*: Z. Kinderheilk. **56** (1934). — *Holsti, Ö.*: Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 316 (1931). — Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 343 (1931). — *Katsurashima, T.*: Mitt. Path. (Sendai) **7**, 285 (1932). — *Kirch, E.*: Z. Neur. **74**, 379 (1922). — *Kimura, O.*: Mitt. Path. (Sendai) **1**, 1 (1922). — *Oertel*: J. of Path. **32**, 557 (1929). — *Penfield*: Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System. New York 1932. — *Reiser, K. A.*: Z. Zellforsch. **15**, 761 (1932). — Z. Zellforsch. **17**, 610 (1933). — *Rieder, W.*: Arch. klin. Chir. **167**, 327 (1931). — *Rijnders, H.*: Diss. Amsterdam 1933. — *Sawitzky, J. G.*: Arch. klin. Chir. **168**, 610 (1932). — *Scherer, H. I.*: Virchows Arch. **289**, 127 (1933). — *Stöhr, Ph. jr.*: Z. Zellforsch. **12** u. **16** (1930 u. 1932). — Verh. Ges. Kreislaufforsch. **1933**, S. 51. — Dtsch. med. Wschr. **1933**. — Dtsch. med. Wschr. **1934**. — Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1928. — Z. Zellforsch. **21**, 243 (1934). — *Verocay, I.*: Beitr. path. Anat. **48** (1910). — *Watzka, M.*: Anat. Anz. **66**, 321 (1929).

Wasserverdunstung als Granula bildender Faktor.

Von

Dr. W. Loele, Dresden.

(Eingegangen am 20. März 1934.)

Die Darstellung künstlicher Granula mit dem System Aldehyd-Phenol-Aminosäure gelang bisher nur mit Formollösungen, die nicht über 1 : 1000 verdünnt waren. Das sind Konzentrationen, die in der lebenden Zelle nicht vorkommen. Es lag nahe zu versuchen, Granula mit den kleinen Aldehydmengen darzustellen, wie sie in der Zelle bei der Zersetzung von Stärke, bei der Oxydation von Aminen und Aminosäuren und bei der Reduktion von Kohlensäure auftreten.

Das System Aldehyd (2%), Resorcin (2%), Schwefelsäure (10%) liefert auch ohne Aminosäure hefegroße Granula. Eine Mischung von Resorcin-Schwefelsäure bleibt nach Zusatz einer Formollösung 1 : 10 000 im Reagensglase tagelang wasserklar. Läßt man aber die Mischung in einer flachen Schale verdunsten und füllt ständig die verdünnte Formollösung nach, so trübt sich nach einigen Tagen die Lösung, und es finden sich reichlich hefegroße, bräunliche Granula.

Bei stärkeren Aldehydverdünnungen muß die Verdunstung durch Kochen beschleunigt werden. In wenigen Stunden läßt sich eine Aldehydverdünnung von 1 : 300 000 durch Granulabildung nachweisen. Bei genügender Wasserabgabe vermögen somit selbst Spuren von Aldehyd unter geeigneten Bedingungen Granula zu bilden.

Bei den folgenden Versuchen wurde intermediär auftretender Aldehyd zur Granulabildung verwendet.

1. Aldehyd aus Stärke.

Man setzt zu einem 3%igen Kartoffelstärkekleister die gleiche Menge einer 3%igen H_2O_2 -Lösung und einige Tropfen Eisenchlorid. Sobald sich unter Schäumen eine klare gelbe Lösung gebildet hat, gibt man sie in die Resorcin-Schwefelsäure (ää) und kocht unter Nachfüllen solange ein, bis sich die Lösung trübt. Man findet dann reichlich Granula, besonders wenn die Lösung erkaltet ist. Sauberer ist die Darstellung der Granula, wenn man den Aldehyd in die kochende Resorcinlösung überdestilliert. Man kann den Vorgang sich auch in einem einzigen Akte abspielen lassen.

2. Aldehyd aus Aminosäure.

Man setzt zu einer alkalischen Glykokollösung (Glykokoll 2%, Kalilauge 1%) die gleiche Menge 3%ige H_2O_2 -Lösung, wartet 10 Min. und gibt die Lösung in die kochende Resorcin-Schwefelsäuremischung, bis Trübung und Granulabildung eintritt.

3. *Aldehyd aus Kohlensäure.*

Eine Lösung von	Glykokoll 2%	2,0
	Kalilauge 1%	100,0
	H ₂ O ₂ 3% . . .	100,0

wird in zwei Hälften geteilt und in die zweite 20 Min. lang Kohlensäure eingeleitet. Beide Lösungen werden in die kochende Resorcin-Schwefelsäure überdestilliert. Bei Destillation gleicher Mengen treten Granula nur in der zweiten Lösung auf. Es stammt somit ein Teil des Aldehydes aus der Kohlensäure.

Bei den nötigen Vorversuchen wurde ein bemerkenswerter Befund erhoben. Kocht man die Resorcin-Schwefelsäure bis zur Gelbfärbung und tropft eine 2%ige Formollösung zu, so entsteht ein Niederschlag, der sich mit Jod bläut.

Wie bei der Verdunstung Phenole Aldehyde speichern bis zu Konzentrationen, die Granula bilden, so ziehen umgekehrt Aldehyde Phenole an. Der Ausdruck „phenophile Substanzen“ für die Naphthoxydasen ist auch durch den Reagensglasversuch gerechtfertigt.

Auch wo Aldehyd und Phenol noch keine Fällungen hervorrufen, kann das Hinzutreten einer Aminosäure die Granulabildung auslösen. So bleibt eine Pyrogallol- (2%) Aldehyd- (1%) -Lösung monatelang ungetrübt und gibt auch beim Verdunsten nur Krystalldrüsen. Bei Zusatz von Glykokoll und Salzen bilden sich aber große Granula.

Wo Aldehyd und Aminosäure wiederum zusammentreffen (in bestimmten Mengenverhältnissen), wird — auch bei alkalischer Reaktion — Eisenchlorid nicht ausgefällt, sondern wirkt als Komplexverbindung wie eine Phenolase.

Der Verdunstung oder Wasserbindung kommt somit nicht nur ein wichtiger Einfluß auf die Granulabildung und damit auf die Bindung vieler gerade in der Zelle vorhandener Salze und anderer Stoffe zu, sondern auch auf die Pigmentbildung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt zu Kiel
[Direktor: Prosektor Dr. *Emmerich*].)

20 Jahre Thrombosenstatistik.

Von

Helmut Bela.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. März 1934.)

In den letzten Jahren haben sich eine Reihe von Untersuchern mit der Zunahme der Thrombosen beschäftigt und damit erneut auf dieses wichtige Gebiet hingewiesen, das sowohl in ätiologischer wie besonders auch in therapeutischer Hinsicht noch eine Reihe ungelöster Fragen in sich birgt.

Neben der experimentellen Forschung muß dabei auch der Statistik ein wesentlicher Platz eingeräumt werden, zumal, seit der 1928 von *Poll* eingeführten mathematischen Statistik, dieser eine wesentlich größere Exaktheit in ihren Ergebnissen zukommt. Erst diese Methode bringt die Ergebnisse und Berechnungen aller Autoren auf eine einheitliche Linie und schafft wissenschaftlich einwandfreie Vergleichsmöglichkeiten.

Die mathematische Statistik dient zur Ausschaltung der Fehlerquellen, die nach dem Gesetz des Zufalls bei allen prozentualen Erhebungen entstehen. Je kleiner das dabei zugrundeliegende Material ist, um so größer wird der Fehler sein und umgekehrt. Diesen Fehler berechnet man als sog. mittleren Fehler nach der Formel

$$m = \pm \frac{p_1 \cdot p_2}{n}.$$

Hierbei bedeuten m = der mittlere Fehler

p_1 = Prozentsatz der positiven Erhebungen

p_2 = „ „ negativen „

n = Gesamtzahl der Erhebungen.

Aber erst die Anwendung des dreifachen mittleren Fehlers zeigt uns beim Vergleich zwischen zwei Prozentzahlen, ob diese wirklich voneinander verschieden sind. Wir rechnen den dreifachen mittleren Fehler der höheren Prozentzahl von dieser ab und zählen der kleineren Prozentzahl ihren dreifachen mittleren Fehler zu. Überschneiden sich die so gefundenen Werte, dann kann der Unterschied zwischen den beiden Prozentzahlen ein zufälliger sein. Aber auch, wenn sie sich nicht überschneiden, ist ein tatsächlicher Unterschied noch nicht bewiesen. Um ihn ganz sicher festzustellen, müssen wir den mittleren Fehler der Differenz der beiden Prozentzahlen berechnen. Er heißt $m = \pm m_1^2 + m_2^2$, wobei m_1 und m_2 die mittleren Fehler der beiden Prozentzahlen sind. Beträgt nun die Differenz ein Vielfaches ihres mittleren Fehlers, so ist ein tatsächlicher Unterschied zwischen den Prozentzahlen einwandfrei festgestellt.

Leider ist in einem großen Teil der bisher erschienenen Arbeiten diese Methode der mathematischen Statistik noch nicht angewandt worden.

Sind aber die den gefundenen Prozentzahlen zugrunde liegenden Werte angegeben, dann können noch nachträglich die mittleren Fehler bestimmt werden, wie *Nürnberg* und *v. Lucadou* gezeigt haben.

Einer einwandfreien Vergleichsmöglichkeit zwischen verschiedenen Arbeiten steht aber auch nach Berechnung der Fehlerquellen noch die Tatsache im Wege, daß das Material, auf dem die Ergebnisse fußen, nicht immer das gleiche ist. Klinische Beobachtungen stehen solchen aus pathologischen Instituten gegenüber. Diese können nach *Lubarsch*, *Dietrich* u. a. wesentlich differieren, da die klinische Diagnose der Lungenembolie nur in schweren, tödlichen Fällen mit einiger Sicherheit zu stellen ist. Bei der Sektion dagegen kann eine Lungenembolie einwandfrei erkannt werden. Trotzdem werde ich in meiner Arbeit, die sich nur auf Sektionsfälle, und zwar aus fast ausschließlich internem Material, bezieht, auch klinische Statistiken, natürlich mit einer gewissen Einschränkung, zum Vergleich heranziehen.

Im pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt in Kiel habe ich Gelegenheit gehabt, sämtliche Sektionsberichte vom 1. 8. 13 bis 1. 8. 33 durchzusehen. Bei den 6581 Sektionen war in 926 Fällen eine Venenthrombose, in 640 Fällen eine Lungenembolie festgestellt (s. Tabelle 1). Arterielle Thrombosen und Embolien des großen Kreislaufs sowie Thrombosen der Pfortader habe ich nicht berücksichtigt, mit Ausnahme eines Falles von paradoxer Embolie. Von den 926 Thrombosen entfielen 461 auf das männliche, 455 auf das weibliche Geschlecht, das sind 49,78 bzw. 50,22 %. Die Verteilung der Gesamtzahl der Thrombosen auf die einzelnen Jahre geht aus der Abb. 1 hervor. (Die den Abb. 1, 1a und 1b zugrunde liegenden Zahlen sind den Tabellen 1a* und 2* entnommen¹.)

Tabelle 1.

Gesamtsektionszahl 1913—1933	Thrombosenzahl	in %	± 3 m	Embolienzahl	in %	± 3 m
6581	926	14,07	1,29	640	9,72	1,11

Tabelle 1b.

		♂	in %	± 3 m	♀	in %	± 3 m
Gesamtsektionszahl							
1913—1933 . . .	6581	3579	54,38	1,92	3002	45,62	1,92
Thrombosenzahl . . .	926	461	49,78	4,89	455	50,22	4,89
Embolienzahl . . .	640	311	48,59	5,82	329	51,41	5,82

Wir finden in den Jahren 1913—1916 relativ hohe Werte von über 10%, wobei aber der große mittlere Fehler zu berücksichtigen ist. In

¹ Die mit einem * versehenen Tabellen und Abbildungen sind aus Ersparnisgründen fortgelassen, stehen aber Interessenten jederzeit zur Verfügung.

den Jahren 1915—1919 erfolgt eine tatsächliche Abnahme um das 4,42fache (1915: 12,61% \pm 6,66; 1919: 2,85% \pm 2,73). In den Jahren 1919—1928 erfolgt ein tatsächlicher Anstieg um das 8,43fache (1919: 2,85% \pm 2,73; 1928: 24,03% \pm 6,99). Auch von 1919—1921 erfolgt ein Anstieg (1919: 2,85% \pm 2,73; 1921: 14,90% \pm 6,39), während das Absinken der Kurve auf 8,05% im Jahre 1923 zufällig sein kann. In den Jahren 1928—1933 kann keine tatsächliche Abnahme festgestellt werden.

Die Prozentzahlen der männlichen Thrombosen wurden aus der Zahl der männlichen Sektionen berechnet (vgl. Abb. 1a). In den Jahren

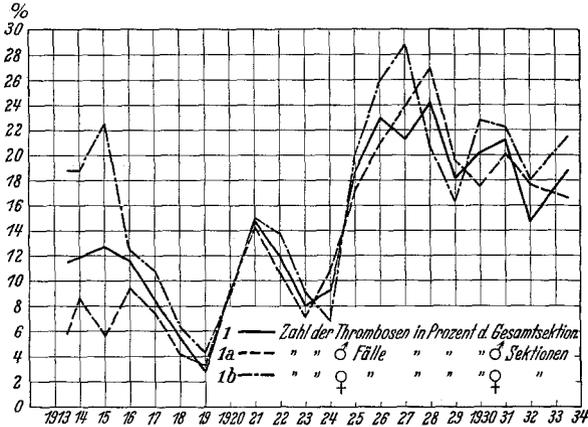


Abb. 1.

1913—1923 schwanken die Werte zwischen 3,16% und 14,17%. Der Abfall der Kurve von 1916—1919, der Anstieg von 1919—1921 sowie das Absinken von 1921—1923 können auf Zufall beruhen. Erst der Anstieg der Kurve von 1923—1928 um das 3,8fache ist ein tatsächlicher (1923: 7,14% \pm 5,46; 1928: 26,96% \pm 9,96). Von 1919—1928 steigen die Prozentzahlen sogar um das 8,53fache an. Die Abnahme in den Jahren 1928—1933 kann zufällig sein.

Der Berechnung der Zahl der männlichen Thrombosen entsprechend wurden die Prozentwerte der weiblichen Thrombosen aus der Zahl der weiblichen Sektionen berechnet. Die Werte liegen in den Jahren 1913 bis 1915 bedeutend höher, als bei den männlichen Fällen, nämlich zwischen 18,75% und 22,42%. Die Abnahme in den Jahren 1915—1919 um das 5,2fache ist im Gegensatz zu den Thrombosen beim männlichen Geschlecht eine tatsächliche. (1915: 22,42% \pm 12,63; 1919: 4,32% \pm 4,77). Der Anstieg der Kurve im Jahre 1919 bis zum Jahre 1921 und der folgende Abfall bis zum Jahre 1924 können durch Zufall bedingt sein, wie wir es auch bei den männlichen Thrombosen gesehen haben. Im Jahre 1924 beginnt nun ein wirklicher Anstieg von 6,87% auf 28,78%, im

Jahre 1927 um das 4,1fache (1924: 6,87% \pm 6,69; 1927: 28,78% \pm 11,82). Vergleicht man das Minimum der Kurve im Jahre 1919 mit dem Maximum im Jahre 1927, dann beträgt die Zunahme sogar das 6,65fache (1919: 4,32% \pm 4,77; 1927: 28,78% \pm 11,82).

Vom Jahre 1927 an läßt sich keine wirkliche Abnahme der weiblichen Thrombosen feststellen. Ebenso, wie die Prozentwerte der weiblichen Thrombosen in den Jahren 1913—1919 zum Teil erheblich über denen der männlichen liegen, wird von ihnen auch ein höheres Maximum erreicht. Während die männlichen Thrombosen von 1923—1928, also innerhalb von 5 Jahren, nur um das 3,8fache zunehmen, beträgt die Zunahme der weiblichen Thrombosen von 1924—1927, also in einem Zeitraum von nur 3 Jahren, das 4,1fache. Beide Kurven haben ihr Minimum im Jahre 1919; die der weiblichen Thrombosen erreicht ihr größeres Maximum aber ein Jahr früher, als die der männlichen, wenn auch die Zunahme der letzteren um das 8,53fache auf den ersten Anblick als größer erscheint.

Stellen wir nun noch einmal zusammenfassend die tatsächlichen Schwankungen in den Kurven heraus, so finden wir bei der Gesamtthrombosenzahl eine Abnahme von 1915—1919 um das 4,42fache und eine Zunahme von 1919—1928 um das 8,43fache. In der Kurve der männlichen Thrombosen finden wir einen Anstieg um das 8,53fache von 1919—1928, in der Kurve der weiblichen Thrombosen eine Abnahme von 1915—1919 um das 5,2fache und einen Anstieg von 1919—1927 um das 6,65fache. Bei der Gegenüberstellung der Jahre 1913—1923 und der Jahre 1923—1933 zu Vergleichszwecken ergibt sich eine einwandfreie, tatsächliche Zunahme der Häufigkeit der Thrombosen, denn die Differenz der beiden Prozentwerte ist das 10,7fache ihres mittleren Fehlers.

1923—1933: 3461 Sektionen mit
639 Thrombosefällen = 18,17% \pm 1,96 (3 m);

1913—1923: 3120 Sektionen mit
287 Thrombosefällen = 9,20% \pm 1,56 (3 m).

$$18,17 = P_1;$$

$$9,20 = P_2;$$

$$P_1 - P_2 = 8,97;$$

$$\text{mittlerer Fehler von } P_1 - P_2 = 0,832;$$

$$8,97 : 0,832 = 10,7.$$

Wie weit stimmen nun diese Ergebnisse mit der bisher erschienenen Literatur überein?

Statistiken aus pathologisch-anatomischen Instituten, die zum Vergleich mit der vorliegenden Arbeit besonders geeignet sind, sind unter anderem von *Axhausen*, *Schleußing*, *Martini*, *Oberndorfer*, *Schulz*, *Kuhn*, *Wassiljeff*, *Wertheimer* und *Schulte* aufgestellt worden. Von diesen Arbeiten wurden die von *Axhausen*, *Schleußing*, *Schulz*, *Kuhn* und *Wertheimer* durch *Nürnberger* bzw. *v. Lucadou* auf ihre Fehlerquellen hin nachgeprüft. *Axhausen* findet in den Jahren 1912—1921 eine Abnahme der Thrombosenzahl um das 2fache, von 1921—1928 eine Zunahme um das 5fache.

Schleuβing findet von 1924—1928 eine Zunahme um das 3fache, *Schulz* von 1925 bis 1927 eine solche um das Doppelte, die aber nach *Nürnberg*er zufällig sein kann. Auch die Zunahme bei *Kuhn* um das 2,2fache in den Jahren 1921—1927 kann durch Zufall bedingt sein. Bei *Wertheimer* ist von 1919—1929 die Zahl der Thrombosen auf das 8fache angestiegen, bei *Martini* von 1918—1928 auf das 3,6fache. *Oberndorfer* errechnet aus Zahlen vor und nach dem Kriege einen Anstieg auf das 2,4fache, während der *Wassiljeff* keine wesentliche Steigerung feststellen kann. *Schulte* findet bei Berücksichtigung des 3fachen mittleren Fehlers in den Jahren 1925—1930 gegenüber den Jahren 1909—1914 nur eine Zunahme um das 1,8fache.

Unter den Internisten stellte *Hegler* in den Jahren 1913—1927 einen Anstieg auf das 16fache fest. *Martini* und *Oppitz* finden von 1921—1927 eine Zunahme um das 4,9fache, während der von *Adolph* und *Hopmann* angegebene Anstieg auf das Doppelte in den Jahren 1912—1927 auf Zufall beruhen kann.

Die Statistik der Thrombose bei chirurgischen Fällen läßt wegen der Art der Zahlenaufstellung einen Vergleich kaum zu. Dagegen stellt *Sellheim* fest, daß die

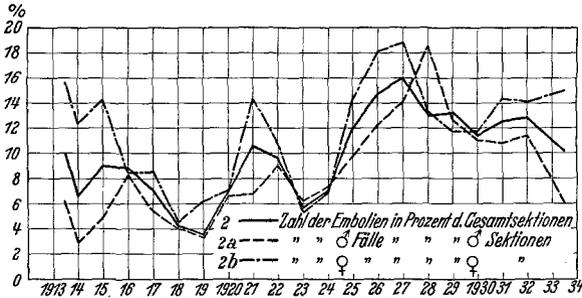


Abb. 2.

Thrombose bei den gynäkologisch-operativen Fällen häufiger ist, als bei den geburts-hilfflichen. *A. Mayer* gibt an, daß die Zahl der Thrombosen sich nach gynäko-logischen Operationen verdoppelt hat, während bei den puerperalen Thrombosen keine Zunahme erfolgte.

Betrachten wir nun die Verteilung der 640 Lungenembolien auf die Jahre 1913—1933, so ergibt sich das Bild der Abb. 2, 2a und 2b, denen die Werte der Tabellen 1a* und 3* zugrunde liegen. Von den 640 Em-bolien entfielen 311 auf das männliche, 329 auf das weibliche Geschlecht; das sind 48,59 bzw. 51,41%.

Die Abb. 2 zeigt uns die Verteilung der Gesamtzahl der Embolien auf die einzelnen Jahre. Das Absinken der Kurve von 1913—1919 ent-spricht dem in der Thrombosenkurve, kann jedoch im Gegensatz zu diesem zufällig sein. In den Jahren 1919—1927 sehen wir ebenso wie bei den Thrombosen einen tatsächlichen Anstieg, und zwar hier um das 4,5fache (1919: 3,57% ± 3,9; 1927: 16,07% ± 6,24). Das Maximum der Em-bolienkurve liegt ein Jahr vor dem der Thrombosenkurve. Das Absinken bis 1933 kann auf Zufall beruhen.

Für die Embolien beim männlichen Geschlecht (vgl. Abb. 2a) schwanken die Werte in den Jahren 1913—1923 zwischen 9,00% und 2,85%. Das Absinken der Kurve von 1916—1919, der Anstieg von 1919

bis 1922 und der folgende Abfall von 1922—1923 können zufällig sein. Sogar die Zunahme von 1923—1928 ist nach der mathematischen Statistik nicht bewiesen, jedoch ist die Gesamtzunahme in den Jahren 1919—1928 um das 5,86fache statistisch einwandfrei (1919: 3,16% \pm 3,72; 1928: 18,52% \pm 8,37). In den Jahren 1928—1933 kann keine wirkliche Abnahme festgestellt werden.

Die Prozentwerte für die Embolien beim weiblichen Geschlecht (vgl. Abb. 2b) schwanken in den Jahren 1913—1917 zwischen 15,62% und 8,43%. Das Absinken der Kurve von 1913—1918 kann auf Zufall beruhen. In den Jahren 1918—1927 erfolgt ein wirklicher Anstieg um das 4,21fache (1918: 4,49% \pm 3,78; 1927: 18,93% \pm 10,23). Der Anstieg von 1918—1921 kann zufällig sein. Vom Maximum der weiblichen Embolien im Jahre 1927 kann bis zum Jahre 1933 keine wirkliche Abnahme festgestellt werden.

Vergleichen wir nun die Kurven der männlichen und weiblichen Embolien, so sehen wir, wie bei den weiblichen Thrombosen, in den Jahren 1913—1918 zum Teil wesentlich höhere Prozentwerte der weiblichen Embolien. Während bei den Thrombosen das Minimum im Jahre 1919 liegt, sehen wir es bei den weiblichen Embolien schon ein Jahr früher auftreten. Auch das Maximum der weiblichen Embolien liegt, dem der weiblichen Thrombosen entsprechend, schon im Jahre 1927. Das Maximum der männlichen Embolien fällt, wie das der Thrombosen, erst in das Jahr 1928. Bei der Gegenüberstellung der Jahre 1913—1923 und der Jahre 1923—1933 ergibt sich eine einwandfreie tatsächliche Zunahme der Häufigkeit der Embolien, denn die Differenz der beiden Prozentwerte ist das 7,2fache ihres mittleren Fehlers.

$$\begin{array}{r}
 1923-1933: 3461 \text{ Sektionen mit} \\
 \quad 417 \text{ Emboliefällen} = 12,46\% \pm 1,68 (3 \text{ m}); \\
 1913-1923: 3120 \text{ Sektionen mit} \\
 \quad 223 \text{ Emboliefällen} = 7,15\% \pm 1,41 (3 \text{ m}); \\
 \quad \quad \quad 12,46 = P_1; \\
 \quad \quad \quad \underline{7,15 = P_2;} \\
 P_1 - P_2 = 5,31; \\
 \text{mittlerer Fehler von } P_1 - P_2 = 0,731; \\
 5,31 \div 0,731 = 7,2.
 \end{array}$$

Es folgt nun wieder ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der bisher erschienenen Literatur. An Arbeiten aus pathologisch-anatomischen Instituten liegen unter anderem Statistiken vor von *Höring (Dambé)*, *Fahr*, *Oberndorfer*, *Martini*, *Schulz*, *Kuhn*, *Wassiljeff*, *Axhausen*, *Domrich*, *Bodon*, *Martini* und *Oppitz*, *Nordmann*, *Kübler*, *Sarasoff*, *Geißendörfer*, *Gruber*, *Wertheimer*, *Schleußing*, *Maresch* und *Schulte*. Ein Teil dieser Arbeiten wurde durch *Nürnberg* bzw. *v. Lucadou* auf ihre Fehlerquellen hin untersucht.

Höring fand in den Jahren 1922—1927 eine Zunahme um das 3,5fache; das Maximum im Jahre 1927 wurde in der Fortsetzung seiner Arbeit durch *Dambé* festgestellt. Die Statistik von *Hörning* und *Dambé* bezieht sich aber ausschließlich auf tödliche Lungenembolien, ebenso wie diejenigen von *Fahr*, *Oberndorfer*, *Martini*,

Domrich, Bodon, Kübler, Geißendörfer, Gruber, Maresch und Schulte. Bei *Fahr* finden wir beim Vergleich der Jahre 1915–1919 mit den Jahren 1925–1927 eine Zunahme um das 10fache, bei *Oberndorfer* beim Vergleich der Jahre 1912–1914 mit den Jahren 1925–1927 eine solche um das Doppelte. *Schulz* vergleicht die Jahre 1915–1926 mit dem Jahr 1927 und findet einen Anstieg auf das fast 4fache, der aber zufällig sein kann. *Kuhn* stellt in den Jahren 1920–1927 eine Steigerung um das 4,6fache fest, *Azhausen* in den Jahren 1921–1928 eine solche um das 9fache, während er innerhalb der Jahre 1912–1921 eine 3fache Abnahme angibt. *Bodon* findet beim Vergleich der Jahre 1911–1913 mit dem Jahre 1928 eine Zunahme um das 4fache. Bei *Martini* und *Oppitz* beträgt die Zunahme von 1921 bis 1927 das 5,4fache, bei *Schleußing* in den Jahren 1924–1928 das 3fache. *Martini* findet in den Jahren 1917–1928 einen Anstieg um das 5,5fache, *Domrich* von 1924–1928 einen solchen um das 3–5fache. *Nordmann* vergleicht die Jahre 1924–1925 mit den Jahren 1926–1927 und stellt eine Zunahme um das 3fache fest. *Kübler* stellt die Jahre 1921–1924 dem Jahre 1926 gegenüber und findet eine

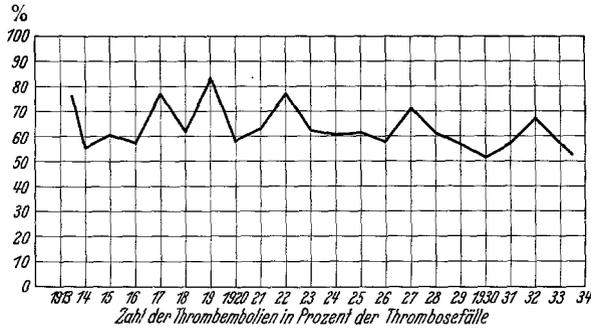


Abb. 3.

Zunahme um das 2,7fache. *Sarasoff* beschreibt zwei Höhepunkte seiner Embolienzahl in den Jahren 1924 und 1929. Bei *Wertheimer* beträgt der Anstieg in den Jahren 1919–1928 das 5,7fache. *Gruber, Geißendörfer, Wassiljeff, Maresch und Schulte* haben keine Zunahme gefunden.

Von den Internisten kann bei *Adolph* und *Hopmann* die Zunahme der Lungenembolien um das 3–5fache in den Jahren 1912–1927 durch Zufall bedingt sein. *Fahr, Kuhn* und *Oberndorfer* betrachten die internen Emboliefälle getrennt von den postoperativen und finden ein Überwiegen der ersteren. Bei der gleichen Betrachtungsweise stellt *Höring* ein Überwiegen der postoperativen Fälle fest. *Azhausen* und *Maresch* beobachten keine Unterschiede in der Häufigkeit der Embolien zwischen postoperativen und internen Fällen.

In der Gynäkologie treten nach *Wernbter* im allgemeinen überhaupt wenig Lungenembolien auf (im Durchschnitt 0,5%). Immerhin stellt *A. Mayer* eine Zunahme der Lungenembolie bei gynäkologisch-geburtshilflichem Material in den Jahren nach 1925 gegenüber den Jahren vor 1925 um das 3fache fest. *Sellheim* findet einen unwesentlichen Anstieg von 1914–1927. Nach *Domrich* haben die Lungenembolien bei gynäkologischen Operationen keine Zunahme erfahren.

Ist die festgestellte Zunahme der Häufigkeit der Lungenembolien nun allein auf die der Thrombosen zurückzuführen oder hat sie vielleicht andere Gründe? Eine erhöhte Mobilisationsneigung der Thromben könnte z. B. zu der Häufung der Embolien um das Jahr 1927 geführt haben. Zur Beantwortung dieser Frage dienen Tabelle 4* und Abb. 3.

Es ist hier das Verhältnis der Thrombosefälle, die zur Embolie führten (Thromboembolien), zur Gesamtzahl der Thrombosefälle in den einzelnen Jahren berechnet. Da die Kurve in ihrem ganzen Verlauf mit nur geringen Schwankungen sich in einem bestimmten Bereich bewegt, ist eine völlige Abhängigkeit der Thromboembolien von der Thrombosenzahl aufgezeigt und damit eine eigene Erklärung für die Zunahme der Embolien wohl ausgeschlossen.

Die Zahl der Thromboembolien in Prozenten der Thrombosefälle beträgt im Durchschnitt 61,23% (s. Tabelle 4*). Bei *Lubarsch* berechnet sich diese Zahl auf 59%, *Martini* findet 55,9%, *Axhausen* 52,9%, *Schulte* 44,59%, *Martini* und *Oppitz* 26,6%.

Welches sind nun die Ursachen der durch die Statistik erwiesenen vermehrten Häufung von Thrombose und Lungenembolie? Um diese

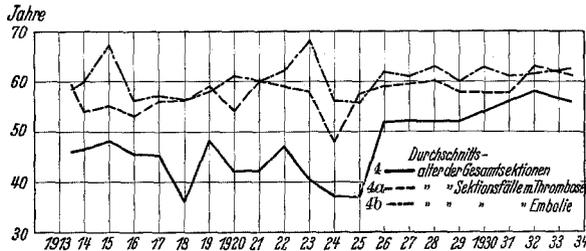


Abb. 4.

Frage zu klären, mußten zunächst die Bedingungen untersucht werden, unter denen die Thrombose und Lungenembolie auftritt. Es bestand die Möglichkeit einer besonderen Neigung zur Thrombenbildung bei einem Geschlecht. An unserem Sektionsmaterial zeigen die Zahlenwerte für männliche und weibliche Fälle in den einzelnen Jahren meist gleichsinnige Schwankungen, so daß die Zunahme der Thrombosen und Embolien nicht ausschließlich auf die eines Geschlechts zurückzuführen ist (vgl. Tabelle 1a*). Im Durchschnitt der Jahre 1913—1933 sind beide Geschlechter gleichmäßig an der Zahl der Thrombosen und Lungenembolien beteiligt (vgl. Tabelle 1b). Dem stehen verschiedene Angaben in der Literatur gegenüber. Auch *Fahr*, *Oberndorfer*, *Axhausen*, *Geißendörfer* und *Schulte* finden keine besondere Neigung zur Thrombose und Embolie bei einem Geschlecht. *Sarasoff*, *Möller*, *Maresch*, *Damlé* und *Bodon* finden dagegen eine stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts.

Eine größere Übereinstimmung finden wir bei den Untersuchern über die Frage, ob das höhere Lebensalter besonders für das Auftreten der Thrombosen und Embolien disponiert sei.

Nach *Lubarsch* entfallen 61% der Venenthrombosen auf das Alter über 50 Jahre. *Fahr*, *Adolph* und *Hopmann* sowie *Maresch* finden die große Mehrzahl der Thrombosen im Alter von 50—70 Jahren, *Schulz* im Alter von 50—80 Jahren und *Martini*

im Alter von 40—70 Jahren. *Geißendörfer* gibt das Alter über 50 Jahre an, während *Schulte* vom 5. Lebensjahrzehnt an eine gleichmäßige Disposition zur Thrombose bis ins hohe Alter hinein beobachtet.

Die Verteilung unserer Thrombose- und Emboliefälle auf die einzelnen Altersklassen zeigen die Tabellen* und Abb. 5a und 5b. Zum Vergleich mit dem gesamten Sektionsmaterial dienen Tabelle* und Abb. 4.

Tabelle 6.

	1913—1933		
	Anzahl	%	± 3 m
Vena femoralis dextra	242	23,98	62,22 } 4,02 3,87 3,06
Vena femoralis sinistra	227	22,49	
Venae femorales	159	15,75	
Plexus prostaticus	133	13,18	3,00
Rechtes Herzohr	89	8,82	2,70
Ventriculus dexter	46	4,55	1,98
Vena iliaca externa sinistra	11	1,18	1,02
Vena iliaca externa dextra	8	0,79	0,84
Plexus uterinus	8	0,79	0,84
Vena cava inferior	7	0,69	0,78
Vena renalis sinistra	7	0,69	0,78
Venae iliaca externae	6	0,59	0,72
Rechter Vorhof	5	0,49	0,66
Vena jugularis communis dextra	5	0,49	0,66
Sinus transversus, links und rechts	5	0,49	0,66
Sinus transversus dexter	4	0,39	0,57
Sinus sigmoideus dexter	3	0,29	0,51
Vena jugularis communis sinistra	3	0,29	0,51
Vena saphena magna dextra	3	0,29	0,51
Vena uterina, links und rechts	3	0,29	0,51
Sinus sagittalis superior	2	0,19	0,42
Sinus longitudinalis dexter	2	0,19	0,42
Vena anonyma	2	0,19	0,42
Vena axillaris dextra	2	0,19	0,42
Vena brachialis sinistra	2	0,19	0,42
Vena iliaca communis	2	0,19	0,42
Vena hypogastrica sinistra	2	0,19	0,42
Vena poplitea sinistra	2	0,19	0,42
Vena saphena magna sinistra	2	0,19	0,42
Venae haemorrhoidales	2	0,19	0,42
Vena spermatica sinistra	2	0,19	0,42
Sinus transversus sinister	1	0,09	0,28
Sinus longitudinalis sinister	1	0,09	0,28
Sinus cavernosus	1	0,09	0,28
Sinus petrosus superior	1	0,09	0,28
Vena jugularis interna	1	0,09	0,28
Vena hemiazygos	1	0,09	0,28
Vena renalis, links und rechts	1	0,09	0,28
Vena uterina dextra	1	0,09	0,28
Plexus ovaricus dexter	1	0,09	0,28
Plexus pudendus	1	0,09	0,28
Venae vesicales	1	0,09	0,28
Linkes Herzohr (paradoxe Embolie)	1	0,09	0,28
Chronisch verr. Endokarditis des Ostium pulmonale	1	0,09	0,28
Zusammen	1009	100	

Aus den Kurven ist ohne weiters ersichtlich, daß die von Thrombosen und Embolien bevorzugten Altersstufen in den einzelnen Jahren stets wesentlich über dem Durchschnittsalter der Gesamtsektionen liegen. Das Durchschnittsalter von allen 6581 Sektionen beträgt 47,61 Jahre, das der Thrombosen 57,79, das der Embolien 60,64 Jahre. Diese Ergebnisse stehen mit den oben angeführten Berechnungen anderer Untersucher im Einklang.

Die Lokalisation der Thrombosen geht aus Tabelle 6 hervor. Wir ersehen daraus, daß 62,22% aller Thrombosen die Venae femorales befallen. Werden die Venen des kleinen und großen Beckens mit in die Berechnung einbezogen, kommen wir sogar auf eine Zahl von etwa 80%. Daß eine größere Neigung der Venen der einen Körperseite zur Thrombenbildung besteht, konnte nicht beobachtet werden. Mit Ausnahme eines Falles von paradoxer Embolie, bei dem ein Thrombus im linken Herzohr bei offenem Foramen ovale zu völligem Verschuß des Stammgefäßes der Arteria pulmonalis geführt hatte, sind alle Thrombosen in den Venen und im rechten Herzen lokalisiert.

Damit übereinstimmend berichten *Joel, Klinge, Miller und Rogers, Martini, Schulte* u. a. von der größeren Häufigkeit der Thrombosen in den Venen der unteren Extremitäten und des Beckens. *Fehling, Werbter, Thorel, Oehler* u. a. finden eine größere Thrombenzahl in den Venen der linken Körperseite, nach *Schulz* dagegen ist die rechte Vena femoralis weit häufiger befallen als die linke. *Schulte* kann eine vermehrte Thrombenbildung links oder rechts nicht feststellen.

Der Sitz der Lungenembolien ist aus Tabelle 7 zu ersehen. Eine überwiegende Beteiligung der rechten Pulmonalarterie mit ihren Verzweigungen an der Embolie ist auffallend, während 1,7% der Embolien das Stammgefäß

Tabelle 7.

		1913—1933		
		Anzahl	%	± 3 m
Rechte Lunge		541	58,17	± 4,83
Linke Lunge		373	40,11	± 4,80
Stammgefäß		16	1,72	± 1,14
Zusammen		930	100	
Rechte Lunge	Ramus dexter	181	33,52	± 6,09
	Hilusgefäße	217	59,83	± 6,33
	Oberlappen	25	4,65	± 2,70
	Mittellappen	12	2,22	± 1,89
	Unterlappen	105	19,44	± 5,10
Zusammen		540	100	
Linke Lunge	Ramus sinister	112	29,95	± 7,11
	Hilusgefäße	176	42,95	± 7,68
	Oberlappen	19	5,08	± 3,39
	Unterlappen	67	17,92	± 5,94
Zusammen		374	100	

allein befallen. Werden die Arterien der rechten Lunge denen der linken gegenübergestellt, so ergibt sich als häufigste Lokalisation die in den beiderseitigen Hilusgefäßen, danach sind der Ramus dexter und sinister in stärkerem Maße beteiligt. Wenden wir den Vergleich auch auf die Arterien der einzelnen Lungenlappen an, so können wir rechts eine geringe Beteiligung der Ober- und Mittellappengefäße, links eine ebensolche der Ober-

Erkrankungen hinzutretende infektiöse Einflüsse können den Anstoß geben, besonders bei begünstigender Kreislaufstörung. Von einer Infektion, einer Gewebnekrose können örtliche und allgemeine Rückwirkungen auf das Blutgefäßsystem ausgehen. Neben den infektiösen Zerfallsvorgängen in Geschwülsten sind hier Stoffwechsel- und Abbauvorgänge zu berücksichtigen, die in ihrer allgemeinen Wirkung infektiösen Einwirkungen gleichkommen.

Auf die Frage nach den Entstehungsursachen der Thrombose kann im Rahmen einer statistischen Arbeit nur soweit eingegangen werden, als es die auf Grund der Statistik gefundenen Ergebnisse erfordern. Im wesentlichen macht man für das Entstehen der Thrombose Veränderungen der Blutzirkulation, der Blutbeschaffenheit und Schädigungen der Gefäßwand verantwortlich.

Die hier im einzelnen nicht wiederzugebenden Anschauungen über die Entstehungsbedingungen der Thrombose können zur Erklärung der festgestellten Zunahme von Thrombose und Lungenembolie mit herangezogen werden. *Gruber, Dietrich* u. a. haben jedoch eine wirkliche Zunahme ernstlich bezweifelt und eine Erklärung in der andersartigen Krankenhausbelegung gesucht. *Wertheimer* stellt dagegen fest, daß interne, chirurgische und gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilungen gleichmäßig an der Zunahme beteiligt sind, und schließt daraus auf einen tatsächlichen Anstieg der Thrombosenziffer. Exakte Beweise für Verschiebungen in der Hospitalisierung und ihren Einfluß im angegebenen Sinne liegen jedenfalls bisher nicht vor.

Viele Autoren, unter anderem *Fahr, Oberndorfer* und *Schulz*, haben ebenfalls die große Zahl der Erkrankungen des Kreislaufs bei den Thrombosefällen beobachtet und im Sinne der Thrombosebegünstigung aufgefaßt. Wie oben gezeigt wurde, ist die Bedeutung infektiöser Einflüsse keineswegs geringer. *Axhausen, Bodon* u. a. sahen mit steigender Zahl der Kreislaufstörungen ein entsprechendes Ansteigen der Thrombosenkurve. Auch damit, daß man die intravenöse Therapie für die Zunahme von Thrombose und Lungenembolie verantwortlich machte, kam man wieder auf die Bedeutung der Herz- und Gefäßerkrankungen zurück. Sollte doch die intravenöse Therapie, besonders bei den Herzkranken, lebensverlängernd wirken und sich daraus die größere Zahl der Kreislaufkranken in den Kliniken und Krankenanstalten herleiten. *Fahr, Höring, Hetttersdorf, Oehler, v. Linhardt* u. a. traten für die Begünstigung der Thrombose durch intravenöse Injektionen ein. In erster Linie dachte man an eine Veränderung der Blutbeschaffenheit oder Schädigung der Gefäßwand durch diese Art der Medikation. *Martini* und *Oppitz* sowie *Schulte* konnten dagegen nachweisen, daß bei den mit intravenösen Injektionen behandelten Patienten die Neigung zur Thrombenbildung nicht größer ist, als bei den nicht intravenös behandelten. *Oberndorfer, Schulz, Joel* u. a. lehnen den ursächlichen Zusammenhang der intravenösen Therapie mit der Zunahme der Thrombosen ab, sind aber der Ansicht, daß die erfolgreiche Herztherapie die Patienten noch das durch Thrombose und Lungenembolie gefährdete Alter erleben läßt. Diese Meinung hat nach *Dietrich* nicht viel Wahrscheinlichkeit, da nicht die alten, lange behandelten Herzfehler den Hauptanteil an den Emboliefällen haben.

Von anderen Autoren wurde eine Zunahme der Thrombose und Lungenembolie auf besondere infektiöse Einflüsse zurückgeführt. Schon *Leichtenstern* berichtet

in seiner Abhandlung über die Grippeepidemie in den Jahren 1889—1890 darüber, daß die Venenthrombose eine wichtige und relativ häufige Folgeerkrankung der Influenza war und nicht selten im Anschluß an eine leichte, kurz dauernde Grippe auftrat. Besonders waren die Venen der unteren Extremitäten, und — häufiger als bei anderen akuten Infektionen —, auch die der oberen Extremitäten befallen. Im Gegensatz hierzu führte die Grippeepidemie von 1918—1922 nur selten zur Thrombose. *Juhl* konnte in einer Arbeit aus unserem Institut unter 285 Sektionen von tödlichen Grippefällen im 1. Quartal des Jahres 1920 nur 3mal eine Thrombose feststellen, von denen eine zur Lungenembolie geführt hatte. Auch von anderer Seite wurde von der geringen Neigung der damals auftretenden Grippe zur Thrombose und Lungenembolie berichtet. Dem entspricht auch das Minimum von Thrombose und Embolie im Jahre 1919 (vgl. Abb. 1, 2 und 3*). Allein die Thrombosen zeigen in den Jahren 1919—1921 einen Anstieg um das 5,2fache, der noch in die Zeit der Grippeepidemie hineinfällt, ohne daß die Thrombose bei Grippe in dieser Zeit häufiger geworden wäre. Dennoch bringen *Franke* und *Butzengeiger* das Ansteigen und Absinken der Thromboseziffer mit einer latenten, chronischen Infektion durch das Influenzagift in Zusammenhang. Wenn es auch feststeht, daß die Thrombose, wie in den Jahren 1889—1890 zu einer häufigen Folgeerkrankung der Grippe werden kann, so kann jedoch bisher die Zunahme von Thrombose und Lungenembolie in den Jahren 1919—1928 durch die Grippeinfektion nicht erklärt werden.

Auch die übrigen Erklärungsversuche sind bis jetzt erfolglos geblieben. In der praktischen Anwendung der Ergebnisse klinischer, experimenteller und statistischer Forschung auf die Verhütung und Behandlung der Thrombose stehen wir noch in den Anfängen.

Zusammenfassung.

Das gesamte Sektionsmaterial des Pathologischen Instituts der Städtischen Krankenanstalt in Kiel in der Zeit vom 1. 8. 13 bis 1. 8. 33 wurde zur Klärung der Frage einer zunehmenden Häufung von Thrombose und Lungenembolie nach mathematisch-statistischen Methoden untersucht. Die Untersuchungen des fast rein internen Sektionsmaterials führten zu folgendem Ergebnis:

1. Unter 6581 Sektionsfällen finden sich 14,07% Thrombosen und 9,72% Lungenembolien.

2. Die Thrombosen und Lungenembolien zeigen in den Jahren 1919—1928 eine bedeutende Zunahme bis auf das 8,53fache. Die Thrombosen beim weiblichen Geschlecht zeigen außerdem in den Jahren 1915—1919 eine starke Abnahme. Ein Absinken der Zahlenwerte nach dem Jahre 1928 ist bei den Thrombosen und Lungenembolien nicht zu verzeichnen.

3. Beide Geschlechter sind im gleichen Maße an der Zunahme von Thrombose und Lungenembolie beteiligt.

4. Die zunehmende Häufigkeit der Lungenembolie ist ausschließlich auf den Anstieg der Thrombosenziffer zurückzuführen.

5. Die Thrombose befällt hauptsächlich das mittlere Lebensalter zwischen 45 und 65 Jahren, das von der Lungenembolie bevorzugte Alter liegt im allgemeinen etwas höher.

6. Die Thrombosen sind überwiegend in den Venen der unteren Extremitäten und des Beckens lokalisiert. Eine Neigung zur Lokalisation in den Venen der rechten oder linken Körperseite besteht nicht.

7. Als Sitz der Embolie wird häufiger die rechte Lungenarterie gefunden, jedoch ist in beiden Lungen der Unterlappen besonders oft betroffen.

8. Unter den wichtigen, ursächlichen Befunden bei den Thrombosefällen nehmen die Infektionen die erste Stelle ein, daneben sind die Kreislaufkrankungen und Geschwülste von wesentlicher Bedeutung.

9. Eine Erklärung für die beobachtete starke Zunahme der Thrombosen und Lungenembolien nach dem Kriege konnte bisher noch nicht gefunden werden.

Schrifttum.

- Adolph, C. H.* u. *R. Hopmann*: Med. Klin. 1928, 1792. — *Aschoff, L.*: Beitr. path. Anat. 52, 205 (1912). — *Axhausen, H.*: Virchows Arch. 274, 188 (1930). — *Bodon*: Arch. klin. Chir. 163, 329 (1931). — *Butzengeiger, O.*: Dtsch. med. Wschr. 1931, 713. — *Damblé, K.*: Z. klin. Med. 121, 663 (1932). — *Dietrich, A.*: Thrombose, ihre Grundlage und Bedeutung. Berlin u. Wien: Julius Springer 1932. — *Domrich, H.*: Dtsch. Z. Chir. 222, 20 (1930). — *Fahr, Th.*: Klin. Wschr. 1927, 2179. — *Fehling, H.*: Thrombose und Embolie nach chirurgischen Operationen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1920. — *Fischer-Wasels, B.* u. *J. Tannenberg*: Die lokalen Kreislaufstörungen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 1927. — *Franke, F.*: Die chronische Influenza. München: Otto Gmelin 1928. — *Münch. med. Wschr.* 1931, 391. — *Geißendörfer, R.*: Klin. Wschr. 1930, 737. — *Gruber, G. B.*: Klin. Wschr. 1930, 721. — *Hegler, C.*: Dtsch. med. Wschr. 1927, 1755. *Hettensdorf*: Dermat. Wschr. 68, 305 (1919). — *Höring, F. O.*: Dtsch. Z. Chir. 207, 360 (1927). — *Joel, W.*: Med. Klin. 1930, 347. — *Juhl*: Virchows Arch. 232, 58 (1921). — *Klinge*: Münch. med. Wschr. 1929, 1699. — *Kretz, R.*: Verh. dtsh. path. Ges. 15, 273 (1912). — *Virchows Arch.* 220, 179 (1915). — *Kuhn, K. J.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 41, 329 (1929). — *Kübler*: Zbl. Chir. 54, 2080. — *Leichtenstern, O.*: Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 4, Teil 1. Wien 1896. *Linhardt, v.*: Münch. med. Wschr. 1926, 1421. — *Lubarsch, O.*: Jkurse ärztl. Fortbildg 7, H. 1 (1916). — *Lucadou, W. v.*: Z. Kreislaufforschg 23 (1931). — *Maresch, R.*: Wien. klin. Wschr. 1928, 1766. — *Martini*: Arch. klin. Chir. 153, 495 (1928). — *Martini, P.* u. *R. Oppitz*: Münch. med. Wschr. 1928, 1593. — *Mayer, A.*: Zbl. Gynäk. 1929, 2770. — *Münch. med. Wschr.* 1931, 179. — *Miller u. Rogers*: J. amer. med. Assoc. 1929, 19 (zit. n. Ref. Med. Klin. 1931, 1767). — *Möller, P.*: Beitr. path. Anat. 71, 27 (1923). — *Norämann, O.*: Chirurg 2, 913 (1930). — *Sitzgsber. chir. Ges. Frankfurt vom 23. 4. 1927.* — *Nürnbergger, L.*: Zbl. Gynäk. 53, 1490 (1921). — *Med. Klin.* 1930, 576. — *Oberndorfer, S.*: Münch. med. Wschr. 1928, 683. — *Oehler, S.*: Münch. med. Wschr. 1927, 1662. — *Poll, H.*: Klin. Wschr. 1928, 1777. — *Med. Welt* 1933, 1370. — *Ribbert, H.*: Dtsch. med. Wschr. 1912, 1577. — *Sarasoff, D.*: Arch. klin. Chir. 161, 493 (1930). — *Schleußing, H.*: Klin. Wschr. 1929, 2125. — *Schulte, H. J.*: Z. klin. Med. 21, 380 (1932). — *Schulz, K.*: Krkh.forsch. 7, 83 (1929). — *Sellheim, H.*: Zbl. Gynäk. 1929, 2654. — *Stuber, B.* u. *K. Lang*: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Berlin 1930. — *Thorel*: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Lubarsch-Ostertag Jg. 18, Abt. 1915. — *Wassiljeff, J.*: Kazan. med. Ž. 1929, Nr. 4 (zit. n. Ref. Zbl. Path. 47, 33 (1930)). — *Wermbter, F.*: Zbl. Gynäk. 1925, 1560. — *Wertheimer, C.*: Klin. Wschr. 1931, 1387.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel [Vorsteher:
Prof. Dr. W. Gerlach].)

Ovarialcarcinom und Rete ovarii.

Von

Dr. J. Wallart und Dr. S. Scheidegger.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. März 1934.)

Bei der histologischen Untersuchung des Eierstockes ist es notwendig, nicht nur die in der Rinde und im Mark gelegenen, vom Follikelapparat stammenden Bildungen zu betrachten, obwohl diese Gebilde bei der heutigen Einstellung der Biologie mit Recht im Vordergrund des Interesses stehen. Es ist jeweils nötig, die Keimdrüse auch noch weiter nach unten hin histologisch zu untersuchen, nach dem Mesovar und dem Ligamentum latum zu. Man stößt hier auf Gewebsformationen, die in der Gegend des Hilus ovarii liegen, auf das sogenannte Rete ovarii.

Es ist eine Bildung, die aus mehr oder weniger verzweigten Strängen und Schläuchen von Epithelzellen besteht. Diese sind von einem aus kurzen bindegewebigen Zellelementen zusammengesetzten Mesenchymgewebe begrenzt. Das letztere geht ohne scharfe Grenze in das faserige Gewebe der Umgebung über. Die Verzweigungsform der Stränge und Schläuche wird vielfach als „geweihähnlich“ bezeichnet, besonders in den Zellanreihungen, die keine innere Lichtung besitzen. Man begegnet außerdem Formationen, die den Acini von Drüenschläuchen entsprechen und die hier und da sogar kleinere und größere cystische Ausweitungen aufweisen. Die Epithelien sind verschiedenartig, je nachdem sie einer Geschlechtsdrüse der einen oder anderen Genitalphase entstammen, so daß einmal man plattgedrückte, endothelartige, der Verlaufsrichtung des Stranges entsprechende Zellanordnungen vor sich hat, in anderen Phasen teilweise kubische Elemente, teils zylindrische Epithelien zu finden sind, deren Kern- und Protoplasmateil starke Verschiedenheiten aufweisen und alle möglichen Erscheinungsformen annehmen kann.

Nicht selten findet man an ihnen einen deutlich entwickelten Flimmerbesatz und kann auch mikrochemisch eine Schleimproduktion deutlich nachweisen. Neben dieser Verschiedenheit ihrer Struktur ist außerdem auffallend die wechselnde Anordnung und topographische Beziehung.

Sie finden sich, wie schon erwähnt, im Hilus. Sie sind hier in der ganzen Längsachse des Ovars verstreut auffindbar, in kleineren oder größeren Gruppen angeordnet. Diese sind bald durch zarte Ausläufer miteinander verbunden, bald anscheinend völlig voneinander getrennt. Wenn man jedoch mit Hilfe von Serienschritten die Präparate durchmustert, so findet man im umgebenden Gewebe versteckt meistens lockere Stränge aus gleichartigen Epithelien, die eine Verbindung zwischen den einzelnen Gruppen von Schläuchen und „Geweihen“ darstellen. Diesen Verbindungssträngen, die aus noch undifferenzierten Elementen bestehen, ist unseres Erachtens eine große Bedeutung beizumessen, wie später ausgeführt werden soll. Als eine Besonderheit müssen wir erwähnen, daß sich in diesen Formationen sehr häufig Bildungen finden, die Anklänge an die Glomeruli der Urniere aufweisen. Es sind das die sog. Pseudoglomeruli mit oft reich

entwickelten Gefäßschlingen. Dieser kurzen Beschreibung des Rete ist noch beizufügen, daß sich im allgemeinen die reichlichsten Formationen im kranialen Teil der Keimdrüse, beim Menschen also im lateralen vorfinden, während sie in der Regel im caudalen — uterinen — Teil des Ovars spärlicher und oft unansehnlicher werden.

Außerdem sei bemerkt, daß das Rete des Eierstockes dem Rete testis homolog ist.

Bei Betrachtung dieser eigenartigen Gewebsformationen interessieren uns besonders zwei Fragen: einmal diejenige des Ursprunges und dann diejenige der funktionellen Bedeutung.

In bezug auf den Ursprung des Rete sind auch heute noch die Meinungen sehr geteilt. Die einen leiten das Rete von der ersten der drei Einwucherungen des Oberflächenepithels (Keimepithel) der Keimdrüse ab, so *Coert, Rielaender, Allen, Buchler, R. Meyer, Kingsbury*. Andere nehmen an, daß die Entstehung dieser Bildungen von Proliferationen der äußeren Kapsel der Urnierenglomeruli abzuleiten sei, so *Mihal-kowicz, Janosik, de Winiwarter* und *Sainmont*. Letzterer Meinung haben auch wir uns angeschlossen, nachdem *Roessle* und *Wallart* in einem Falle von Aplasie beider Ovarien die Entwicklung des Rete aus dem in der Oberkante des Ligamentum latum liegenden *Wolffschen* Körper unzweifelhaft nachweisen konnten. Die gleiche Entstehungsweise hat einer von uns (*Wallart*) beim Hunde beobachtet.

Es besteht jedoch noch eine dritte Ansicht, die durch die neueren Arbeiten von *Fischel* an Bedeutung gewonnen hat. Es ist das die Annahme einer spontanen Entstehung der Reteschläuche aus dem Mesenchymgewebe, das unterhalb des Oberflächenepithels der Keimdrüsenanlage liegt. Einen gleichen Entstehungsmodus nimmt er auch für alle übrigen Formationen der Geschlechtsdrüse, die *unter* dem sogenannten Keimepithel liegen, an.

In Einklang mit der auch von uns vertretenen Ansicht eines *Wolffschen* Ursprunges des Rete stehen die Beobachtungen, nach welchen innige Zusammenhänge zwischen den Rete- und Epophéronsclhäuchen festgestellt wurden. *E. Weishaupt* konnte diese Verbindung beim Meer-schweinchen nachweisen. Wir werden später noch auf diese Zusammenhänge zurückkommen.

Bestehen demnach bei der Frage über den Ursprung des Rete Meinungs-verschiedenheiten, so sehen wir dagegen bei der anderen Frage, derjenigen der funktionellen Wertung, eine fast völlige Interesselosigkeit. Es wird im allgemeinen das Rete als ein embryonales Überbleibsel angesehen, dem jede funktionelle Bedeutung abgesprochen wird. Bei genauer Beobachtung dieses Gebildes und seiner wechselnden Erscheinungsform während der verschiedenen Perioden des Geschlechtslebens ist eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorhanden. Es können je nach den pathologischen Zuständen der Genitalorgane gewisse auffallende Veränderungen aufgefunden werden. In Erkenntnis dieser Tatsachen hat

Wallart als Zusammenfassung einer hierüber referierenden Arbeit die Ansicht vertreten, daß das Rete ovarii ein wesentliches Organ der Keimdrüse darstellt und nicht nur als ein rudimentäres Überbleibsel einer embryonalen Formation aufgefaßt werden kann. Gestützt wird diese Ansicht außerdem ganz erheblich durch den Nachweis einer innigen und reichen Versorgung des Rete mit sympathischen Nerven. Seine Funktion ist jedoch bis heute noch unbekannt. Ausgehend von den beiden genannten Fragen ergibt sich für den Pathologen die Fragestellung: ob das Rete Ausgangspunkt von Neubildungen werden kann.

Schon öfters ist in verschiedener Weise diese Bedeutung des Rete bearbeitet worden. Einer von uns (*Wallart*) hat 1931 zu dieser Frage einen kurzen Beitrag geliefert und einen Überblick über die Literatur gebracht. Bei Durchsicht der verschiedenen Literaturangaben findet man einmal Autoren, welche direkt vom Rete als Ursprung von Tumoren sprechen. *v. Franqué* verneint die Frage, während *v. Babo*, *Vassmer*, *Schickelé*, *Bonnet*, *de Winivarter*, *R. Meyer*, *Weishaupt*, *Forque* und *Massabuan*, *Kaufmann*, *Masson*, *Aschoff* und *Kermauner* sie entweder direkt bejahen oder doch die Möglichkeit ihres Ursprunges zugeben. Daneben findet man wieder Forscher, die allgemein von Abkömmlingen oder Überresten des *Wolffschen* Körpers sprechen und diese als Ursprung von Eierstocksgeschwülsten ansehen: *Orth*, *Ribbert*. *Walhard* beschreibt ausführlich schlauchartige Bildungen im Hilus und im Mesovar, von denen Tumoren ausgehen können, ohne jedoch diese Schläuche als Rete zu bezeichnen. Nach seiner ganzen Ausführung besteht jedoch kaum ein Zweifel, daß es sich um dieses handelt. *R. Meyer* hat in einer neueren Arbeit (1930), die in der obigen Zusammenstellung erwähnt ist, bei dieser Sichtung insofern eine Sonderstellung eingenommen, als er von Bildungen spricht, die sich später zu tubulären Formationen, sei es in weiblicher, sei es in männlicher Richtung hin entwickeln und Ausgangspunkt von Tumoren werden können.

Verschiedene der oben erwähnten Untersucher, die eine Entstehung von Tumoren aus Abkömmlingen des *Wolffschen* Körpers annehmen, sprechen von „versprengten Keimen der Urniere im Ovar“. Wenn man sich jedoch auf den Boden des *Wolffschen* Ursprunges des Rete stellt, so braucht man nicht erst solche versprengte Keime vorzusetzen. Die verschiedenen Formationen des Rete, die man immer trifft, können allein schon die Matrix von Geschwulstbildungen darstellen. Besonders können es jedoch jene oben erwähnten lockeren Reihen von *Wolffschen* Epithelien sein, die wir als Verbindungsbrücken der vereinzelter Schlauchkomplexe nachgewiesen haben, und denen sehr wohl jene „ambivalente Potenz“ innewohnen kann, von der *R. Meyer* spricht. Selten sind nun die Beobachtungen, in denen man an ein und demselben Organ den stufenweisen Übergang von normalem Rete bis zur Geschwulstbildung verfolgen kann, und die so klar liegen wie diejenigen, die *Wallart* (1931) beschrieben hat. Häufiger dagegen findet man in Ovarien eine Entfaltung des Rete, die man im Vergleich mit den gewöhnlichen Verhältnissen zum mindesten als exzessiv, zum Teil geradezu als geschwulstähnlich bezeichnen muß. Gewisse cystisch-papillomatöse Tumoren des Ovars sind oft derartig beschaffen, daß man einen Ursprung aus dem Rete annehmen muß.

Zwei Fälle, die uns deutliche Veränderungen des Rete zeigen, mit starker Ausbildung und Wucherung dessen Schläuche, wurden am hiesigen Pathologischen Institut untersucht. Es konnte dabei ein tumorartiges Wachstum nachgewiesen werden.

Als ersten Fall möchten wir den Befund mitteilen, den wir an einem Ovar erhoben haben, das bei der Operation eines myomatösen Uterus mitentfernt wurde. Dieses Präparat von einer 46jährigen Person (E. N. 1280/32) ließ interessante Veränderungen am Rete nachweisen.

Aus der Krankengeschichte entnehmen wir folgende Angaben: Menses vor Operation oft unregelmäßig, teils ante —, teils postponierend, 3–5wöchentlich, stets sehr stark, bis 8 Tage dauernd. Bei der Operation fand sich ein großer Konglomerattumor von vereinzelt z. T. subserösen Myomknoten, die teilweise in das Ligamentum latum hinein entwickelt waren. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab, daß die Knoten in der Uterusmuscularis typische Fibromyome sind mit leichter Wachstumstendenz der Muskulatur, ohne degenerative Erscheinungen des bindegewebigen Anteiles. Die Mucosa uteri wies einen leichten Grad von Adenomyomatosis auf. Das Ovar zeigte einzelne bindegewebige zarte Membranen der Oberfläche und war mit der normal inserierenden Tube leicht verwachsen. Die Oberfläche des 35:27:20 mm messenden Eierstockes ist leicht gefurcht und läßt einzelne kleine Follikelcysten durchschimmern.

Dieses Ovar wurde zur histologischen Untersuchung in üblicher Weise durch Sagittalschnitte in 5 genau registrierte Blöcke zerlegt. Bei Durchmusterung der einzelnen Präparate zeigen sich Bilder, die für eine Poly-Hypermenorrhoe typisch sind. Die Rinde ist stark verbreitert, die Stromazellen sind in kräftiger Entwicklung mit großen Kernen und deutlichem Protoplasmasaum. Der Follikelapparat zeigt einen Zustand überstürzter Reaktion. Wachsende und atresierende *Graaf'sche* Bläschen in allen Stadien mit ihren Endprodukten sind da: Corpora fibrosa auf allen möglichen Stufen der Entwicklung und Rückbildung stehend, bis zum echten Corpus albicans. Außerdem jene vielgestaltigen hyalinen Bildungen, die sich deutlich färberisch unterscheiden, zum Teil einem älteren, zum Teil einem jüngeren Bindegewebe entsprechen. Außerdem kommen ungesprungene Follikel vor, mit Proliferation der Granulosazellen. Diese Zellen zeigen zum Teil papilläre Anordnungen, die nach dem Zentrum des Follikels zustreben: Abortivformen der Corpora lutea. Die interstitielle Drüse ist reich angelegt, teils in Form breiter Bänder von groß entwickelten Zellen an den wachsenden Bläschen teils als fächerförmige feste Zellkomplexe mit mehr oder weniger deutlichem zentralen bindegewebigem Kern.

Die Ovarialgefäße zeigen die bekannten Veränderungen der Ovulationssklerose. An den stark entwickelten Nervenstämmen treffen wir im Hilus und im Mesovar paraganglionäre Zellformationen. Die Tube, die in jedem Block im entsprechenden Segment untersucht wurde, ist frei von Entzündung. Stark ausgebildet ist das Epooophon mit strotzenden epithelialen Schläuchen, umgeben von breiten Muskelschichten. Es erstreckt sich bis zum Ansatz des Mesovars und ist in sämtlichen 5 untersuchten Blöcken nachweisbar.

Da wir in diesem Fall das Rete zum Zielpunkt unserer Betrachtung gemacht haben, so sollen die Verhältnisse, wie sie sich in den verschiedenen Ovarabschnitten nachweisen ließen, besonders dargestellt werden. Im caudalen, d. h. uterinen Pol des Ovars finden wir das Rete an gewohnter Stelle im Hilus in Form mehrerer verzweigter Schläuche mit hochzylindrischem Epithel. Daneben begegnen wir Zellsträngen, die gegen

und in das Mesovar hinziehen, die einzelnen Elemente mit spärlichem Protoplasma versehen. In unmittelbarer Nähe dieser epithelialen Formationen findet sich bald straffes, bald lockeres Bindegewebe von kurzspindeligen Zellen aufgebaut. Weiterhin, gegen den kranialen Pol zu, werden die Reteschläuche reichlicher, verzweigen sich stärker und ziehen in das Mesovar hinein. Daneben sehen wir immer noch jene oben genannten Zellstränge, oft parallel verlaufend, die wie langgestreckte Lymphspalten aussehen, deren Elemente jedoch den unverkennbaren Typus der Retezellen tragen. Sie unterscheiden sich von anderen Zellen

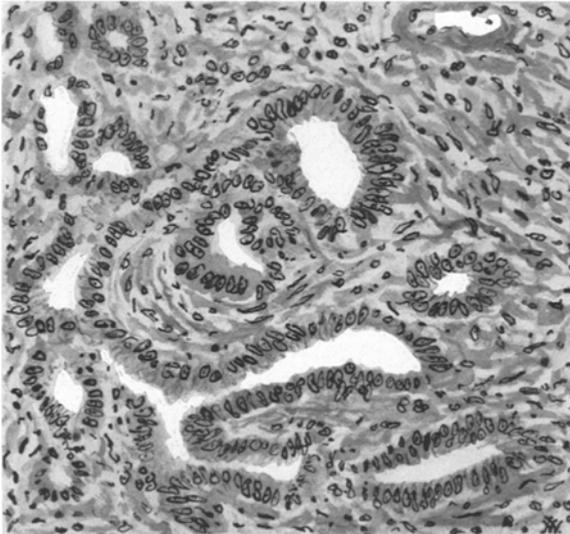


Abb. 1. Rete ovarii. Adenomatöse Bildungen. Pseudoglomeruli und epitheliale Schläuche. Epithelbelag einschichtig hochzylindrisch.

schon durch ihr färberisches Verhalten. Gegen die Mitte des Eierstocks ist die im Hilus gelegene Partie des Rete an Umfang und Gestaltung erheblich verändert. Die Epithelien der Schläuche sind eng gestellt, hochzylindrisch, oft büschelförmig gegen das Lumen vorgetrieben, die sämtlichen Schläuche überall stark verzweigt. Dort, wo Ausläufer desselben entfernt vom Hauptkomplex angetroffen werden, erscheinen sie vielfach als Epithelrosetten, umgeben zunächst von lockerem kurzfasrigem Bindegewebe, nach außen hin begrenzt von gröberem Zügen kollagenen Gewebes, in das glatte Muskelfasern eingelagert sind. Solche Verzweigungen erstrecken sich bis zum Ansatz des Mesovars ans Ligamentum latum. Andererseits lassen sich in der Mesosalpinx Bildungen des Epoophorons finden, die bis in unmittelbare Nähe dieser Reteschläuche reichen. Je weiter die Epoophoronschläuche nach dem Ligamentum latum zu wachsen, desto weniger werden sie von glatten Muskel-

fasern umgeben, so daß sie zuletzt von den eigentlichen Reteschläuchen nicht mehr unterschieden werden können. Man muß hier einen Übergang der einen in die andere Formation annehmen.

Noch ausgesprochener wird dieser Übergang im kranialen Ende des Ovars. Das Rete im Hilus nimmt den Charakter eines Adenoms an (Abb. 1), es werden reich verzweigte epitheliale Schläuche mit Pseudoglomeruli gebildet. Diese Bildungen — von der Urniere her abzuleiten — sind im Ovar oft zu finden, sie gehen durch das Mesovar bis zu dessen

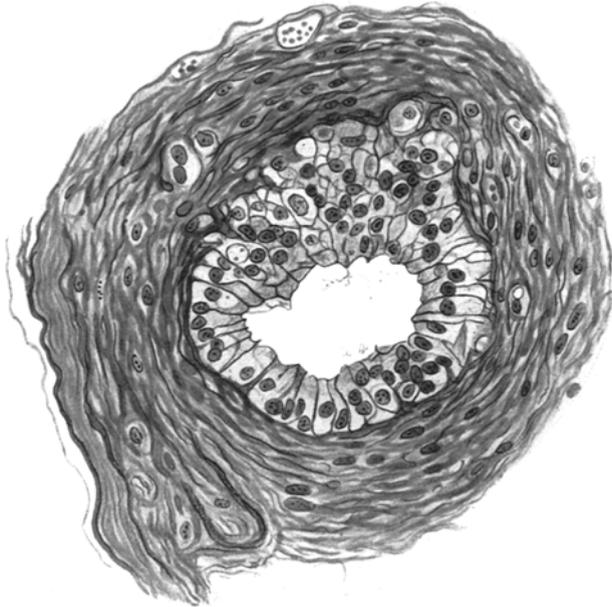


Abb. 2. Epoophoron. Starke Epithelüberhöhungen und Sprossungen. Mehrschichtigkeit desselben. Das Lumen ist zum Teil sehr stark verengt. Epithelpolymorphie.

Ansatz am Ligamentum latum und von da setzen sie sich in Form eines Schweifes auf die Mesosalpinx fort, um allmählich in die bekannten Formationen des Epoophorons überzugehen. Diese letzteren Epoophoronschläuche zeigen nun eine besondere Tendenz des Epithels zu wachsen und zu wuchern, wie man sie sonst kaum antrifft (Abb. 2). Die Abgrenzung gegen die Muskelschicht ist kaum mehr scharf. Es finden sich Epithelien von mehr rundlicher oder polygonaler Form und stark wechselnder Zellgröße.

Im letzten Block des Ovars, im kranialen Abschnitt, ist das Rete sehr stark entwickelt. Die einzelnen Teile der epithelialen Formationen erstrecken sich über das ganze Mesovar und den unteren Teil der Mesosalpinx. Sie erscheinen bald als langgestreckte, im Durchschnitt spaltförmige Schläuche mit kubischem oder zylindrischem Epithel, bald als

vielgestaltige papilläre Cysten, mit Mehrschichtung des Epithelbelages. Teilweise finden sich histologische Bilder, wo von einem infiltrierendem Einwachsen gegen das lockere Stroma in die Ligamente der Keimdrüse und des Eileiters gesprochen werden kann. Entzündliche Veränderungen im Stroma fehlen.

Während in den meisten dieser Bildungen das Epithel äußerst stark wechselt, so daß wir in den langgestreckten Schläuchen niedrig kubische,

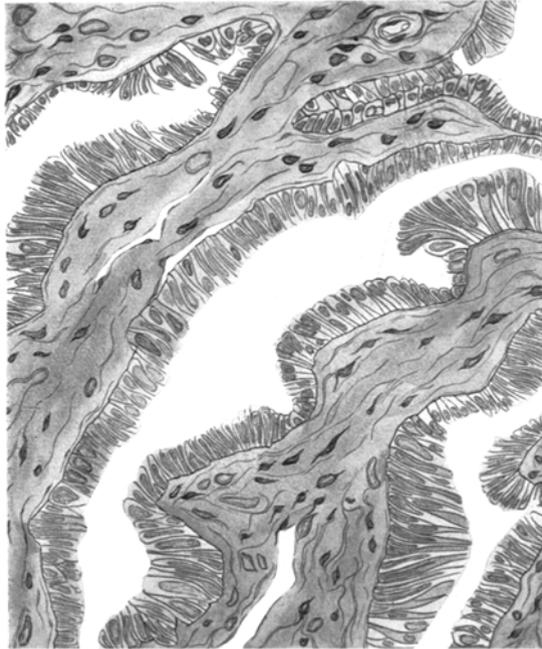


Abb. 3. Rete ovarii. Starke papilläre Sprossungen des Epithels mit Überhöhung und Mehrschichtigkeit. Deutliche Wachstumstendenz bei vereinzelt atypischen Mitosen. Stroma locker gebaut, zellarm.

teils flache endothelartige außerdem wiederum hochzylindrische flimmertragende Epithelsäume finden, so zeigt eine unter der Serosa gelegene Cyste der Mesosalpinx auffallende Papillenbildung des Epithels. Es kommt zu kurz zylindrischen Zellen mit Flimmerbesatz, einzelne der Epithelien sind blasig, mit ovalen, basal gelegenen zum Teil mit stäbchenförmigen Kernen.

Die hohe Wachstumstendenz des aus der Urniere stammenden Zellmaterials zeigt uns ein Ausschnitt aus einem der Teile des oben genannten „Schweifes“, der bis dicht unter die Schleimhaut der Tube vorgedrungen ist (Abb. 3). Bei der Abbildung fallen die papillären Bildungen auf, mit dem hochzylindrischen oft büscheligen Epithel bei

zellarmem, locker aufgebautem Stroma. Es finden sich an einzelnen Stellen sehr starke Sprossungen und Epithelotypen, die deutlich einen Übergang zur malignen Entartung erkennen lassen.

Bei einem zweiten Fall konnten wir gleichartige Epithelanordnungen und papilläre Bildungen im ganzen Eierstock nachweisen. In diesem Fall lag ein ausgereifter Krebs vor mit Metastasierung. Es handelt sich um ein primäres doppelseitiges Ovarialcarcinom, das sowohl am Eierstock wie in den übrigen Organen diese adenomatösen Bildungen, die stark verzweigten geweihartigen Drüsenschläuche mit dem hohen zylindrischen Epithel zeigte.

Eine 61jährige Frau, die an einem ausgedehnten Abdominalcarcinom gestorben war, zeigte bei der Sektion (S. 515/32) eine dichte Aussaat von Geschwulstknoten

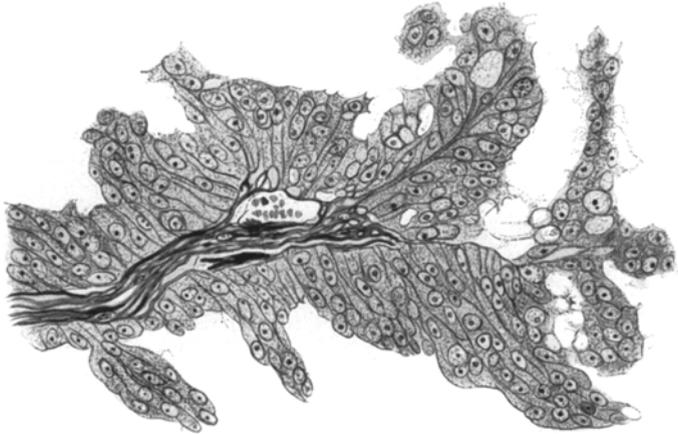


Abb. 4. Ovarialcarcinom: Papillärer Krebs mit teilweise „geweihartiger“ Zellanordnung.

im ganzen Mesenterium und Netz. Beide Ovarien waren knapp faustgroß, von kleineren und größeren weichen Knoten durchsetzt, die zum Teil eine elastische, zum Teil eine harte Konsistenz aufwiesen. Auf dem parietalen Blatt des Peritoneums war eine dichte Aussaat feinsten Geschwulstknotchen vorhanden. Die Tuben waren vollkommen zart, nicht mit den Eierstöcken verwachsen. Die Adnexe mit dem Uterus nirgends verwachsen. Tumorgewebe fand sich im Zwerchfell und in einzelnen abdominalen Lymphknoten.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Doppelseitiges primäres Ovarialcarcinom mit dichtester Carcinose des ganzen Bauchfells, Durchwachsung des Netzes und des Zwerchfells, vereinzelte Metastasen der Leber.

Bei der histologischen Untersuchung des Primärtumors sowie verschiedener Metastasen zeigt sich, daß es sich überall um den gleichen Krebs handelt. Es kommt zur Ausbildung von großen, stark verzweigten Drüsenschläuchen mit spärlichem Stroma, das wenig von Gefäßen durchsetzt ist und sich aus lockeren spindelförmigen Elementen aufbaut (Abb. 4). Die einzelnen Epithelien zeigen reichlich atypische Kernteilungen, ziemlich reichliche Kernpyknoten und ein sich verschiedentlich stark färbendes Protoplasma. Die Epithelanordnung zeigt wechselnde Bilder, es kommt zur Überhöhung und Mehrschichtigkeit und an vielen Stellen zur deutlichen

papillären Sprossung. Diese Formationen von Schläuchen und Papillen zeigen den Zellcharakter des Rete und des Epoophoron.

Man muß aus dieser Bildung auf einen Zusammenhang zwischen Rete und Ovarialcarcinom schließen. In dem ersten Fall kommen Epithelbildungen vor, die Übergänge zur malignen Entartung aufweisen, im letzteren Fall liegt ein ausgesprochenes Carcinom vor, das schon infiltrierend das ganze Keimgewebe durchsetzt und metastatisch andere Organe ergriffen hat.

Zusammenfassung.

Bei einer 46jährigen Frau zeigt das Rete ovarii eine ungewöhnlich starke Ausbildung mit epithelialen Wucherungen und mehrschichtiger büschelförmiger Epithelanordnung.

Bei einer 61jährigen Frau fand sich ein doppelseitiges primäres Ovarialcarcinom mit Metastasierung in Netz und Lymphknoten. Histologisch besteht eine auffallende Übereinstimmung der Epithelien und der „geweihtartigen“ Drüsenbildung dieses Krebses mit den Reteveränderungen im ersten Fall.

Es besteht die Möglichkeit, daß papilläre Ovarialcarcinome, wenn es zur Ausbildung von „geweihtartigen Schläuchen“ kommt, vom Rete abzuleiten sind.

Schrifttum.

- Allen*: Amer. J. Anat. 5 (1905). — *Aschoff, L.*: Pathologische Anatomie, Bd. 2, 6. Aufl. 1923. — *Babo, Agnes v.*: Arch. Gynäk. 61 (1900). — *Bonnet, R.*: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte, 1907. — *Borst, M.*: Die Lehre von den Geschwülsten, 1902. — *Buehler u. Felix*: Entwicklungsgeschichte des Urogenitalsystems. Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte, 1906. — *Coert*: Diss. Leyden 1898. — *Döderlein, A.*: *Zweifel-Payr*: Die Klinik der bösartigen Geschwülste, 1927. — *Felix, W.*: Die Entwicklung der Haut- und Geschlechtsorgane. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen von *Keibel u. Mall*, Bd. 2, 1910. — *Fischel, A.*: Z. Anat. 92 (1930). — *Forgue u. Massabuan*: Gynécologie. Tome 34 du Nouveau Traité de Chir. par: *Le Dentu et Delbet*, Paris 1916. — *Franqué, O. v.*: Z. Geburtsh. 39 (1896). — *Janosik*: Arch. mikrosk. Anat. 64 (1904). *Kaufmann, E.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 8. Aufl. 1922. *Kermauner, F.*: Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane. *Halban-Seitz*: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. 1925. — *Kingsbury*: Amer. J. Anat. 15 (1913). — *Masson, P.*: Tumeurs. Diagnostics histolog. Paris 1923. — *Meyer, R.*: Z. Geburtsh. 71 (1912). — Zbl. Gynäk. 1905. — Stud. Path. Entw. 2 (1914). — Beitr. path. Anat. 84 (1930), Festschrift für *E. Kaufmann*. — *Milchalcovicz*: Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. 2 (1885). — *Orth, J.*: Pathologisch-anatomische Diagnostik, 1900. — *Rieländer*: Habil.schr. Marburg 1904. — *Ribbert, H.*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, 1908. — *Rössle, R. u. J. Wallart*: Beitr. path. Anat. 84 (1930), Festschrift für *E. Kaufmann*. — *Schickele, R.*: Zbl. Path. 15 (1904). — *Vassmer, W.*: Arch. Gynäk. 60 (1900). — *Wallart, J.*: Contribution a l'étude des origines du Rete ovarii. Bull. Histol. appl. 5 (1928). Archives de Biol. 40 (1930). — *Walthard*: Z. Geburtsh. 49 (1903). — *Weishaupt, E.*: Stud. Path. Entw. 2 (1914). — *Winiwarter, de u. Sainmont*: Archives de Biol. 24 (1908—09).

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien
[Vorstand: Prof. J. Erdheim].)

Über die linksseitige totale Kavernenlunge.

Von

Dr. L. Elliott Siltzbach, New York City.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Februar 1934.)

Einleitung.

Bei den Leichenöffnungen an Lungentuberkulose Verstorbener ist es in unserem Seziersaal seit langem aufgefallen, daß von Zeit zu Zeit immer wieder Fälle vorkommen, welche sich dadurch auszeichnen, daß bei ihnen die eine Lunge von der Spitze bis zur Basis kavernös zerstört ist, wobei jeder Lappen seine eigene Kaverne besitzt oder aber die ganze Lunge von einer einzigen Höhle eingenommen ist. Die sonst in großen Kavernen vorhandenen in der Regel freien Gefäß- und Bronchialstränge fehlten in diesen Fällen so gut wie vollständig, vielmehr ist die Höhlenwand auffallend glatt, von Lungengewebe mit freiem Auge nichts oder fast nichts mehr erkennbar und die außerordentlich verkleinerte Lunge rings von einer ungemein dicken Pleuraschwarte umgeben. Es ist klar, daß eine solche weitgehende, ja sogar nicht mehr zu überbietende Zerstörung einer Lunge bis zur Erreichung dieses Endergebnisses lange Zeit brauchte und daß nur der gute Zustand der anderen Lunge es möglich macht, daß die einseitige Zerstörung diesen denkbar höchsten Grad erreicht. Es ist daher selbstverständlich, daß die tuberkulöse Veränderung der weniger erkrankten Lunge selbst zur Zeit der Obduktion unvergleichlich viel geringer sein muß, und wir werden weiter unten hören, daß die Erkrankung dieser Lunge verhältnismäßig erst spät einsetzt, also wahrscheinlich lange Zeit völlig gesund bleibt, während die Kavernenlunge schon weitgehende Zerstörungen aufweist.

Um Einblick in die Häufigkeit dieser *einseitigen totalen Kavernenlunge*, wie wir diese Form der Lungentuberkulose nennen wollen, zu gewinnen, wurden die 7360 Obduktionsprotokolle unserer Krankenanstalt aus den letzten 8 Jahren 1925—1932 durchgesehen. Darunter fanden sich 2061, welche von unserer Tuberkulosestation herkommen, 1050 Männer und 1011 Frauen. Dies waren mit sehr vereinzelt Ausnahmen (Lungenblutung bei Bronchuscarcinom, Pneumonie oder Aortenaneurysma) durchwegs Fälle von Lungentuberkulose. Unter diesen fanden sich 9 Fälle von einseitiger totaler Kavernenlunge mit der ungemein auffallenden Besonderheit, daß alle diese 9 Fälle *linksseitig* waren und ausnahmslos *Frauen* betrafen. Auf das weibliche Tuberkulosematerial berechnet,

ergibt das 0,89% ; auf das gesamte weibliche und männliche Tuberkulosematerial bloß 0,44%. Ein rechtsseitiger oder ein männlicher Fall ist uns nicht untergekommen. Diese 9 Fälle finden sich in der Tabelle 1 zusammengestellt, aus der hervorgeht, daß in unserem Material sich diese Erscheinung, mit Ausnahme einer 54jährigen Frau, bloß auf das Alter von 22—39 Jahren beschränkt. Das durchschnittlich geringe Alter tuberkulöser Leichen im allgemeinen mag darin zum Ausdruck kommen.

Tabelle 1. Eigenes Material.

Fall	Geschlecht	Alter in Jahren	Linke Lunge	Rechte Lunge	Komplikationen	Gesamtdauer der Krankheit, anamnestisch in Jahren
1	♀	36	Zwei getrennte Höhlen	Im Oberlappen Kaverne, käsig-pneumonische Herde und Konglomerattuberkeln, solche vereinzelt auch im Mittellappen	Darm- und Kehlkopftuberkulose, Amyloidose	7
2	♀	22	Eine Höhle, basal geringste Parenchymreste	Schiefrige Induration des Oberlappens, Kreideherde im Ober- und Mittellappen. In diesen auch Kavernen. Käsig Pneumonie und Konglomerattuberkeln im Unterlappen	Darm- und Kehlkopftuberkulose, Amyloidose	9
3	♀	39	Eine Höhle	Stationäre Kaverne und Konglomerattuberkeln im Oberlappen	Darmtuberkulose, Amyloidose	6
4	♀	27	Eine Höhle	Konglomerattuberkeln des Ober- und Mittellappens	Kehlkopftuberkulose, allgemeine Miliare	20
5	♀	32	Eine Höhle	Stationäre Kaverne im Oberlappen. Konglomerat- und ältere Miliartuberkeln in allen Lungenlappen	Kehlkopftuberkulose	1
6	♀	33	Zwei kommunizierende Höhlen	Käsig-pneumonische Herde in frischem kavernösem Zerfall in allen 3 Lappen, aber 8 Monate ante mortem Lunge radiologisch normal	Darm- und Kehlkopftuberkulose, Amyloidose	6
7	♀	36	Zwei getrennte Höhlen	Konglomerattuberkel des Ober- und Unterlappens. 2 Monate ante mortem radiologisch nur kleine Flecken im Oberfeld	Darmtuberkulose, Kniegelenkfungus	5
8	♀	54	Eine Höhle	Stationäre Kaverne und vereinzelte Konglomerattuberkeln im Oberlappen	Darm- und Kehlkopftuberkulose, Amyloidose	12
9	♀	37	Zwei getrennte Höhlen	Frische Kaverne im Oberlappen	Kehlkopftuberkulose	8

Der Greisentuberkulose scheint die besondere Form der einseitigen totalen Kavernenlunge nicht zuzukommen, was aus folgendem Umstand hervorgeht. In unserem Institute werden auch die Obduktionen des städtischen Versorgungshauses vorgenommen, welches auch eine sehr große Anstalt für Lungentuberkulose besitzt. Doch sind die hier in Pflege befindlichen Fälle weit überwiegend Greisentuberkulose. Zur Probe wurden daher auch noch 4 Jahrgänge der Obduktionsprotokolle des Versorgungshauses durchgesehen, aber mit gänzlich negativem Ergebnis, weshalb das weitere Suchen unterblieb. Ferner ist aus der Tabelle zu sehen, daß 5mal *eine einzige* Kaverne die Lunge von der Spitze bis zur Basis aushöhlte (Abb. 4), während in 4 Fällen der Ober- und Unterlappen *je eine* eigene Kaverne besaß (Abb. 2), welche nur einmal untereinander mehrfach in Verbindung standen, sonst aber durch die Interlobärschwarte völlig voneinander getrennt waren. Es sei noch hinzugefügt, daß in allen unseren Fällen, sowie in denen des noch anzuführenden Schrifttums, die totale Kavernenlunge gänzlich *schwartig angewachsen* und stets, oft sehr *erheblich*, durch Schrumpfung *verkleinert* war.

Die Veränderungen der *rechten Lunge* waren vor allem dadurch charakterisiert, daß sie überwiegend frisch waren; so fanden sich nur in einem Fall schiefrige Induration und abgekapselte Kreideherde, während progrediente Konglomerattuberkulose mit Ausnahme eines Falles stets anzutreffen war, in 7 Fällen Kavernen, in 3 Fällen frische käsige Pneumonie und einmal Miliartuberkulose. Alles in allem aber waren die rechtsseitigen Veränderungen sehr wechselnd, bald gering, bald auch recht ausgedehnt, freilich aber gegen die linksseitige Veränderung auch dann stark zurücktretend, denn es gab stets noch reichlich atmungsfähiges Lungengewebe, was bei dem praktisch völligen Fehlen der linken Lunge eigentlich selbstverständlich ist. Es ist ja klar, daß nur eine wenigstens leidlich gut funktionierende rechte Lunge es der linken ermöglichen konnte, diese weitestgehende und schon ganz alte Zerstörung durchzumachen. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß in der letzten Lebenszeit nicht auch die das Leben aufrecht erhaltende rechte Lunge einer frischen tuberkulösen Veränderung verfällt. Vielmehr ist dies sogar sozusagen der Anfang vom Ende, d. h. die wirkliche letzte Todesursache, während die völlige Vernichtung der ganzen linken Lunge jahrelang das Leben nicht gefährdet. Hier sei ein Fall angeführt, der in unsere Tabelle I nicht aufgenommen wurde, weil es sich nicht um eine totale Kavernenlunge handelt, doch erscheint dieser Fall hier von Interesse, da er sozusagen ein frühes Stadium der in Rede stehenden Form von Lungentuberkulose darstellt.

Es war bezeichnenderweise auch dies eine Frau, Emilie P., 61 Jahre alt, am 9. 11. 33 obduziert. 15 Jahre vor dem Tode zum erstenmal krank. Sie starb nicht etwa an ihrer Lungenerkrankung, sondern an einer Rückenmarksmetastase eines 1½ Jahre vor dem Tode operativ entfernten Vaginalcarcinoms. Die folgenden Lungenveränderungen waren ein Nebenbefund bei der Obduktion. Wieder war es

die linke Lunge, in der der Oberlappen bis auf einen halbbohnen großen, aber nicht tuberkulösen, bindegewebig-verödeten Lungenrest in der Lingula absolut völlig von einer einzigen riesigen Kaverne zerstört war, durch die freie Gefäß- und Bronchialstränge zogen. Im Unterlappen fand sich nur noch ein ganz kleiner Rest wohl lufthaltigen, aber tuberkulosefreien Lungengewebes erhalten. Sonst aber war der ganze Unterlappen von schiefriger Induration mit wenigen eingestreuten Tuberkeln völlig eingenommen. Es war also die *linke Lunge* praktisch genommen *ganz zerstört*, außerdem stark verkleinert und bis auf einen kleinen Rest gänzlich durch eine $\frac{3}{4}$ cm dicke Schwarte angewachsen. In auffallendem Gegensatz dazu war die *rechte völlig frei* von aktiver Tuberkulose und bloß in der Spitze enthielt sie eine ganz zarte, kleine, der Pleura anliegende Pubertätsnarbe. Der Fall zeigt somit ein Stadium, in dem, trotzdem die linke Lunge praktisch schon ganz zerstört war, in der rechten die sonst das Ende herbeiführende Tuberkulose noch gar nicht einmal angefangen hat. Einen ganz identischen Fall beschreibt *Trautner*, nur daß bei ihm neben der rechten Spitzennarbe auch schon stecknadelkopfgroße Knötchen, also der Beginn aktiver Tuberkulose sich fanden.

5 unserer Fälle wiesen *Amyloidose* auf und alle zeigten *Tuberkulose des Kehlkopfes* oder des *Darmes* oder beides nebeneinander.

An der Hand der Tabelle 2 sei noch angeführt, was das *Schrifttum* über unseren Gegenstand enthält, soweit heutzutage das Schrifttum über Lungentuberkulose überhaupt noch zu überblicken ist. Es ergibt sich, daß bisher von neun Verfassern je ein Fall einseitiger totaler Kavernenlunge anatomisch beschrieben worden ist. Aber keiner von ihnen hat das Typische dieser Erscheinung erfaßt und hervorgehoben, wie es aus unseren eigenen und den Fällen des Schrifttums, also insgesamt aus 18 Fällen, sehr klar hervorgeht. Auch im Schrifttum überrascht wieder das starke Überwiegen der Linksseitigkeit. Es ist gut, daß aus dem Schrifttum sich zeigen läßt, daß diese Veränderung *auch rechts* vorkommt, was allerdings nur einmal der Fall war, denn das bewahrt uns vor dem Fehler anzunehmen, die Veränderung sei unbedingt linksseitig, wie das in unserem Materiale in der Tat zutrifft. Immerhin sticht die Linksseitigkeit so auffallend hervor, daß wir sie in den Titel dieser Mitteilung aufgenommen haben. Daß in unserem Material ausschließlich das weibliche *Geschlecht* betroffen war, ist wohl kein reiner Zufall. Im Schrifttum sind allerdings beide Geschlechter etwa gleich stark betroffen. Im übrigen aber waren die Veränderungen der einseitigen totalen Kavernenlunge des Schrifttums genau die gleichen wie in unserem eigenen Material, d. h. bald war die ganze Lunge von einer einzigen, bald jeder Lappen von seiner eigenen Kaverne zerstört. Die Veränderungen der rechten Lunge waren, soweit man dies den Angaben entnehmen kann, ungefähr dieselben wie in unseren eigenen Fällen. Das gleiche gilt auch für die Komplikationen sowie für die allerdings *cum grano salis* zu nehmenden anamnestischen Angaben über die Gesamtdauer der Krankheit. Auch das Alter der Schrifttumsfälle bewegt sich ungefähr in denselben Grenzen wie bei unseren eigenen Fällen, d. h. mit Ausnahme eines 61jährigen Individuums, waren alle Fälle zwischen 21—44 Jahre alt (bei uns 22—37). In unsere Tabelle 2 wurden nur solche Fälle des Schrifttums aufgenommen,

Tabelle 2. Schrifttum.

Fall	Verfasser, Jahr	Geschlecht	Alter in Jahren	Linke Lunge (anatomisch)	Rechte Lunge	Komplikationen	Gesamtdauer der Krankheit, anatomisch in Jahren
10	<i>Itard</i> (1803)			Eine Höhle			
11	<i>Gendrin</i> (1847)	♀	24	Zwei getrennte Höhlen mit Strängen	Alle drei Lappen tuberkulös infiltriert	Darmtuberkulose	?
12	<i>Jaccoud</i> (1885)	♂	23	Zwei kommunizierende Höhlen mit Gefäßsträngen	Zahlreiche kleine Kavernen in allen drei Lappen		?
13	<i>Brauer und Gekler</i> (1904)	♂	41	Zwei kommunizierende Höhlen; basal geringe Parenchymreste. 2 Jahre antemortem klinisch Unterlappen noch nicht erkrankt	Große Kaverne im Ober-, kleine im Unterlappen. Käsiges Infiltrat im Mittel- und Unterlappen. 2 Jahre antemortem rechte Lunge klinisch noch gesund		22
14	<i>Jones und Worrall</i> (1913)	♀	21	Eine Höhle	Kaverne im Oberlappen. Inseln von Tuberkulose im Mittel- und Unterlappen	Darm- und Kehlkopftuberkulose, Amyloidose	1
15	<i>Zandré</i> (1918)	♀	44	Eine Höhle mit Gefäßsträngen und geringen Parenchymresten mediastinal	Ober- und Unterlappenkaverne. Frische zerfallende Käseherde im Mittelappen	Amyloidose	12
16	<i>Courcoux und Lermoyer</i> (1919)	♂	Erwachsener	Eine Höhle mit Gefäß- und Bronchialsträngen, basal geringe Parenchymreste	Ausgedehnte tuberkulöse Pneumonie		?
17	<i>Roubier</i> (1924)	♀	37	Anatomisch keine Angaben, radiologisch Infiltrate im Oberlappen	Eine Höhle. Geringfügige Parenchymreste im Unterlappen mediastinal		2
18	<i>D'Hour und Delcour</i> (1928)	♂	61	Eine Höhle mit Strängen, geringe Parenchymreste	Kaverne der Spitze und Inseln tuberkulöser Infiltrate		4

welche durch die Leichenöffnung sichergestellt sind. Aus diesem Grunde fand aber auch der Fall *Snoy* keine Aufnahme in die Tabelle, weil er nicht durch die Obduktion sichergestellt ist, wiewohl die klinische Beobachtung und nicht zuletzt der Umstand, daß es sich um eine Frau und um eine linksseitige Veränderung handelt, es sehr wahrscheinlich macht, daß in der Tat eine linksseitige totale Kavernenlunge vorliegt. Auch *Michels* fand, da seine Fälle nur klinisch und röntgenologisch beobachtet wurden, keine Aufnahme in die Tabelle 2, aber er ist der einzige, der seiner Verwunderung darüber Ausdruck gibt, daß seine beiden und die ihm bekannten Fälle des Schrifttums stets die linke Lunge betrafen.

I. Kasuistik, Fall 1 und 2.

Von unseren 9 eigenen Fällen wurden bloß 2, die nicht besonders aus-
gesucht waren, zur mikroskopischen Untersuchung bestimmt, wobei die
Absicht bestand, die Untersuchung so gründlich als möglich durchzu-
führen, um womöglich auch mikroskopisch die Besonderheiten dieser Form
von Lungentuberkulose klarzulegen. Zu diesem Zwecke wurde die linke
Lunge in ihrer Gänze in Scheiben von passender Größe zerlegt und aus-
nahmslos alle der mikroskopischen Untersuchung zugeführt. Dies ergab
im Falle 1 73, im Falle 2 61 untersuchte Stellen der linken Lunge. Und
da auch die Gegend, aus der die Stücke stammten, notiert war, ließ sich
zum Schluß der denkbar genaueste Einblick in die Gesamtveränderung
der totalen Kavernenlunge gewinnen. Es gehören somit diese Lungen zu
den bisher am vollständigsten durchuntersuchten im Tuberkuloseschritt-
tum. Von jeder Stelle wurde zumindest eine Hämatoxylin-Eosin- und
eine *Weigert*-Färbung durchgeführt. Im Falle 2 wurde durchwegs auch
ein *van Gieson*-Schnitt angefertigt, aber nur wenige in Fall 1. Außerdem
kam vielfach auch wegen Amyloidose Kongorotfärbung, ferner *Ziel-
Neelsen* und die *Gram*-Färbung in Verwendung. Von sämtlichen an-
gefertigten Schnitten wurden möglichst genaue Befunde niedergeschrieben
und die für beide Fälle gemeinsame, zusammenfassende Darstellung
(s. unten) fußt auf diesen Befunden.

Fall 1. B. S., 36jährige Frau, verheiratet, kinderlos. Mutter mit 33 Jahren
an Lungentuberkulose gestorben. Patientin erkrankte 7 Jahre vor dem Tode an
linksseitiger Rippenfellentzündung. 2 Jahre später Kaverne des linken Oberlappens.
Pneumothoraxversuch wegen Verwachsungen mißlungen, daher Nervenschnitt auf
dieser Seite. Darauf stellte sich ungewöhnlicher Zwerchfellhochstand ein, der zu
manchen abdominalen und Herzbeschwerden führte, worüber in einer Arbeit von
Kenner, Weiß und *Pesek* nachzusehen ist. Uns hier geht allein die Lungenerkrankung
an. Zwei Jahre vor dem Tod plötzliche Verschlechterung und seither Temperatur-
erhöhung, vermehrter Auswurf und allmähliche Gewichtsabnahme bis zum Tode.
In dieser Zeit muß auch die rechtsseitige Oberlappentuberkulose dazu gekommen sein,
welche bei der letzten Aufnahme, einen Monat vor dem Tode, erstmals festgestellt
wurde. Unter schwerem Abführen und Marasmus erfolgte der Tod. Im Harn
fand sich 18–20‰ Eiweiß. Sputum: *Koch* positiv schon 5 Jahre vor dem Tode.
Fahraeus bis 27. Der letzte klinische Lungenbefund lautet: Dämpfung über beiden

Oberlappen, rechts mit Bronchialatmen und klingendem, kleinblasigem Rasseln; links jedoch abgeschwächtes Bronchialatmen mit amphorischem Beiklang und metallischem Rasseln. Starke Linksverlagerung des Herzens.

Röntgenbefund (Abb. 1). *Links*: Halbthorax eingeengt. Obere Rippen steiler, die Intercostalräume enger. Zwerchfell hoch, an der dritten Rippe. Herz und Gefäße stark nach links verlagert. Lungenfeld verkleinert, zum größten Teil von einer schlauchartig langen, räumlich wahrscheinlich ausgedehnteren, gekrümmten Höhle

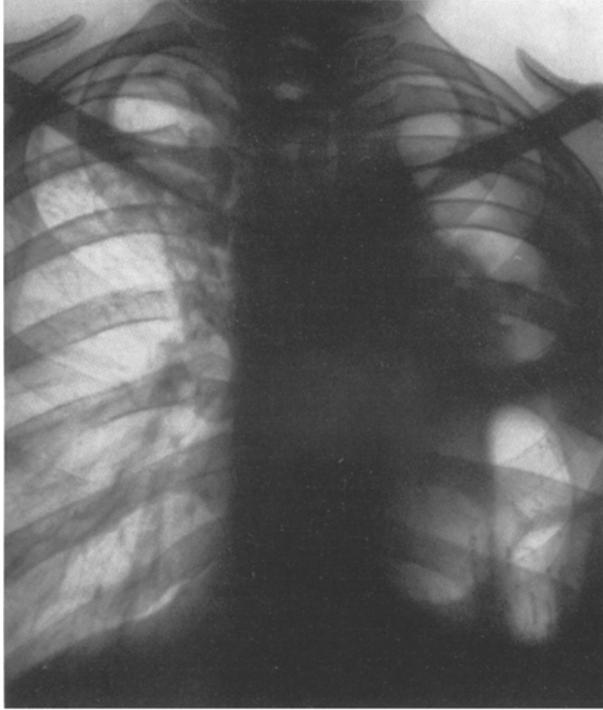


Abb. 1, Fall 1. Letztes Röntgenbild der Patientin.

mit zahlreichen Buchten eingenommen. 1–2 cm dicke Kavernenschwarte. Kein lufthaltiges Lungengewebe nachweisbar. — *Rechts*: Verdichtete Spitzenpleura. Im Spitzenfeld spärliche, infraclavicular reichliche, härtere Flecken und Streifen und eine 1–2 cm große, schräg ovale Ringfigur neben kleineren, auf Höhlen verdächtigen Aufhellungen. Im Unterfeld einzelne harte Flecken. Die Grundhelligkeit der Lunge vermehrt. — *Ergebnis*: Vorwiegend fibröse Phthise links mit einer großen, die linke Lunge fast ganz einnehmenden Kaverne und hochgradiger Schrumpfung. Rechts im Obergeschoß produktiv-fibröse Verdichtung, kleinere Kaverne, Emphysem.

Leichenöffnung. Die linke Lunge auf kaum Faustgröße geschrumpft (Abb. 2). Von der Spitze bis zur Zwerchfellkuppe bloß 9 cm hoch und völlig schwartig angewachsen (d). Dabei die Zwerchfellkuppe außerordentlich hoch, an der dritten Rippe stehend, und das Herz nach links verlagert. Auf der Schnittfläche Ober- und Unterlappen von je einer großen Kaverne völlig ausgehöhlt (a, b). Beide Höhlen

durch eine schwielige Scheidewand (c) getrennt, welche dem schwartig verödeten Interlobärspace entspricht. Die Innenfläche der Kavernen von rotem gesundem Granulationsgewebe ausgekleidet und verhältnismäßig glatt, doch stellenweise haften ihr eitrig-gelbe Gewebsetzen locker oder fest an. Auf der Schnittfläche der Schwarte zieht außen entlang dem Granulationsgewebe ein schmaler, anthrakotischer Streifen, aber Lungengewebe auf der Schnittfläche makroskopisch nicht

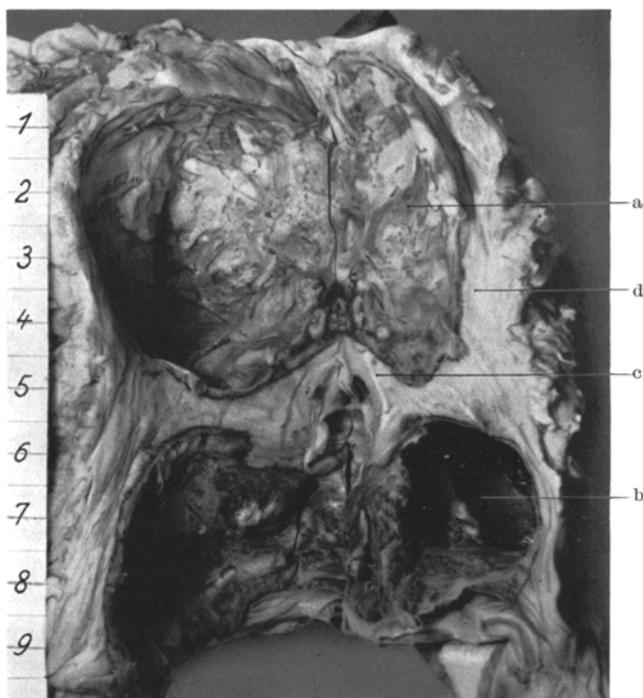


Abb. 2, Fall 1. Schnittfläche der linken Lunge, der Maßstab gibt Zentimeter an. Zwischen der den Oberlappen a und der den Unterlappen b völlig zerstörenden Kaverne die schwielige Scheidewand c, welche mit der schwieligen Kavernenwand an der Pleura costalis d zusammenhängt.

nachweisbar. In den stark anthrakotischen Hilus-Lymphdrüsen stellenweise Kalkherde. Außerordentlich verschieden ist das Bild der rechten Lunge. Sie zeigt nur stellenweise lockere Anwachsung des Oberlappens, kompensatorisches Emphysem und ist im Bereiche des Unterlappens vollkommen, im Bereiche des Mittellappens fast vollkommen frei von Tuberkulose. Der Oberlappen dagegen enthält kleine, schiefrig abgekapselte Käseherde, eine mandarinengroße Kaverne, basal hinten käsige Pneumonie und vorne fortschreitende Konglomerattuberkel, die vereinzelt auch im Mittellappen anzutreffen sind. Eine frische unspezifische Bronchopneumonie im rechten Unterlappen ist als terminal anzusehen. Schwerste, alte Tuberkulose des Dünn- und Dickdarms, im letzteren vernarbend und schon deutlich stenosierend. Unbedeutende Kehlkopftuberkulose. Sagomilz, Amyloidose der Nieren, des Dünn- und Dickdarmes. Diffus fibrinös-eitrige Peritonitis. Über die durch den ungewöhnlichen Zwerchfellhochstand bedingte eingreifende Lageveränderung der

Baucheingeweide, die Lufteinblasung in die Bauchhöhle und die terminale Peritonitis finden sich die nötigen Angaben bei *Kenner*, *Weiß* und *Pesek*.

Fall 2. M. S., 22jährige Frau. Siebenmaliger Spitalaufenthalt. Mutter leidet an Lungentuberkulose. Patientin erkrankte 9 Jahre vor dem Tode. Im Beginn bestand linksseitige Rippenfellentzündung; dann schloß sich eine linksseitige kavernöse Lungentuberkulose an. Das Sputum war schon 7 Jahre vor dem Tode *Koch*-positiv. 3 Jahre vor dem Tode linksseitiger Nervenschnitt. *Fabraeus* fast immer über 20, maximal 35. Immer wieder Temperaturerhöhung. — Gestorben in schwerster Kachexie mit Ödem. Im Harn fand sich 18—25⁰/₁₀₀ Eiweiß. Es ist sehr lehrreich,

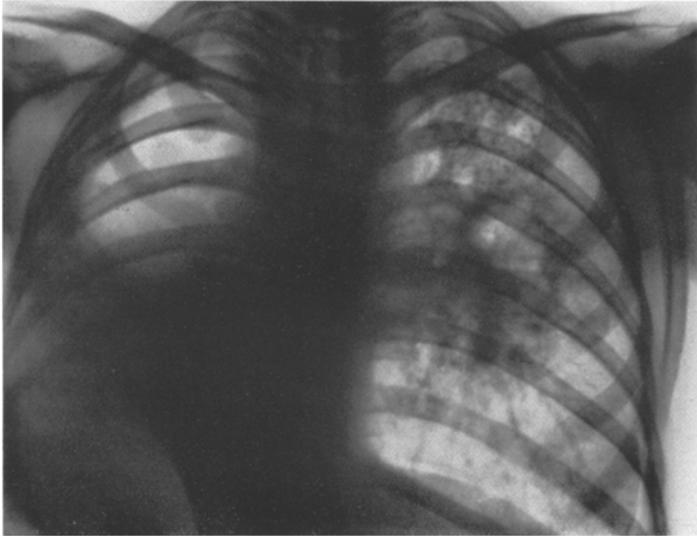


Abb. 3, Fall 2. Letztes Röntgenbild der Patientin.

den Gang des Fortschreitens der Lungentuberkulose, wie er in den letzten 6 Lebensjahren gelegentlich des siebenmaligen Spitalaufenthaltes radiologisch verfolgt werden konnte, kurz zu überblicken. Schon 6 Jahre vor dem Tode fand sich bei der ersten Untersuchung eine linksseitige Oberlappenkaverne, doch war sie damals erst recht klein und hat sich dann im Laufe der folgenden Jahre fortschreitend so stark vergrößert, daß sie schließlich sozusagen die ganze Lunge von der Spitze bis zur Basis aushöhlte.

Röntgenbefund (Abb. 3). Links: Zwerchfellstand wegen Fehlens der Magenblase nicht feststellbar, doch scheint das Zwerchfell in die Höhe gerückt. Mehr als die obere Hälfte des normalen Lungenfeldes von einer großen einheitlichen Höhle eingenommen, die von der Spitze bis zur Basis von einer 1 cm dicken Kavernenschwarte eingehüllt ist. Basal in der Höhle etwas Flüssigkeit. Im Lungenfeld zahlreiche kleine Kalkherde, zum Teil in Gruppen; im Hilus eine Gruppe größerer Kalkherde. Trachea, Gefäße und Herz nach links verlagert. — Rechts: Reichlich härter- und weicherfleckige Verschattungen im Oberfeld. Weichflächige Verschattung in Mittelhöhe, darin 2 cm große Aufhellung mit etwas Flüssigkeit und einige kleine Aufhellungen in der Umgebung. Im Unterfeld medial ein Kalkherd. — *Ergebnis*: Große Kaverne links, die fast die ganze Lunge konsumiert hat. Rechts im Oberfeld

zahlreiche fibröskalkige Herde, in Mittelhöhe ein vorwiegend exsudativer Herd mit mehreren Kavernen.

Leichenöffnung: Die *linke Lunge* auf Kleinf Faustgröße verkleinert (Abb. 4), in ihrer Gänze schwartig angewachsen (b) und von der Spitze bis zur Basis so vollständig von einer einzigen Kaverne (a) eingenommen, daß auf der angelegten Schnittfläche Lungengewebe selbst nicht mehr zu sehen war. — *Rechte Lunge:* Der Oberlappen stark verkleinert, fast zur Gänge schiefrig induriert und zahlreiche kreidige Einlagerungen aufweisend. Im Mittellappen mehrere abgekapselte Kreideherde, eine wallnuß- und eine haselnußgroße Kaverne und sonst keine aktive Tuberkulose. Im Unterlappen vorne eine ganze Gruppe kleiner käsig-pneumonischer Herde und

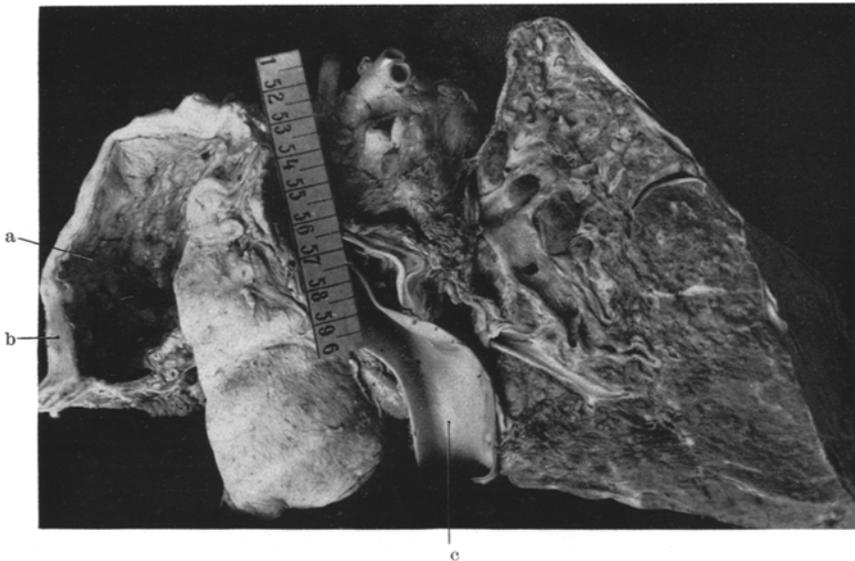


Abb. 4, Fall 2. Ansicht beider Lungen von rückwärts. Die linke Lunge eingeschnitten und die beiden Hälften auseinandergelegt, von der rechten Lunge die Schnittfläche der vorderen Hälfte zu sehen, die hintere Hälfte entfernt. Die linke Lunge sehr stark verkleinert, von der Spitze bis zur Basis von einer einzigen Kaverne a eingenommen und von der schwierigen Kapsel b umgeben. c absteigende Brustaorta. Der Maßstab gibt Zentimeter an.

rückwärts mäßig zahlreiche, aber junge, fortschreitende Konglomerattuberkeln. Tuberkulöse Kehlkopfgeschwüre. Zahlreiche Narben nach geheilten tuberkulösen Geschwüren im aufsteigenden Colon. Unwesentliche exzentrische Hypertrophie der rechten Herzkammer, trotz allgemeinem Marasmus. Concretio cordis cum pericardio. Höchstgradige Amyloidose der ungeheuer vergrößerten Leber, Amyloidose der Nieren, aber keine der Milz.

II. Mikroskopische Veränderungen der Kavernenlunge.

1. *Veränderungen an der Pleura pulmonalis.* Bei der mikroskopischen Untersuchung der weitestgehend zerstörten linken Lunge erwies sich der Gebrauch der *Weigert-Elasticafärbung* und insbesondere die Beachtung der *Elastica der Pleura pulmonalis* vom größten Nutzen für das

Verständnis der mikroskopischen Veränderungen. Da die Lunge kavernös zerstört und die Kaverne von der Pleuraschwarte umgeben war, konnte nur noch mittels der *Weigert*-Färbung erkannt werden, ob sich die Zerstörung noch auf das Lungengewebe beschränkte oder schon bis zur Pleura pulmonalis reichte oder aber schon über die Pleura pulmonalis hinaus, d. h. bis in das pleurale Schwartenbindegewebe hinein sich erstreckte. Bei keiner anderen Färbung konnten diese Fragen beantwortet werden. Es kann daher nicht nachdrücklich genug auf die Beachtung der Elastica der Pleura pulmonalis hingewiesen werden. Im folgenden sei darüber berichtet, was mittels der Elasticafärbung diesbezüglich festgestellt werden konnte.

Die Elastica der Pleura pulmonalis war *nirgends normal*; wo sie noch samt den periphersten Lungenläppchen erhalten war, war sie in beiden Fällen vergrößert, geschlängelt (Abb. 7a), aus einer oder mehreren Häuten zusammengesetzt, nur selten zart. Einmal lag in Fall 1 in der Elastica ein kleiner Kalkherd mit metaplastischem Knochen. Ein ununterbrochener Verlauf der Pleuraelastica auf längere Strecken fand sich in beiden Fällen fast nur an der Lungenbasis. Zwischen der Elastica und den periphersten Lungenläppchen lag in beiden Fällen eine bald dünne, bald dicke Schicht eines gefäßreichen Bindegewebes, manchmal mit Lymphzellen und feinen elastischen Fäserchen. Einige Male, namentlich im Falle 2, fanden sich miliare Tuberkeln darin, die die Pleuraelastica zerstörten. Im Falle 2 waren überdies auch noch um die Unterbrechungsstellen gequollener elastischer Fasern Fremdkörperriesenzellen und gelegentlich sogar Fremdkörpergranulome zu finden.

Doch fanden sich in beiden Fällen *Unterbrechungen* der Pleuraelastica aus anderen Gründen noch viel häufiger, so z. B. durch eitrig-einschmelzende Pleura pulmonalis vom seinerzeitigen Pleuraempyem aus, während derzeit die Pleurahöhle durch eine Schwarte verödet ist. Oder kleine Löcher in der Pleuraelastica dienen Gefäßen zum Durchtritt, die seinerzeit aus der Lunge ins Granulationsgewebe der Pleura pulmonalis zogen, jetzt aber obliteriert sind.

Weit ausgedehnter jedoch sind die *Zerstörungen* der Elastica der Pleura pulmonalis im Bereich des Oberlappens von der Kaverne aus, natürlich nach vorheriger Vernichtung der letzten peripheren Lungenläppchen. Diese im Kavernenlumen bloßgelegte, der fortschreitenden entzündlichen Zerstörung verfallende Pleuraelastica (Abb. 5b) ist in der Regel verdickt, nach *Weigert* viel dunkler gefärbt und mit anderen Fasern verschmolzen. Diese Unterbrechungen der Pleura pulmonalis waren im Oberlappenbereich des Falles 2 viel häufiger und auf viel längere Strecken anzutreffen als in Fall 1. Dabei zeigt es sich sehr häufig, um wieviel widerstandsfähiger die Elastica ist als das kollagene Gewebe. Denn, wenn von diesem nichts mehr erhalten ist, flottiert in Fall 1 oft, viel seltener in Fall 2, noch immer Elasticafetzen frei ins Kavernenlumen (Abb. 5h, k). Und wenn, wie in Fall 1, an der Kaverneninnenwand nekrotische Sequester (s. unten) in Abstoßung begriffen sind, so hängen sie noch längere Zeit an einem Stiel, weil durch diesen die Pleura elastica in den Sequester hineinzieht. Dies das Bild bei fortschreitender Zerstörung an der Kaverneninnenwand. An vielen Stellen jedoch ist die Kaverne zum Zeichen der Heilung mit einer dicken Bindegewebsschicht überzogen (Abb. 7e) (s. unten) und was außerhalb dieser Narbenschicht liegt, hängt davon ab, in welchem Stadium die seinerzeitige Zerstörung Halt gemacht hat. So sieht man außerhalb dieser Narbenschicht in Fall 1 höchstens nur noch eine, nämlich die peripherste, und im zweiten Fall auch zwei Schichten von stark geschrumpften Lungenläppchen (Abb. 7b) mit dem dazugehörigen Abschnitt der Pleuraelastica (a), was nur im Bereich des

Unterlappen anzutreffen ist. Ein andermal ist das Lungengewebe seinerzeit völlig zerstört worden, aber die Pleuraelastica ist noch erhalten. Und schließlich gibt es zahlreiche Stellen, wo auch die Pleura pulmonalis spurlos zerstört wurde, und dann ist es die Pleuraschwarte, insbesondere des Oberlappenbereichs in Fall 2, welche die Kaverne umgrenzt (Abb. 5d). Hinzuzufügen ist noch, daß in Fall 2 viel häufiger als in Fall 1 an ihrer Elastica erkennbare Einziehungen der Pleura pulmonalis über den so häufigen, schrumpfenden, abgekapselten Käseherden anzutreffen waren, ferner auch an Stellen, wo verdickte und geschrumpfte interlobuläre Septa an die Pleura ansetzten.

Die durch Atelektase verödeten Lungenläppchen (und nur oder fast nur solche fanden sich in der linken Lunge) zeichnen sich dadurch aus, daß jedes für sich durch

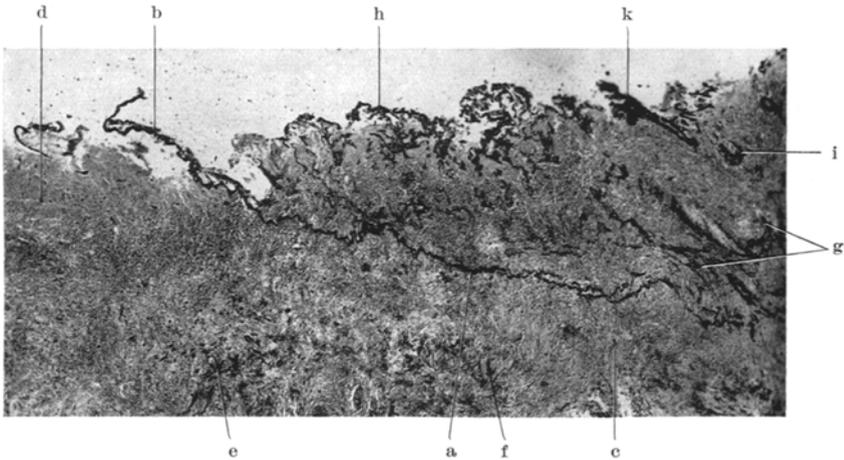


Abb. 5, Fall 1. Kavernenwand, Weigert-Färbung. 21fache Vergrößerung. a Elastica der Pleura pulmonalis, bei b in der Kaverne bloßgelegt und frei flottierend. Von da nach links die Pleuraschwarte c in der Kavernenwand bloßliegend d. e—f Kohlschicht der Pleuraschwarte. g Lungenalveolarelastica an der Kaverneninnenfläche bei h bloßgelegt und flottierend, ebenso Lungengefäße i bei k.

eine eigene, recht dicke, wellige und sehr dunkelgefärbte Elastica, welche wir daher *Elastica circumlobularis* nennen wollen, begrenzt sind. Diese Elastica ist nicht identisch mit der der Pleura pulmonalis und ist nichts anderes als die Summe der periphersten Alveolarwände in einem Läppchen, tritt aber stärker hervor als die sonstigen elastischen Alveolarwände im Inneren des Läppchens und verdient daher eine eigene Benennung. Nur manchmal fehlt zwischen *Elastica circumlobularis* und der Elastica der Pleura pulmonalis die schon erwähnte Bindegewebsschicht und dann sind beide zusammengewachsen. Wenn die Pleura pulmonalis seinerzeit durch den Empyemeiter zerstört wurde, dann nicht selten die *Elastica circumlobularis* ebenfalls. Viel häufiger wird die letztere, wenn die äußersten Lungenläppchen schon der kavernenösen Zerstörung verfallen sind, von der Kaverneninnenfläche aus auch schon angegriffen, wobei die *Elastica circumlobularis* zerfasert, verplumpt, verbacken erscheint und zum Teil ins Kavernenlumen hinein flottiert; dann zeigt es sich, daß die *Elastica circumlobularis* dem Zerfall länger widersteht als die übrige Elastica des Lungenläppchens.

2. *Kollapsinduration*. Auf den bei der Obduktion angelegten Schnitten durch die linke Lunge war Lungengewebe makroskopisch in beiden Fällen

nicht wahrnehmbar, was sich aber dann mikroskopisch fand, zeigte den Zustand von Atelektase und Kollapsinduration (Abb. 6, 7). Die Atelektase erscheint dadurch leicht verständlich, daß die Lunge sozusagen völlig ausgehöhlt war und das um die Kaverne liegende Lungenparenchym dadurch seine Spannung völlig verloren hatte. In der folgenden mikroskopischen Beschreibung dieses atelektatischen und kollapsindurierten Lungengewebes ist die sofort zu besprechende Lymphocyteninfiltration der Alveolarepta besonders bemerkenswert, vor allem durch die sehr

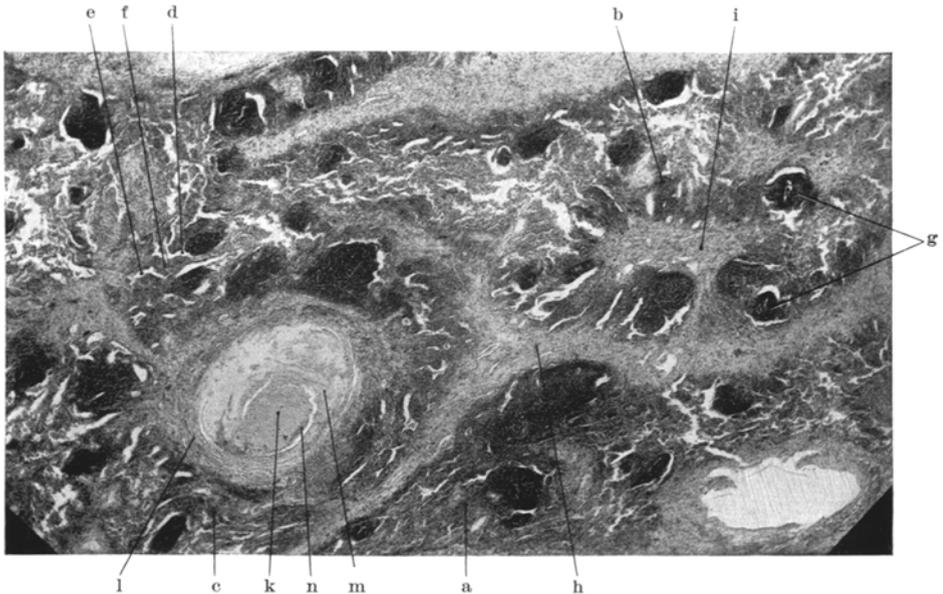


Abb. 6, Fall 2. Kollapsindurierte Läppchen mit abgekapseltem verkästem Bronchus. H.-E.-Färbung. 21fache Vergrößerung. a, b, c 3 kollapsindurierte Läppchen mit d, e spaltförmigen Alveolen und f dicken Alveolarepta zwischen ihnen. g sehr zahlreiche Lymphocytenhaufen. h stark verdickte interlobuläre Septa. i intralobuläre Bindegewebsvermehrung. k Kaserest bei abgekapselter tuberkulöser Bronchitis mit äußerer l und innerer m Kapsel und n Leukocytenansammlung an der Käsekapselgrenze.

häufige Anordnung dieser Lymphzellen zu dichten kugeligen Haufen (Abb. 6g). Wohl hat diese Veränderung nicht in der Atelektase als solcher ihren Grund, sondern in der Nähe der schweren entzündlichen Vorgänge in der Kavernenwand. Wir begegnen solchen dichten kugeligen Lymphzellanhaufungen auch in anderen Organen in weiter Umgebung sehr alter entzündlicher Veränderungen, so z. B. in weiter Umgebung um das runde Magengeschwür. Eine Erklärung dafür, daß die Lymphocyten in dichten circumscripten Haufen liegen, ist aus den mikroskopischen Bildern allein nicht zu gewinnen. Es ist bemerkenswert, daß nach einiger Zeit das autochthone Lungengewebe, in dem sich der Lymphocytenhaufen ausgebildet hat, schwindet und offenbar einem sehr feinen Reticulum in der Art wie

bei lymphatischem Gewebe Platz macht. Es handelt sich also dabei um einen die Lunge zerstörenden, nicht tuberkulösen Vorgang.

Lungenparenchymreste nur mikroskopisch nachweisbar, stets kollapsinduriert (Abb. 6e), Alveolarsepta (f) verdickt, oft hyperämisch, in Kavernennähe mit *Lymphocyteninfiltraten*, namentlich in Fall 2, in kugeligen Haufen (g), vor allem in der Läppchenperipherie und Pleura pulmonalis, in die Alveolen vorspringend (g) oder mehrere Septa betreffend; im letzteren Falle verwandeln sich ganze Lungenläppchen infolge des schon erwähnten Schwundes der infiltrierten Alveolarsepta

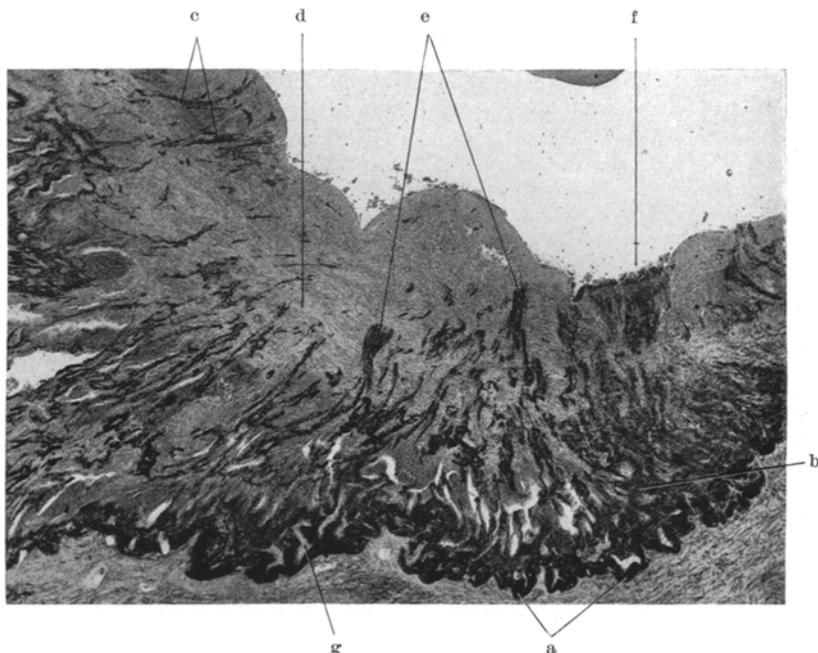


Abb. 7, Fall 2. Schwielige Kavernenwand mit Lungenläppchenrest. *Weigert-Färbung*. 23fache Vergrößerung. a stark gefaltete und verdichtete Elastica der Pleura pulmonalis über einem geschrumpften Lungenläppchenrest mit stark verdickten elastischen Septa b, die bei c, d aus dem Verbande gelöst, radiär in der Kavernenwand stehen und so in die schwielige Wand der Kaverne e eingebettet liegen, während sie bei f in der Kaverne völlig bloßliegen.

zu dichten Lymphzellansammlungen, so vor allem am unteren Lungenrand. Die Lymphocytenhaufen enthalten keine Bakterien und nur selten einen Miliartuberkel. Die *Alveolarelastica* trotz Kollapsinduration wohl erhalten (Abb. 7b) oder in Kavernennähe als Folge der Entzündung vergrößert, vermehrt, verplumpt, so daß trotz fehlenden Alveolarepithels, kollabierten Lumens (g) oder sogar völlig bindegewebiger Verödung ganzer Läppchen das Lungengerüst im *Weigert*-Schnitt noch erkennbar ist, wo es in Hämatoxylin-Eosin keinerlei Lungenstruktur mehr vertritt. Von der Kaverne erreichtes und in ihr bloßliegendes und zerfallendes Lungengewebe zeigt seine elastischen und Kollagenfasern senkrecht ins Kavernenlumen flottierend (Abb. 7f, 5h, k); überzieht sich aber eine solche Stelle der Kaverne bei der Heilung mit Schwielengewebe (Abb. 7e), so bleibt die verplumpte Elastica im selben aufgelösten Zustande im Narbengewebe eingeschlossen liegen (Abb. 7c, d).

Die *Alveolarlichtung* (Abb. 6e) sehr eng, das auskleidende Epithel kubisch (Fall 1) oder oft fehlend (Fall 2), Alveolarinhalt bunt: Ödemflüssigkeit, große Phagocyten, Kohlenstaubzellen, Lymph- und Plasmazellen, rote Blutkörperchen und Fibrin, letzteres zum Teil organisiert. In kleineren *Arterien* in der Nähe entzündlicher Vorgänge örtliche Verdickungen der Adventitia oder Intima und sehr häufig Obliteration des Lumens mit Zerteilung desselben in mehrere Teillumina, zum Teil mit neuer Elasticahülle. Die Gefäßverödung beeinträchtigt die Heilung der Tuberkulose und bedingt das Cor pulmonale mit. Im Falle 2 eine Arterie durch einen Intimatuberkel verschlossen, in einer anderen auf der einem alten Käseherd zugewandten Seite Media zerstört und mit sackförmigem Aneurysma geheilt. Größere *Bronchien* infolge der Zerstörung des Lungengewebes nur am Hilus vorhanden. Im Lumen abgestoßene Epithelien, Schleim, Eiter, Bakterienkolonien. In der Wand Hyperämie, Hämorrhagie, starke entzündliche Infiltration, teilweise Elasticazerstörung, im Falle 2 die Schleimhaut durch die nekrotisierend-eitrige Entzündung zerstört und ohne tuberkulöse Veränderung, genau wie die Kavernenwand mit ihren Schichten (s. unten) beschaffen. Veränderungen der Bronchialknorpel: Erst zeigt das Perichondrium Leukocyteninfiltration, Elasticavermehrung und der Knorpel oberflächlichen Basophilieverlust. Dann folgt eitrige Einschmelzung des Perichondriums und Knorpels, sequestrierende Perichondritis. Einschluss isolierter, in *Weigert* schwarz gefärbter Knorpelkapseln im Granulationsgewebe oder zerfressener Knorpelreste im Bindegewebe. Ausfüllung einer keilförmigen Knorpelausfressung mit Bindegewebe, das mit geschichtetem Pflasterepithel überzogen ist. Wo dieses in die Kaverne einwächst, macht es am ersten Tuberkel, auf den es stößt, halt. Schrumpfendes Narbengewebe schiebt die Bronchialknorpel übereinander und verengt die Lichtung. Tuberkulose der Bronchien fast nur im Falle 2, Miliartuberkel in verschiedenen Wandschichten, Schleimdrüsen, Perichondrium, selbst käsige Wandzerstörung in allen Schichten des ganzen Querschnittes.

3. *Miliartuberkel der Lunge und Fremdkörperriesenzellen.* Bei der folgenden Besprechung der tuberkulösen Veränderungen fangen wir mit den Miliartuberkeln an, welche linkerseits sowohl in den kümmerlichen Resten des Lungengewebes selbst als auch in der Kavernenwand anzutreffen waren. An der ersteren Stelle sind sie wohl eine terminale Erscheinung, aber nicht eine Teilerscheinung einer allgemeinen Miliartuberkulose. Soweit sie in der Kavernenwand vorkamen, werden sie bei dieser im Zusammenhang besprochen werden.

Hier ist der Ort eines Befundes Erwähnung zu tun, der bei flüchtiger Betrachtung zu Verwechslungen mit Tuberkeln Anlaß geben könnte. Es handelt sich um einzelne oder in Gruppen stehende Riesenzellen, welche nicht mit Epitheloid- und Lymphzellen vergesellschaftet sind, sondern ganz selbständig unter verschiedenen, unten näher zu besprechenden Umständen sehr häufig angetroffen werden, aus denen hervorgeht, daß es sich um *Fremdkörperriesenzellen* handelt. Solche isolierte Riesenzellen in der Bindegewebshülle um alte abgekapselte Käseherde, wie auch wir sie zu wiederholten Malen gesehen haben, hält *Hübschmann* (2) für ein Zeichen noch bestehender Wirksamkeit der Bacillen im Käse, während *Kalbfleisch*, der sie in gleicher Lage in der Kapsel alter Primärherde sah, an Tuberkelriesenzellen denkt, die aus der ersten Zeit oder aus späteren Reaktivierungen herrühren. In der Kavernenwand, wo auch

wir isolierten Riesenzellen begegneten, hält sie *Pagel* ebenfalls für Tuberkelriesenzellen, welche nach Umwandlung des Tuberkels zu einfach narbig heilendem Granulationsgewebe noch überdauern. Daß isolierte Riesenzellen als Fremdkörperriesenzellen anzusehen sind, wie wir das oft um zugrunde gehende elastische Fasern, Cholesterinkristalle und Fettvakuolen gesehen haben, führen diese Verfasser nicht an.

Die *Miliartuberkeln*. Wiewohl gerade nach tuberkulösen Veränderungen mit besonderer Aufmerksamkeit gesucht und die ganze linke Lunge beider Fälle lückenlos in allen ihren Teilen durchmikroskopiert wurde, war die Ausbeute im Fall 1 erstaunlich gering. Denn es fanden sich insgesamt bloß 35 miliare Knötchen, von denen 30 im Unterlappen, aber nur 5 im Oberlappen lagen, da dieser ja nur kümmerliche Reste von Lungengewebe enthielt. Die Knötchen lagen hauptsächlich in den Lungenalveolarsepta. Im Fall 2, wo ja die Zahl der Knötchen viel größer war, fanden sich einzelne auch in den interlobulären Scheidewänden, namentlich in der Hilusgegend. Lag ein Knötchen in der nächsten Nähe der Lungenoberfläche, so zerstörte es die *Elastica circumlobularis* und manchmal auch die der *Pleura pulmonalis*.

Die schon oben einleitend erwähnten *Fremdkörperriesenzellen* fanden sich an der Kavernenwand, in der schwierigen Kapsel geheilter Käseherde (s. unten), vor allem aber in den Alveolarsepten oder den verkleinerten Lichtungen des kollapsindurierten Lungengewebes, diese manchmal ganz ausfüllend. Die zu diesen Fremdkörperriesenzellen gehörenden Fremdkörper sind manchmal leicht nachweisbar, z. B. im Protoplasma der Riesenzellen liegende Bruchstücke zerfallender *Elastica*, oder die Riesenzelle umfließt das Ende einer elastischen Faser, insbesondere von obliterierten Kavernenwand-Gefäßen des Falles 2 oder einen spaltförmigen, extrahierten Krystall, wahrscheinlich Cholesterin, oder sie enthält Kohlenstaub. Ein andermal erscheint der Fremdkörper als Vakuole in der Riesenzelle oder ist undefinierbar und oft fehlt er gänzlich, vielleicht nur infolge tangentialer Schnittführung. Aber nur zweimal konnte man von Fremdkörpergranulomen sprechen, die neben Riesenzellen auch Bindegewebszellen, Lymphzellen und Kollagenfasern enthielten und bindegewebig abgekapselt waren.

4. *Abgekapselte käsige Pneumonie und Bronchitis*. Dank dem Umstande, daß die linke Lunge in beiden Fällen ausnahmslos in allen ihren Teilen durchuntersucht wurde, ergab sich im Fall 1 der überraschende Befund von 76 und im Fall 2 von nicht weniger als 205 schwierig abgekapselten, also alten und untereinander offenbar gleich alten, runden, ovalen oder unregelmäßigen Käseherden von höchstens 2—3 mm Größe. Im Falle 1 fanden sich nur vier solche Käseherde im Oberlappen, alle anderen im Unterlappen, hier in Gruppen von 3—7. Wahrscheinlich war die Verteilung auf Ober- und Unterlappen im Fall 2 aus dem gleichen Grunde dieselbe; genaue Zahlen konnten aber im Falle 2 nicht angegeben werden, weil infolge Zusammenfließens der Ober- und Unterlappenkaverne zu einer einheitlichen Höhle die Lappengrenze nicht mehr bestimmbar war. Die Herde liegen in den Lappchen, ferner subpleural, endlich auch passiv in die Kavernenwand hineingeraten, was aber im Fall 1 nur selten, im Fall 2 35mal zu sehen war.

Unter den Käseherden gibt es zwei Arten: abgekapselte käsige Pneumonie und abgekapselte käsige Bronchitis. Unter den 76 Herden des Falles 1 und den 205 Herden des Falles 2 konnte 23-, bzw. 39mal wegen ungünstiger tangentialer

Schnittführung nicht entschieden werden, ob es sich um alte käsige Pneumonie oder Bronchitis tuberculosa handelt. Unter den 53, bzw. 166 verbleibenden Herden waren 27 im Fall 1 und 69 im Fall 2 käsigenpneumonische Herde, während käsige



Abb. 8, Fall 2. Abgekapselter käsig-pneumonischer Herd und Sequestrierung eines käsig-bronchitischen Herdes in der Kaverne. Weigert-Färbung. 24fache Vergrößerung. a Schwielenkapsel mit elastischem Gerüst von Alveolen b und Gefäßen c im Käse. d Schwielenkapsel um käsige Bronchitis e mit tangential getroffenen Resten der Bronchialelastica f. g eitriges Einschmelzen der Schwielenkapsel und Bloßlegung der Käsemasse e in einer Kavernenbucht h, von der aus eitriges Exsudat i, k schon weithin zwischen Kapsel und Käse vorgedrungen ist.

Bronchitis im Fall 1 26mal und im Fall 2 97mal vertreten war. Das ergibt, daß im Fall 1 beiderlei Herde gleich zahlreich waren, während im Fall 2 käsige Bronchitis sich erheblich häufiger fand.

Abgekapselte käsig-pneumonische Herde. Zweischichtige konzentrische Bindegewebskapsel (Abb. 8a), die innere dickere Schicht derbfaserig, die äußere locker,

gefäßhaltig, mit Lymph- und Plasmazellen. In beiden, namentlich der äußeren, Reste verplumpter Alveolarelastica. Der abgekapselte Käse (Abb. 81) feinkörnig, manchmal mit Cholesterinkristallen. Einzelne oder reichlich in die Peripherie des Käses eingewanderte Phagocyten mit langem gebogenem Kern lassen hinter sich im Käse einen schmalen Kanal zurück. Die Phagocyten bringen Kohlenstaub in den Käse, der nach dem Zerfall der Zellen frei wird, zum Teil aber schon von Haus aus im verkästen Lungengewebe enthalten war. Im Käse enthalten das elastische und manchmal auch kollagene Gerüst der Lungenalveolen (b), Alveolargänge, Bronchioli respiratorii und kleiner Gefäße (c). Das Gerüst zart, oft mit Unterbrechungen, gespannt, in der Peripherie konzentrisch abgeplattet. An der Käsegrenze manchmal eine neue unterbrochene Elasticaschicht. Verkalkung des Käses fand sich nur in 3 Herden des Falles 1, aber in 104 des Falles 2. Der Kalk wies manchmal konzentrische Schichten auf und enthielt das elastische und kollagene Alveolar- und Gefäßgerüst. Der Kalk läßt den Rand des Käses frei oder greift auf die Bindegewebskapsel über.

Abgekapselte käsige Bronchitis (Abb. 6b), nur im *Weigert* von den ersteren am Fehlen des Alveolargerüsts im Käse zu erkennen. Die Bindegewebskapsel entspricht ungefähr der ehemaligen Bronchialwand, die an der Käsegrenze eine veränderte Elasticaschicht aufweist, sonst alle normalen Bestandteile verloren hat; nur einmal ein nekrotischer Knorpelrest erhalten. Die den tuberkulösen Bronchus begleitende Arterie zeigt das Lumen durch Intimaverdickung verengt oder verschlossen. Hat seinerzeit die Tuberkulose vom Bronchus auf einer Seite per continuitatem unter dem Bilde der käsigen Pneumonie auf das Lungengewebe übergegriffen, so sind jetzt beide von gemeinsamer Schwielenkapsel umgeben. Bau der Kapsel, Phagocyten, Kohlenpigment wie oben.

Die in unseren Fällen beschriebenen abgekapselten Herde käsiger Pneumonie und Bronchitis sind seit langem unter dem Namen kreidige Herde bekannt. Aber erst in neuerer Zeit hat sich eine Reihe von Forschern näher mit ihnen befaßt und das mikroskopische Bild, welches sie von diesen Veränderungen entwerfen, stimmt im wesentlichen mit dem überein, was auch wir mikroskopisch sahen. *Puhl* und mit ihm neustens auch *Kalbfleisch*, faßt diese Herde als exogene, aerogene „Reinfekte“ auf und bemüht sich einen mikroskopischen Unterschied gegenüber dem Primärherd herauszufinden. Die Bemühungen *Heilmanns* bewegen sich in gleicher Richtung. *Wurm* (1) befaßt sich hauptsächlich mit dem Spätstadium der Heilung solcher Herde. *Siegen* und neustens auch *Adler* denken aber an die hämatogene Herkunft der Kreideherde, während *Loeschcke* bekanntlich diese „grobkörnigen Streuungsherde“ als endogen durch Aspiration auf dem Wege des Bronchialbaumes entstandene und von einem reaktiven Spitzenherd ausgehende Ausbreitungsform ansieht. Damit haben auch schon alle theoretisch möglichen Arten der Ausbreitung dieser Tuberkuloseform ihre Vertreter gefunden. Die starke Beteiligung der Bronchien scheint dafür zu sprechen, daß *Loeschkes* Annahme unter allen die wahrscheinlichste ist. Diese starke Beteiligung der Bronchien konnten auch wir feststellen. Ein Unterschied in bezug auf die Verteilung dieser Streuungsherde in unseren Fällen einerseits und bei *Loeschkes* Erwachsenen und *Kalbfleischs* senilen Fällen andererseits bedarf aber einer näheren Erklärung. Alle diese Forscher fanden die käsigen Streuungsherde

weit überwiegend im Oberlappen und nur sehr spärlich im Unterlappen. Der Grund für diese Verteilung war der, daß die meisten dieser Fälle des Schrifttums an irgendwelchen anderen Krankheiten verstorben waren, während die tuberkulösen Lungenveränderungen bloß einen bedeutungslosen Nebebefund darstellten. Daher waren die Streuungsherde verhältnismäßig spärlich und saßen hauptsächlich im Oberlappen. In unseren Fällen jedoch waren sie sehr zahlreich, denn es handelte sich um schwere Lungentuberkulose als Todesursache. Daß aber in unseren Fällen die Herde weit überwiegend in den Unterlappen und nur sehr spärlich in den Oberlappen sich fanden, hat darin seinen Grund, daß das Lungengewebe, in dem ja diese Herde liegen, und mit diesem auch die Käseherde selbst, weitestgehend durch die kavernöse Zerstörung des Oberlappens verloren gegangen sind, während im Unterlappen Lungengewebe, obwohl auch hier nur ganz spärlich, so doch noch in etwas greifbarer Menge erhalten war. Unter solchen Umständen muß schon absolut genommen die sehr große Zahl der Käseherde einigermaßen verwundern, doch ist andererseits zu bedenken, daß in unseren beiden Fällen nach diesen Herden mit vieler Gründlichkeit gesucht wurde.

Unter den abgekapselten käsig-pneumonischen Herden fanden sich im Fall 1 8, im Fall 2 ebensoviele und unter den tuberkulösen Bronchien 6 bzw. 24 mit Anzeichen *rezidivierender oder reaktivierter Tuberkulose*. Die Reaktivierung erschien im Fall 1 durchwegs, im Fall 2 aber nur 13mal unter dem Bilde umschriebener Epitheloidzelltuberkel, nur manchmal mit einer Riesenzelle und peripherem Lymphocytenaum. Die Tuberkel lagen entweder in der inneren oder in der äußeren Kapselschicht oder nahmen die ganze Kapseldicke ein und griffen dann manchmal auf das umgebende Lungengewebe über; der häufigste Sitz jedoch war die Stelle, wo die Kapsel dem Käse anliegt. Hier erschien das Rezidiv nicht als umschriebenes Knötchen, sondern als eine Schicht radiär zum Käse gestellter Epitheloidzellen, in deren Nachbarschaft das im *van Gieson* sonst rote dichte Kapselbindegewebe aufgelockert und gelb erschien, als läge Desimprägation des Kollagens vor. An der Stelle des tuberkulösen Granulationsgewebes selbst aber ist die Kollagenkapsel und ebenso auch die Elastica an der Käsekapselgrenze unterbrochen. In Herden mit der eben beschriebenen Reaktivierung fand sich nicht selten kollaterale Entzündung in Form von entzündlich-zelligem Infiltrat im Bindegewebe der Kapsel auch fern vom Tuberkel, ebenso im umgebenden kollapsindurierten Lungengewebe und in der Intima und Adventitia der begleitenden Arterien auf der dem Herde zugewendeten Seite, auf der im Fall 1 die Adventitia sogar einmal einen Tuberkel enthielt. Einige angestellte Proben ergaben, daß in abgekapselten Käseherden mit Rezidiv zuweilen ganz spärlich Tuberkelbacillen nach *Ziehl-Neelson* nicht gefunden werden konnten.

Da wir uns vorzustellen haben, daß ein bisher bloß aus Käse und Kapsel bestehender, also völlig ruhender, ja sogar in fortschreitender Heilung begriffener Herd neuerdings mit tuberkulösem Granulationsgewebe ausgestattet wird, so können wir sagen, in diesem Herd sei ein Rezidiv, also eine Reaktivierung der Tuberkulose eingetreten. Diesen Vorgang eine Exacerbation zu nennen, wie dies im Schrifttum häufig geschieht, liegt keine Berechtigung vor, denn das würde besagen, daß

tuberkulöses Granulationsgewebe hier seit jeher und dauernd bestanden und bloß der Grad der Veränderung eine Zunahme erfahren habe. Wohl aber ließe sich die Frage aufwerfen, ob eine in einem alten abgekapselten Kreideherd vorgefundene sehr geringe Menge tuberkulösen Granulationsgewebes neuerdings erst frisch entstanden ist oder aber den letzten Rest des im übrigen durch weitgehende Heilung geschwundenen tuberkulösen Granulationsgewebes darstellt. Mit dieser Reaktivierung haben sich *Wurm* (2), *Loeschcke* und *Siegen*, letzterer beim Primäraffekt, beschäftigt.

Im Fall 2, nicht aber im Fall I erfolgte Reaktivierung abgekapselter Käseherde bei einer besonderen Gelegenheit, nämlich dann, wenn ein solcher Käseherd von der sich vergrößernden Kaverne erreicht und von ihr *arrodiert* wurde. Dies war 19mal der Fall, darunter bei 5 abgekapselten käsig-pneumonischen Herden und bei 14 tuberkulös-bronchitischen (Abb. 8e). Der Arrosionsvorgang spielt sich folgendermaßen ab: Mit Annäherung der Kaverne (Abb. 8h) an einen Käseherd (e) treten in diesem auf der der Kaverne zugewendeten Seite an der Käsekapselgrenze spärliche oder zahlreiche Leukocyten auf, welche hier mannigfache Wirkungen entfalten. Sie dringen zentralwärts in den Käse ein, der zu kleinen Körnchen zerfällt, während die im Käse enthaltene *Elastica* der ehemaligen Lungenalveolen und Gefäße schwindet; in der Kapsel selbst werden, namentlich ihre äußeren Schichten, lockerer und zellreicher, die innere Schicht wird dünner, ihre *Elastica* an der Käsekapselgrenze schwindet und das *van Gieson*-rote Bindegewebe wird fortschreitend von innen nach außen durch Desimprägnation gelb, behält aber noch eine Zeitlang die Faserstruktur bei, zerfällt aber schließlich körnig und wird von den Leukocyten resorbiert. Diese zerfallen auch selbst und verleihen dem Käse in diesem Bereiche eine basophile Färbung. Alle diese Veränderungen spielen sich nur auf der der Kaverne zugewendeten Seite des Käseherdes ab und fehlen auf der gegenüberliegenden Seite. So wie die Kaverne bei dem fortschreitenden Gewebszerfall an ihrer Innenfläche sich dauernd vergrößert und sogar die Pleuraschwarte erreicht, so wird schließlich auch die Schwielenkapsel des Käseherdes, von der Kaverne und ihren Buchten aus, von der unspezifischen Entzündung erreicht und durchbrochen (Abb. 8g). So wird die Schwielenkapsel von der Kavernenwand mit ihrem schichtigen Aufbau ersetzt. Und dieser Ersatz schreitet entlang der Schwielenkapsel fort (Abb. 8i, k), wodurch dann der Käse statt von Schwielenkapsel von der Kavernenwand umgrenzt, sozusagen umgriffen wird und damit der Käse in die Kaverne hineinsequestriert wird. Während diese Vorgänge in der der Kaverne zugewendeten Hälfte des Käseherdes vor sich gehen, besteht in der anderen Hälfte des Herdes eine Zeitlang noch immer das alte Bild des Käses (Abb. 8e), von der Schwielenkapsel (Abb. 8d) umgeben. Zu dieser Zeit sieht man auf dem in der Kaverne bloßliegenden Käse des Herdes Tuberkelbacillen auftreten, wie sie ja (s. unten) auch sonst an der Kaverneninnenfläche anzutreffen sind und der Käse (e) bröckelt fortschreitend in die Kaverne (h) hinein ab. So geht schließlich der ganze Käse verloren, der Raum, wo er lag, wird von der Kavernenwand umgrenzt und manche Bucht der Kaverne mag die eben geschilderte Vorgeschichte haben. War aber der in die Kaverne hineinsequestrierte Käseherd zentral verkalkt, so schwebt die in sich manchmal noch Alveolar- und Gefäßelastica enthaltende Kalkmasse, nachdem der nicht verkalkte Käse um den Kalk herum schon längst ausgefallen ist, frei in der sonst eitererfüllten Höhle, namentlich, wenn die Kommunikation derselben mit der Kaverne eng ist. Dieser ganze hier geschilderte Sequestrationsprozeß der abgekapselten Käseherde kommt von der Kaverne aus durch nichtspezifische eitrige

Entzündung zustande. Bei dieser Gelegenheit aber entwickelt sich manchmal an einem solchem abgekapselten und arrodieren Käseherd auch noch eine reaktivierte tuberkulöse Entzündung und dann sieht man eine Lage von senkrecht gestellten Epitheloidzellen und spärlichen Riesenzellen in der inneren Kapselschicht auftreten, während knötchenförmige Tuberkeln nur selten erscheinen. Die bei Gelegenheit der Sequestration entstehende Reaktivierung in abgekapselten Käseherden fand sich 19mal, also häufiger als in nichtsequestrierten Käseherden (13mal).

Der hier beschriebene Vorgang von Sequestrierung alter abgekapselter Käseherde in Kavernen hinein war hier aus zwei Gründen eine häufige Erscheinung, erstens weil das Lungengewebe von den sehr zahlreichen Käseherden geradezu gespickt war und zweitens, weil die Kavernen so riesig groß waren und sich dauernd vergrößerten. Dank dem Umstande hatten wir Gelegenheit, diesen Sequestrationsvorgang in allen seinen Einzelheiten zu verfolgen, was bisher im Schrifttum noch nirgends zu finden ist. Es erwähnt bloß *Siegen* einen verkalkten Primärherd, der in eine Kaverne hineingeraten ist und nur mittels eines dünnen Gewebstieles mit der Kavernenwand noch zusammenhing, während *Adler* u. a. bloß radiologisch Sequestrierung von Kalkherden in Kavernen bei Patienten verfolgten, in deren Anamnese sich die Angabe fand, daß sie wiederholt Kalksteine aushusteten.

5. *Kavernenwand*. In guter Übereinstimmung mit den makroskopischen Bildern war auch mikroskopisch die kavernöse Zerstörung des Lungengewebes so weitgehend, daß außerhalb der Kavernenwand nur im Bereiche des Unterlappens höchstens noch 1—2 Lagen von Lungeläppchen in funktionell unbrauchbarem Zustand erhalten waren, im Bereiche des Oberlappens aber höchstens nur ein bis mehrere Lagen von Lungenalveolen, zumeist aber auch die nicht mehr. Ja selbst die an ihrer *Elastica* erkennbare Pleura pulmonalis war vielfach zerstört und erst die Schwarte der Pleura costalis oder mediastinalis, seltener diaphragmatica und interlobaris stellten sich dem weiteren Zerfall in den Weg und bildeten nun, von Granulationsgewebe überzogen, den Abschluß der Kavernen. In ausgedehntestem Maße befand sich, mit den unten zu erwähnenden Ausnahmen, die Kavernenwand nach fast völliger Zerstörung des Lungengewebes in Heilung unter Ausbildung eines unspezifischen Granulationsgewebes, welches gegen die Kaverne entzündlichen Zerfall und nach außen Ausreifung zu Schwielenewebe aufweist (Abb. 9).

Schon 1847 hat *Gendrin* makroskopisch an dem die Kaverne umgebenden derben Bindegewebe die Schwarte aus Pleuraadhäsion von der der Kaverne angehörenden Schwieleneschicht unterschieden. Mikroskopisch hat dann *Zandren* in seinem Falle totaler Kavernenlunge die auch bei uns vorhandenen vier Schichten der Kavernenwand beschrieben (Abb. 9). Die innerste Schicht bestand im Fall 1 hauptsächlich aus nekrotisierenden Exsudatzellen in Abstoßung, im Falle 2 hauptsächlich aus grobbalkigem Fibrin nach Art einer diphtheritischen Membran, wie auch sonst in diesem Falle Exsudate sehr fibrinreich sind. Die zweite Schicht aus parallel oder schräg zur Kavernenwand gefasertem Kollagen mit reichlichen

Lymphocyten (b) war weniger ausgeprägt als bei *Zandren*, auch nicht immer vorhanden und wohl durch Zugspannung der Kavernenwand beim Husten entstanden. Bei *Hübschmann* (1), *Schminke* und *Kasper* (1) hat Schicht 2 ebenfalls häufig gefehlt. Die dritte Schicht (c) ist ein ganz gewöhnliches unspezifisches, manchmal sehr üppiges Granulationsgewebe mit vielen, senkrecht aufsteigenden Gefäßen und einkernigen Exsudatzellen und erzeugt die vierte, äußerste Schwielenschicht (d) mit schon spärlichen Capillaren und Exsudatzellen. Abweichungen des Schichtbaues sind häufig, so fehlte im Falle 2 häufig Schicht 2 und 3; im Falle 1 war Schicht 3 örtlich manchmal besonders dick und erzeugte knopfförmige Vorsprünge. Da das Granulationsgewebe seine Gefäße von unten bezieht, diese aber in der schwieligen Schicht veröden, gibt es bald sein weiteres Wachstum auf und ist nicht imstande, die ganze Kaverne zur Verödung zu bringen. Und da diese aus den bekannten Gründen auch nicht kollabieren kann, bleibt sie dauernd offen.

In jeder Schicht der Kavernenwand begegnet man *ursprünglichen Lungengefäßen* (Abb. 5 i, k) verschiedenen Kalibers, die, weil widerstandsfähig, der Zerstörung entgingen. Ihr Zustandsbild hängt, wie schon *Kasper* (1) angibt, von der Schicht, in der sie liegen, ab. In der äußeren Schwielenschicht besteht Intimaverdickung oder völlige Erfüllung der Lichtung mit Bindegewebe, das mehrere Lumina führt; doch ist dies nach *Kasper* Endarteritis, nicht rekanalisierte Thrombose. Liegt das Gefäß in den stark entzündeten Schichten der Kavernenwand; so ist es infolge dichter Infiltration unkenntlich und verrät sich erst im *Weigert*-Schnitt. An der Kaverneninnenfläche arrodiert bluten die Gefäße nicht, weil sie bindegewebig verschlossen sind, aber dieses Bindegewebe ist dann stärker infiltriert als die Gefäßwand und kann einen stark vorspringenden Granulationsknopf hervorbringen. Auch Nerven, Bronchialknorpel und Elasticaresten (Abb. 7 c, d) zerstörten Lungengewebes finden sich in die Kavernenwand eingeheilt.

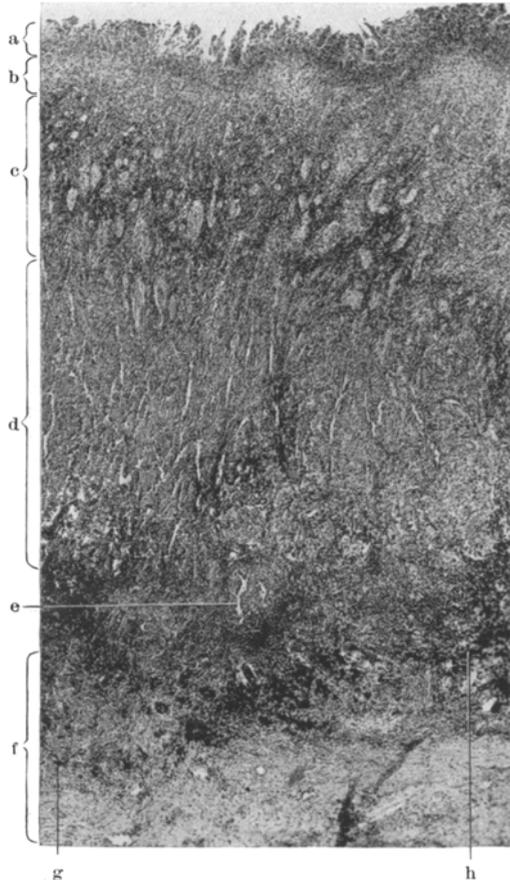


Abb. 9, Fall 1. Die Schichten der Kavernenwand. H.-E.-Färbung. 32fache Vergrößerung. a, b, c, d die vier Schichten der Kavernenwand. e vereinzelte atelektatische Lungenalveolen. f ein Teil der Pleuraadhäsionsschwarte, darin die Kohlenpigmentschicht g-h.

Was die Rolle der Mischflora in der Kaverne für die nekrotisierenden nicht tuberkulösen Arrosionsvorgänge in der Kavernenwand betrifft, so sind darüber die Ansichten im Schrifttum geteilt. *Schmincke, Pagel* und *Kasper* lehnen die Bedeutung der Kokkenflora ab, während *Curschmann* und *Huebschmann* ihnen für die Nekrose an der Kaverneninnenfläche sehr wohl eine Bedeutung zubilligen. Wir möchten uns dieser letzten Anschauung anschließen, weil wir die Kokkenflora bis in die Schicht 3 der Kavernenwand vorfanden und die hier bestehende Entzündung durchwegs unspezifischen Charakter hat.

Die Quelle für die an der Innenfläche der Kaverne liegenden Tuberkelbacillen ist nicht etwa im Gewebe der Kavernenwand zu suchen, in dem tuberkulöse Veränderungen eine völlig untergeordnete Rolle spielen. Denn es konnten, trotzdem die Kavernen in allen ihren Teilen untersucht wurden, nur wenige frische, aus epitheloiden und Riesenzellen bestehende *Tuberkel in der Kavernenwand* nachgewiesen werden, so im Falle 1 alles in allem nur 6, im Falle 2 allerdings im Vergleich damit viel zahlreichere frische Miliartuberkel, freilich auch hier, absolut genommen, durchaus nicht sehr zahlreich. Die im Falle 2 häufig verkästen Knötchen können gelegentlich in jeder Schicht der Kavernenwand angetroffen werden und an der Kaverneninnenfläche ulzeriert bloßliegen. Im Falle 1 nur zweimal, im Falle 2 sehr häufig war die Kaverneninnenfläche besonders im Bereiche ihrer Buchten auf eine sehr kurze, nur mikroskopisch kleine Strecke mit Käse belegt, dem hellkernige, gebogene Epitheloidzellen anlagen. Namentlich war dies da der Fall, wo die Pleuraschwarte in der Kavernenwand bloßlag. An solchen Stellen pflegen die Kavernenschichten zu fehlen, wobei die Schicht radiärgestellter Epitheloidzellen gegen die Kaverne mit fibrinösem Exsudat überzogen ist. Manchmal aber lag der Käse zutage, darunter die Schicht der Epitheloid- und Riesenzellen und noch tiefer unspezifisches Granulationsgewebe.

Daß auch in gereinigten Kavernen hier und da Tuberkeln in der Kavernenwand zu finden sind, hat *Giegler* hervorgehoben, aber auch schon *Huebschmann* betont, daß die Kaverne schon sehr bald ihre spezifisch tuberkulösen Merkmale verliert. Er glaubt, daß das unspezifische Granulationsgewebe der Ausdruck lokaler Immunität sei.

Ins Zentrum kollapsindurierter Lappchen des Unterlappens entsendet die große Kaverne oft spaltförmige enge *Ausbuchtungen*, deren Wandbeschaffenheit mit der der großen Kaverne übereinstimmt. Nur daß hier infolge der spaltförmigen Enge nicht selten ein völliger Narbenverschluß in Form einer kleinen elasticafreien Narbe im Zentrum des Lappchens zustande kommt.

6. *Pleuraschwarte*. Die Pleurahöhle war auch mikroskopisch ausnahmslos verodet. Die Pleura pulmonalis mit der parietalis (costalis, mediastinalis und diaphragmatica) durch eine wechselnd dicke Schicht derben *Schwartengewebes* (Abb. 12a) zusammengewachsen, ebenso auch im Falle 1 interlobär die Pleura pulmonalis beider Lappen. Im Falle 2 ist auch diese interlobäre Scheidewand der Zerstörung anheimgefallen. Ihre Ansatzstelle an der parietalen Schwarte müßte theoretisch daran zu erkennen gewesen sein, daß die Elastica der Pleura pulmonalis da, wo sie zum Interlobärspalt abbiegt, abgebrochen sein sollte. Da aber diese Elastica der an der Schwarte festhaftenden Pleura pulmonalis infolge kavernösen Zerfalls an sehr zahlreichen Stellen auch sonst lange Unterbrechungen erfuhr, konnte man nicht mehr erkennen, welche dieser Unterbrechungen der wegusurierten Zwischenlappenscheidewand entsprach. Die Schwarte war am dünnsten im diaphragmatischen und am dicksten im costalen Anteil; das Bindegewebe derbfaserig und

grobbündelig, die Fasern parallel oder schräg zur Kavernenwand verlaufend. Die *Elastica* der Pleura parietalis meist mehrschichtig, von welligem Verlauf, die elastischen Fasern wechselnd dick, streckenweise unterbrochen, was namentlich im diaphragmatischen Abschnitt besonders des Falles 2 sehr häufig und auf lange Strecken der Fall ist. In der Pleura parietalis häufig auch Fettgewebe entwickelt, welches manchmal in recht dicker Schicht der parietalen Pleura elastica aufruhet.

Die *Gefäße des Schwartenbindegewebes* wechseln sehr an Zahl und Kaliber, sind natürlich durchwegs neu und stammen der Hauptsache nach aus der Pleura parietalis, wo sie die *Elastica* derselben durchbohren und so zur Schwarte gelangen. Die Gefäße verlaufen in büscheligen Gruppen und sind im Falle 1 nahe der Pleura pulmonalis und parietalis gehäuft, während sie im Falle 2 hauptsächlich in der äußeren Schicht der Schwarte vorkommen, welche locker gewebt ist und reich an *Elastica*fasern. Die Gefäßlichtung ist im Verhältnis zu der dicken kräftigen Muskel- und elastische Fasern enthaltenden Wand als eng zu bezeichnen und manchmal bindegewebig obliteriert. In der inneren derbfaserigen *elastica*armen Schicht der Schwarte des Falles 2 zeigten die Gefäße eine ungemein vergrößerte und verplumpte *Elastica*. Im Schwartenbindegewebe des Falles 2 häufig Blutungen.

Tuberkeln fehlten in der Pleura parietalis des Falles 1 vollständig, im Falle 2 jedoch waren daselbst 2 Miliartuberkel nachweisbar. Ein Tuberkel fand sich im Herzbeutel, so daß die vorhandene *Concretio cordis* ebenfalls tuberkulöser Natur ist. In dem an sich zellarmen Schwartenbindegewebe fanden sich *Lymph- und Plasmazellen* einzeln oder in geringer Zahl eingestreut, ferner in längeren Zügen oder perivacuär in besonders auffallenden, oft ganz scharf begrenzten, kugeligen Anhäufungen mit etlichen Capillaren darin. Diese Bilder waren mit Ausnahme des diaphragmatischen Abschnittes sehr häufig anzutreffen und erinnern sehr an die gleichen Bilder im kollapsindurierten Lungengewebe.

Das Schwartenbindegewebe enthält in ganz ungleichmäßiger Verteilung, Menge und Beschaffenheit *neugebildete elastische Fasern*, am wenigsten im mediastinalen Abschnitte. Die Fasern wechseln von sehr feinen bis zu ganz groben, laufen parallel, schräg oder senkrecht zur Pleuraelastica und sind manchmal ganz diffus auf große Gebiete hin parallel zueinander und schräg zur Pleuraelastica angeordnet; so z. B. entsprechend dem Interlobärspace und ein andermal wieder zu förmlichen Zügen oder Strängen verdichtet, welche von der *Elastica* der Pleura pulmonalis zu der der Pleura parietalis ziehen. Desgleichen fand sich im Falle 2 im schwierig-verödeten Sinus phrenico-costalis, wo die *Elastica* der Pleura pulmonalis an der unteren Lungenkante fehlte, an ihrer Stelle eine dicke Masse dichtgedrängter feiner elastischer Fasern mit massenhaften Capillaren und Lymphzellen dazwischen, gegen die costale und diaphragmale Pleura des Sinus hinziehend. An der Ansatzstelle solcher Stränge kann die Pleura pulmonalis und auch etwas Lungengewebe in die Schwarte hineingezogen sein, was so aussieht, als wären das ehemals frei die Pleurahöhle durchziehende, später aber nach Rezidiv der Pleuritis sekundär in die Schwarte einbezogene Pleuraadhäsionsstränge. Es kommt sogar vor, daß ein Zug elastischer und kollagener Fasern des Schwartenbindegewebes senkrecht oder schräg auf die Pleura pulmonalis auftrifft, ihre *Elastica* durchsetzt und so in das schwartige Bindegewebe der Kavernenwand hineingelangt. Der Umstand, daß die elastischen Fasern so häufig streng in einer bestimmten Richtung orientiert sind, zeigt, daß sie unter mechanischem Einfluß des elastischen Zuges bei den Atembewegungen entstanden sind. Die Richtung des Zuges diktiert die Richtung ihres Verlaufes.

Endlich sei noch erwähnt, daß in der Pleuraschwarte des Falles 1 sehr häufig, in der des Falles 2 viel weniger *Kohlenpigment* (Abb. 5e—f, Abb. 9g—h) in großen

Phagocyten oder freiliegend angetroffen wird, namentlich am Oberlappen nahe und parallel zur Pleura pulmonalis. War aber die Pleura pulmonalis von der Kaverne aus zerstört, die Schwarte bloßgelegt und später diese von der schwierigen Kavernenwand überzogen, so zeigte dieser Zug abgelagerten Kohlenpigmentes an, wo beiläufig die Grenze zwischen Bindegewebe der Pleuraschwarte und Bindegewebe der Kavernenwand zu suchen ist.

Der *Zwerchfellmuskel*, soweit er in den Schnitten enthalten war, bestand aus hochgradig atrophischen Muskelzellen, die oft nicht dicker waren als ein Kern. Im Falle 2 war vom Zwerchfell in den Schnitten nichts nachweisbar. Es spricht für den außerordentlichen Hochstand des Zwerchfelles, daß in einzelnen Schnitten Zwerchfell und die dem Alter entsprechend involvierte Thymus nahe beisammen lagen.

7. Die *Lymphdrüsen* des Lungenhilus, von denen im Falle 1 33, im Falle 2 20 untersucht wurden, zeigten manchmal eine konzentrische Bindegewebskapsel, spärliche Follikel und Sinuskatarrh, das Zentrum oft durch stark anthrakotisches Bindegewebe ersetzt. Fast alle Drüsen, namentlich des Falles 2, enthielten im lymphadenoiden, niemals im anthrakotischen Gewebe Miliar-, manchmal auch Konglomerattuberkel, aber auch abgekapselte Käseherde mit in dem Käse eindringenden, Kohle führenden Phagocyten. Manchmal werden konzentrisch geschichtete Verkalkungsherde des Falles 2 von der Kapsel her angefressen. Im Falle 1 einmal der Käseherd reaktiviert, die Kapsel an einer Unterbrechungsstelle durch Epitheloid- und Riesenzellen ersetzt. Im Falle 2 Übergreifen eines Miliartuberkels von außen auf die Käsekapsel, wobei diese in einiger Umgebung durch Desimprägation *van Gieson*-Gelb wurde. Im lymphadenoiden Gewebe der Lungenhilus- und Mesenterialdrüsen des Falles 1 sehr häufig *Amyloid* in kugeligen Herden, die niemals Follikelgröße überschritten und aus kleinen, runden Teilchen bestanden, zwischen denen Lymph- und Bindegewebszellen lagen. Amyloid fand sich auch in kleinen Lungenarterien, in den Capillaren der Alveolarsepta, auch in der Muskulatur des Dünn- und Dickdarmes.

III. Mikroskopische Veränderungen der rechten Lunge.

Die tuberkulösen Veränderungen der rechten Lunge sind der Hauptsache nach frisch, beanspruchen daher kein so großes Interesse wie die Veränderungen der linken Lunge, waren aber trotzdem ein sehr schätzenswertes Vergleichsobjekt zum Verständnis der so viel älteren linksseitigen Veränderungen, denn, von dem Altersunterschied der Tuberkulose abgesehen, war die Erkrankung rechts und links ihrem Wesen nach ganz gleichartig. Wichtig war es zunächst festzustellen, daß in beiden Fällen auch rechterseits die gleichen abgekapselten Kreideherde nachweisbar waren wie links, doch über ihre Gesamtzahl können keine Angaben gemacht werden, da ja die rechte Lunge nicht in ihrer Gänze untersucht wurde. Sicher ist nur, daß die seinerzeitige bronchogene Streuung beiderseits erfolgte. Als neu kamen rechterseits in beiden Fällen noch dazu Konglomerattuberkeln, käsige Pneumonie, aus Einschmelzung der letzteren frisch entstehende, aber trotz des geringen Alters doch schon bindegewebig abgekapselten Kavernen und kompensatorisches Emphysem.

Die *Pleura pulmonalis* zeigte ältere oder frischere Adhäsionen mit Verdickung und Faltung der *Elastica*, aber selten Zerstörung von Kavernen aus. Wo sich pleuritisches Exsudat erst in Organisation befindet, ist das von der Costalpleura

hervorgebrachte Granulationsgewebe viel dicker als das der Pleura pulmonalis. Eine Pleuraschwarte dürfte demnach hauptsächlich von der Pleura costalis beigestellt werden. Das erkennt man auch an Stellen, wo sich die Pleura pulmonalis an der Grenze eines kollapsindurierten Gebietes lungeneinwärts eingefaltet hat, im übrigen aber an die Costalpleura bereits durch eine mächtige Schwarte angewachsen ist, während in der Einfaltung der Pleura pulmonalis sogar noch ein Rest fibrinösen Exsudates nicht fertig organisiert ist. Infolge dieser minderen Befähigung der Pulmonalpleura zur Bildung von Granulationsgewebe dürfte auch eine interlobäre Pleuritis mehr Zeit zu ihrer Heilung beanspruchen als jede andere.

In der rechten Lunge beider Fälle fanden sich die schon linkerseits beschriebenen *abgekapselten Käseherde* mit allen Komplikationen, ohne Neues zu erbringen, aber auch sehr reichliche Herde *frischer käsiger Pneumonie*, in denen das im Käse erhaltene Elasticagerüst der Lunge zunächst noch mit dem der umgebenden Lunge zusammenhängt. Bei der Heilung wird an der Peripherie der Käse durch ein erst junges, abkapselndes Bindegewebe ersetzt, in dem zunächst die überdauernde Alveolarelastica, deutlich kollabiert, sich noch eine Zeitlang erhält. In dem Maße aber, als die Bindegewebskapsel in ihren inneren Schichten sklerotisch und zellarm wird, wird das in ihr enthaltene Elasticagerüst verplumt, erfährt Unterbrechungen und schwindet ganz, so daß die Elastica im und außerhalb des Käseherdes nicht mehr zusammenhängt. Von da an geht der zentripetale Ersatz des Käses durch Bindegewebe nur sehr langsam weiter und kann völlig ins Stocken geraten. Auch der Ablauf der *käsigen Bronchitis* konnte verfolgt werden. Meist war der ganze Querschnitt befallen, das Lumen mit Käse erfüllt und die Wand mit allen ihren Gewebsteilen verkäst. Breitet sich die Tuberkulose per continuitatem vom Bronchus auf das ihn umgebende Lungengewebe unter dem Bilde käsiger Pneumonie aus, so erweisen sich die den Bronchus begleitenden Arterien als schwer überwindbares Hindernis bei dieser Ausbreitung. Denn, wo Lungengewebe unmittelbar dem tuberkulösen Bronchus anliegt, zeigt es schon käsige Pneumonie, sogar in Abkapselung oder kavernösem Zerfall, während da, wo eine Arterie dem Bronchus anliegt, diese erst auf der dem Bronchus zugewandten Seite Verkäsung und Elasticazerfall aufweist, auf der anderen erst Lymphocyteninfiltration. Bei der Heilung der käsigen Bronchitis wird von außen erst die verkäste Bronchialwand durch Bindegewebe ersetzt, während der Käse im Lumen noch liegen bleibt, was die schon geschilderte schwierig abgekapselte käsige Bronchitis ergibt. — Manchmal ist das Lumen des Bronchus sehr eng, die Wand stark verdickt, ödematös, ihre Elastica zu einem zarten Netz aufgefasert. — *Kavernen* fanden sich in allen Stadien von der Einschmelzung eines käsig-pneumonischen Herdes bis zu alten Kavernen und in der bindegewebigen Wand sogar mit denselben Schichten wie in der linken Lunge, allerdings hier oft Abweichungen im Schichtenaufbau, häufig Knötchen und diffuse Verkäsung in der Kavernenwand und Abstossung verkäster Lungenläppchen. In beiden Fällen reichlich Fibrinüberzug der Kavernen, wie er sich links nur im Falle 2 fand. — Die in der linken Lunge beschriebenen Lymphzellhaufen in kollapsinduriertem Lungengewebe fanden sich auch rechts, fehlten aber im lufthaltigen Gewebe.

IV. Zur Genese und Klinik der linksseitigen totalen Kavernenlunge.

Warum in den hier geschilderten eigenen Fällen sowie in denen des Schrifttums die Erkrankung der Lunge so lange Zeit streng einseitig bleibt und überdies in so auffallender Weise die linke Seite und in unserem eigenen Material das weibliche Geschlecht bevorzugt, kann nicht gesagt werden. Es ist bloß eine von *Kirketerp* erst neuestens bestätigte Erfah-

rungstatsache, daß ausgedehnte kavernöse Tuberkulose links häufiger vorkommt als rechts. Über die Bevorzugung der linken Seite liegt, wenn auch nicht speziell für die totale Kavernenlunge, eine sehr wertvolle, radiologisch sich ergebende Erfahrung *Fleischners* vor, der fand, „daß rechtsseitige Prozesse eine größere Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung nach links aufweisen, während linksseitige Prozesse häufiger längere Zeit sich zunächst links ausbreiten“. Das heißt, ein linksseitiger Oberlappenprozeß breitet sich, wie natürlich, fortschreitend über die linke Lunge aus, aber auch ein rechtsseitiger metastasiert wider Erwarten ebenfalls nach links. Daher die Bevorzugung der linken Seite bei schwerer Lungentuberkulose.

Auf die Vorgeschichte einseitiger Lungentuberkulose gehen *Neumann-Fleischner* näher ein und heben, in Übereinstimmung mit anderen, hervor, daß, wenn bei noch fehlender Lungentuberkulose Pleuritis tuberculosa auftritt, im Anschluß an diese nach einiger Zeit auch die Lunge dieser selben Seite an Tuberkulose erkrankt. Diese ebenfalls nur auf klinischer und radiologischer Beobachtung beruhende Erfahrung betrifft also Fälle einseitiger Lungentuberkulose. Ob unsere eigenen Fälle und die des Schrifttums die gleiche Vorgeschichte haben, also Fälle *postpleuritische einseitiger* Lungentuberkulose sind, kann nicht gesagt werden, da in Fragen von so grundsätzlich wichtiger Bedeutung *anamnestische Angaben*, wie sie eben in unseren Fällen allein vorliegen, durchaus nicht maßgebend sind, gleichgültig, ob die Angabe über die Pleuritis gemacht wird oder nicht. Denn es kann die Pleuritis, die der Lungentuberkulose vorangegangen ist, bestanden haben und vom Patienten nicht bemerkt oder falsch gedeutet worden sein. Oder es kann der Patient angeben, die Krankheit habe mit Pleuritis begonnen, während es ihm unbekannt geblieben ist, daß schon vor der Pleuritis Lungentuberkulose bestand, was ja sogar den ganz gewöhnlichen Fall darstellt. Maßgebend somit für die Behauptung der *postpleuritischen* Lungentuberkulose kann nur die vorangegangene klinische und radiologische *Beobachtung* sein. Eine solche aber liegt in unseren Fällen nicht vor, daher können wir nicht behaupten, daß hier Fälle *postpleuritische einseitiger* Lungentuberkulose vorliegen.

Es ist begreiflich, daß die totale Kavernenlunge sowohl klinisch als auch radiologisch der *Differentialdiagnose* gegenüber dem *Pneumothorax* große Schwierigkeiten bereiten muß. Die 9 in *Tabelle 2* zusammengestellten Fälle des Schrifttums sind auch in der Tat gerade als Beispiele dieser schweren *Differentialdiagnose* mitgeteilt worden. So waren 5 dieser Fälle unrichtigerweise klinisch als *Pneumothorax* aufgefaßt worden und dies war auch in einem unserer Fälle zu verzeichnen. Für diese *Differentialdiagnose* steht zwar die von *Michels* empfohlene manometrische Messung und Punktatuntersuchung zur Verfügung, aber selbst diese folgerichtig aufgebauten Untersuchungen könnten dadurch zu einer

falschen Diagnose führen, daß durch Narbenverschluß die Kommunikation zwischen Kaverne und Bronchien aufgehoben ist und so diese Kaverne einen Pneumothorax vortäuscht. So war es im Falle von *D'Hour* und *Delcour*, welche sich trotz aller sonstigen Zeichen zur richtigen Diagnose Riesenkaverne nicht entschließen konnten, da die Untersuchungen nach *Michels* dagegen sprachen. Es schlagen *D'Hour* und *Delcour* vor, im Zweifelsfalle sich für Pneumothorax zu entscheiden, da dieser so viel häufiger sei als eine die Lunge gänzlich zerstörende Kaverne. Diese schwierige Differentialdiagnose kann nach *Jacob* dann erleichtert werden, wenn im Röntgenbild die Höhle zwar transparent wie ein Pneumothorax erscheine, aber kleine Kalkschatten von abgekapselten Streuungsherden des Lungengewebes überall verstreut liegen; denn diese besagen, daß die Höhle noch von Lungenresten umgeben, also eine Kaverne und nicht ein Pneumothorax sei. Diese Kalkflecken fanden sich auch in unserem Falle 2, nicht aber in Fall 1, da in diesem die abgekapselten Käseherde fast durchwegs noch kalkfrei waren.

Zusammenfassung.

Auf Grund von 9 eigenen Fällen wird unter dem Namen „linksseitige totale Kavernenlunge“ eine sehr charakteristische, bisher unbeachtet gebliebene Form von Lungentuberkulose beschrieben, welche darin besteht, daß die eine Lunge praktisch genommen durch eine oder zwei Kavernen vollständig zerstört wird, hochgradig verkleinert und gänzlich schwartig angewachsen ist, während die andere vergleichsweise geringgradige und frischere Veränderungen aufweist. Im eigenen Material war stets die linke Lunge befallen und alle Fälle waren weiblich. Im Schrifttum fanden sich 9 weitere Fälle dieser Art, darunter beide Geschlechter etwa gleich stark betroffen, die linke Seite aber achtmal, die rechte einmal. Der Anlaß zu ihrer Mitteilung im Schrifttum war stets bloß die klinisch leichte Verwechselbarkeit solcher Riesenkavernen mit Pneumothorax. 2 der 9 eigenen Fälle ergaben bei vollständiger mikroskopischer Durchuntersuchung der linken Lunge in allen ihren Teilen, daß makroskopisch unsichtbare, kollapsindurierte, geringfügige Lungenreste hauptsächlich im Unterlappenbereiche nachweisbar waren, während im Bereiche des Oberlappens in ausgedehntem Maße nicht nur das Lungengewebe samt der Pleura pulmonalis, sondern zum Teil auch die Adhäsionsschwarte der kavernenösen Zerstörung verfiel. In den kollapsindurierten Resten des Lungengewebes fanden sich erstaunliche Mengen circumscripfter Lymphzellanhäufungen, spärliche Miliartuberkel, aber eine überraschend große Zahl schwierig abgekapselter, in einem Fall häufig verkalkter käsig-pneumonischer und bronchitischer Streuungsherde, an denen die Reaktivierung sowie Arrosion und Entleerung in die Kaverne häufig vorkamen. Die Kavernen sind im wesentlichen mit unspezifischem, Schwielenewebe bildendem Granulationsgewebe ausgekleidet, während

die Tuberkulose ganz in den Hintergrund tritt. Auch wo das Granulationsgewebe fehlt und Lungenparenchym oder Adhäsionsschwarte in der Kaverne nackt vorliegt, zerfallen diese Gewebe nicht tuberkulös, sondern infolge nichtspezifischer nekrotisierend-eitriger Entzündung. Hingegen war in den Hiluslymphdrüsen Tuberkulose reichlich anzutreffen, in einem Falle auch sehr reichlich Amyloid in diesen. Die Pleuraadhäsionsschichten werden infolge des bei der Respiration auf sie einwirkenden Zuges erstaunlich reichlich mit elastischen Fasern ausgestattet. Die in der rechten Lunge vorgefundenen Veränderungen waren mit Ausnahme alter abgekapselter käsiger Streuungsherde durchwegs verhältnismäßig frisch.

Nachtrag bei der Korrektur.

Daß während der Drucklegung zwei weitere hierher gehörige Fälle obduziert wurden, zeigt am besten, daß die in vorliegender Arbeit beschriebene Form von Lungentuberkulose in der Tat einen scharf umrissenen Typus darstellt und nicht einmal eine Seltenheit ist. Beides waren wieder jugendliche, weibliche Individuen und die Kavernenlunge linksseitig. Der eine übertrifft in bezug auf die Geringfügigkeit der tuberkulösen Veränderungen der rechten Lunge alle bisherigen Fälle bei weitem.

Fall 10. Rosa Z., 38 Jahre. Phrenikotomie I. — Anatomisch: Linke Lunge auf 13 cm Höhe verkleinert, gänzlich schwartig angewachsen, die Schwarte sehr dick und die ganze Lunge von der Spitze bis zur Basis von einer einheitlichen Kaverne zerstört. Bloß hinten im Sinus phrenicocostalis ein subpleuraler, 1 cm breiter, völlig bindegewebig verödeter Lungenrest. In der Kaverne keine Gefäße und Bronchialstränge, Bronchien in die Kaverne sich öffnend. Die rechte Lunge frei von Adhäsionen, hochgradig kompensatorisch emphysematös mit kleiner Spitzennarbe; in allen Lappen, namentlich im oberen zahlreiche geheilte, bis linsengroße, schwielig abgekapselte Käseherde. In zwei walnußgroßen Gebieten der Basis ganz locker eingestreute, frische, kleine, sehr junge Konglomerattuberkel. Tod an allgemeiner Stauung bei sehr hochgradiger rechtsseitiger Herzhypertrophie.

Fall 11. Hanna K., 24 Jahre. Klinisch unsicher ob Riesenkaverne oder Pneumothorax. Anatomisch: Eine einheitliche Kaverne erstreckte sich von der Spitze bis zur Basis der beträchtlich verkleinerten und gänzlich schwartig angewachsenen linken Lunge und enthielt in Hilusnähe strahlige Stränge. Nur am Sinus phrenicocostalis ein 5 mm breiter, subpleuraler Streifen indurativpneumonischen Lungengewebes erhalten. Große Kaverne des rechten Oberlappens, in dessen basalem Rest käsige Pneumonie. Konglomerattuberkulose des ganzen rechten Mittel- und des Unterlappens, bis auf einen schmalen noch lufthaltigen Streifen an der Basis. Cor pulmonale. Tuberkulose des Larynx und des untersten Pleums. Sagomilz.

Schrifttum.

Adler: Beitr. Klin. Tbk. 80, 22 (1932). — *Brauer u. Gekler:* Beitr. Klin. Tbk. 14, 395 (1909). — *Courcoux et Lermoyer:* Bull. Soc. Anat. Paris 16, 443, 11. 10. 19 Zit. nach *D'Hour et Delcour.* — *Curschmann:* Beitr. Klin. Tbk. 65, 336 (1927). — *D'Hour et Delcour:* J. Sci. méd. 24, 381 (1928). — *Fleischner:* s. *Neumann.* —

Gendrin: Gaz. Hôp. **113**, 475 (1847). Zit. nach *Brauer* u. *Gekler*. — *Giegler*: Beitr. Klin. Tbk. **60**, 195 (1925). — *Heilmann*: Beitr. Klin. Tbk. **60**, 185 (1925). — *Huebschmann*: (1) Beitr. Klin. Tbk. **67**, 186 (1927). — (2) Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — *Itard*: Thèse sur pneumothorax 1803. Zit. nach *Roubier*. — *Jaccoud*: Leçons de Clinique Médicale (1883—1884), 1885, S. 211—214. Zit. nach *D'Hour* u. *Delcour*. — *Jacob*: Revue de la Tbc. **10**, 256 (1929). — *Jones* u. *Worrall*: Lancet **194**, 1445 (1913). — *Kalbfleisch*: Erg. Tbk.forsch. **4**, 47 (1932). *Kasper*: (1) Beitr. Klin. Tbk. **80**, 537 (1932). — (2) Zbl. Bakter. Orig. **126**, 252 (1932). — *Kenner*, *Weiß* u. *Pesek*: Z. Tbk. **65**, 5 (1933). — *Kirketerp*: Hosp. tid. **1932**, S. 1351. Zit. nach Zbl. Tbk.forsch. **38**, 404 (1933). — *Loeschcke*: Beitr. Klin. Tbk. **68**, 251 (1928). — *Makrycostas*: Arch. klin. Chir. **158**, 584 (1930). — *Michelis*: Beitr. klin. Tbk. **50**, 232 (1922). — *Neumann-Fleischner*: Die Klinik der Tuberkulose Erwachsener. Wien: Julius Springer 1930. — *Pagel*: Lungentuberkulose. Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. 3, Teil 2, S. 139—528. 1930. — *Publ*: Beitr. Klin. Tbk. **52**, 116 (1922). — *Roubier*: J. Méd. Lyon **1924**, 201. — *Schmincke*: Beitr. Klin. Tbk. **67**, 124 (1927). — *Siegen*: Beitr. Klin. Tbk. **63**, 143 (1926). — *Snoy*: Beitr. Klin. Tbk. **16**, 165 (1910). — *Trautner*: Z. Tbk. **30**, 141 (1919). — *Wurm*: (1) Beitr. path. Anat. **75**, 399 (1926). — (2) Beitr. path. Anat. **79**, 209 (1928). — *Zandren*: Nord. med. Ark. (schwed.) **50**, 163 (1918).
