

(Aus der Dr. *Senckenbergischen* Anatomie der Universität Frankfurt a. M.
[Direktor: Prof. Dr. *Wilhelm Pfuhl*].)

Die *Loeschkeschen* perivaskulären Scheiden und ihre Bedeutung.

Von
Wilhelm Pfuhl.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. August 1935.)

Vor etwa 2 Jahren hat *H. Loeschcke* in dieser Zeitschrift Spalträume beschrieben, die alle Capillaren sowie die kleineren Arterien und Venen scheidenartig umgeben; er deutete sie als Lymphbahnen und maß ihnen für die Resorption bei Entzündungsprozessen und für die Resorptionsvorgänge überhaupt eine außerordentlich große Bedeutung bei.

Die Darstellung dieser perivaskulären „Lymphscheiden“ erfolgte mit *Trypanblau* oder anderen geeigneten kolloidalen Vitalfarbstoffen. Schon sehr bald nach der Injektion in eine der Körperhöhlen oder in das Gewebe füllte sich an allen benachbarten Capillaren und präcapillären oder postcapillären Gefäßchen ein zwischen Endothel und Grundhäutchen gelegener Spalt mit dem Farbstoff. Diese dunkle Farbscheide hob die Gefäßchen auf das Deutlichste hervor. Etwa 1 Stunde nach der Farbeinspritzung war die Scheide am stärksten gefüllt, nach etwa 2 bis 8 Stunden hatte der Farbstoff die Scheiden wieder verlassen. *Loeschcke* nahm an, daß die in den Scheiden resorbierte Farbe in größere Lymphgefäße abtransportiert wird; allerdings ist es ihm in keinem Fall gelungen, die Verbindung zwischen seinen „perivaskulären Lymphscheiden“ und den größeren Lymphgefäßen aufzufinden.

Als die Arbeit von *Loeschcke* erschien, hatte ich gerade mit der Durchmusterung einer neuen Versuchsserie begonnen, bei der mir die *Loeschkeschen* Scheiden an den kleinen Gefäßchen, insbesondere an den kleinsten Venen sehr auffielen. Ich hatte damals Gelegenheit, das Präparat, aus dem die Abb. 1 entnommen ist, Herrn Prof. *Loeschcke* vorzuführen, und er bestätigte mir, daß es sich in meinen Präparaten tatsächlich um die von ihm beschriebenen „Lymphscheiden“ handelte.

Den Versuchstieren — ausgewachsenen Meerschweinchen — war der Farbstoff unter die Rückenhaut gespritzt worden. Nach 1—2—3—5—7—10—15—24—36—48 usw. Stunden wurden die Tiere getötet. Hautstücke von der Injektionsstelle wurden auf Korkplatten aufgespannt und in *Susa*¹ fixiert. Einbettung in Celloidin-Paraffin, Schnittdicke 7 μ . Die Gegenfärbung der Kerne erfolgte mit Kern-echtrot, welches sich bei Trypanblaumaterial besonders gut bewährt hat und auch zarte blaufarbte Strukturen nicht verdeckt.

Bevor ich an die Schilderung meiner Versuchsergebnisse herangehe, ist es notwendig, daß ich kurz unsere allgemeinen Kenntnisse über die Resorption des Trypanblaus und über die Unschädlichmachung dieser

¹ Die meist gebräuchliche Fixierung in *Formalin* ist, wie ich früher gezeigt habe (*Pfuhl* 1931, vgl. Anm. S. 620), für die Fixierung der Trypanblauspeicherung ganz ungeeignet und führt leicht zu schwerwiegenden Irrtümern.

giftigen Farbe schildere. Wir wissen, daß das Trypanblau auf den lebenden Organismus ganz ähnliche Giftwirkungen ausübt, wie die Bakteriengifte. Zellen und Muskelfasern¹ werden durch ausreichend konzentriertes Trypanblau abgetötet und dunkelblau verfärbt. Trotzdem ist es auffallend, wie *gering die Allgemeinwirkung* einer subcutanen Farbeinspritzung auf das Versuchstier ist. Selbst wenn wir die näheren Zusammenhänge noch nicht kennen, drängt sich doch die Vermutung auf, daß der giftige Farbstoff im Organismus auf irgendeine Weise sehr schnell *entgiftet und gebunden* werden muß. Die hauptsächliche Frage lautet also gar nicht: Wie wird der Farbstoff in günstigster Weise resorbiert und dem Gesamtorganismus zugeführt (*Loeschcke*), sondern: Wie wird der Farbstoff möglichst schnell *gebunden und unschädlich gemacht*? Den wichtigsten Fortschritt in dieser Richtung hat uns im Laufe der letzten Jahre die kolloidchemische Forschung (*Bethe, de Haan, Bennhold* u. a.) gebracht: Es konnte nachgewiesen werden, daß Trypanblau (ebenso wie viele ähnliche Stoffe) im lebenden Organismus nicht lange als freier Farbstoff kreisen kann, sondern sehr schnell an *Bluteiweiß gekoppelt (adsorbiert) wird*. *Bennhold* bezeichnet diese Trägeraufgabe der Bluteiweißkörper als „Vehikelfunktion“. Für das Trypanblau im besonderen konnte er eine Adsorption an Albumin nachweisen. Nach der erfolgten Koppelung an Albumin ist der Farbstoff weitgehend *entgiftet*. Die Koppelung an Bluteiweiß ist aber nur als eine *vorläufige* entgiftende Abwehrfunktion des Körpers anzusehen. Sie kann in den Leberzellen (*Bennhold*) und wahrscheinlich auch in den Hauptstückzellen der Niere (*de Haan*) gelöst werden; ein Teil des Farbstoffes wird so mit Galle und Harn ausgeschieden. Ein anderer Teil wird mit seiner Trägersubstanz zusammen in den Speicherzellen des R.E.S. gespeichert und auf diese Weise aus den Körpersäften entfernt.

Bei der Injektion sehr kleiner Mengen von Trypanblau würde sich die Bindung des Farbstoffes wahrscheinlich in der gleich zu beschreibenden Weise an Ort und Stelle abspielen, und nichts in den Gesamtorganismus hineingelangen. Bei der üblichen Injektion größerer Mengen² ist dies nicht möglich, die Hauptmenge des Farbstoffes gelangt durch die Lymphgefäße, wahrscheinlich auch durch die schnell geschädigten Wände der Capillaren in das *Blut* und wird hier an das Serumalbumin gekoppelt. Das weitere Schicksal dieses Farbstoffes interessiert uns hier nicht. Daneben spielen sich aber am *Injektionsorte* charakteristische Erscheinungen ab, es wird wenigstens ein Teil des Farbstoffes hier an Ort und Stelle gebunden. Hierbei spielen auch die *Loeschkeschen Scheiden*

¹ Ich verweise auf meine Arbeiten über die wachsartige Degeneration der quergestreiften Muskelfasern unter Trypanblauwirkung (1934) und über die wachsartige Entartung der glatten Muskelfasern der Arterien (im Druck).

² Selbst $\frac{1}{2}$ ccm einer 1 %igen Trypanblaulösung muß schon als „größere Menge“ bezeichnet werden. Versuche mit wirklich kleinen Mengen, etwa $\frac{1}{100}$ ccm, sind noch nie angestellt worden.

eine wichtige Rolle. Ihre Entstehung und Bedeutung läßt sich aber nur im Rahmen der gesamten Veränderungen am Injektionsort verstehen und schildern.

Die *Bindung des Farbstoffes am Injektionsort* erfolgt in verschiedener Weise:

1. Ein Teil wird an die *kollagenen* und *elastischen* Fasern adsorbiert. Die dadurch bedingte Blaufärbung ist aber nicht sehr stark, sie geht auch verhältnismäßig schnell zurück.

2. Ein Teil des Trypanblaus dringt in *Zellen* und *Muskelfasern* ein, die der Giftwirkung der Farbe während der ersten Minuten erlegen waren, und färbt dieselben intensiv dunkelblau. Hier wird auf kleinem Raum eine verhältnismäßig große Farbmenge an das Zellalbumin gebunden.

3. Durch die sehr schnell geschädigten Wände der kleinen Gefäße tritt Blutplasma aus, es entwickelt sich ein *Ödem*, das nach etwa einer Stunde außerordentliche Ausmaße erlangt hat. Das *Albumin der Ödemflüssigkeit* dürfte mengenmäßig das wichtigste „Vehikel“ für den am Injektionsort liegen gebliebenen Farbstoff sein. Beim Austritt der Ödemflüssigkeit entstehen die von *Loeschcke* beschriebenen *perivaskulären Farbmäntel* in folgender Weise:

Die injizierte Farbe breitet sich schnell aus und durchtränkt, trotz ihrer kolloidalen Beschaffenheit, die Gewebe. Nur die lebenden Zellen vermögen sich gegen das Eindringen zu wehren, wenigstens solange sie nicht der Giftwirkung erliegen. Die Farbe gelangt auch an die kleinen Gefäße (Capillaren, kleine Arterien und Venen) heran und erzeugt dort Veränderungen, die wahrscheinlich sehr schnell auftreten, nach einer Stunde jedenfalls voll ausgebildet sind. An stark betroffenen Gefäßchen geht das *Endothel zugrunde*, oft auf weite Strecken, es bilden sich Stasen und Thrombosen, die Gefäße können völlig veröden und zugrunde gehen. Diese stärksten Gefäßveränderungen interessieren hier weniger. An vielen anderen Gefäßchen sind Endothel und Grundhäutchen¹ zwar nicht zerstört, aber sie sind so verändert, daß die Gefäßwand für das Blutplasma durchlässiger wird und es kommt, wie oben schon erwähnt, zur Ausbildung eines starken Ödems. An der Gefäßwand selbst bewirkt der Plasmaaustritt eine *Abhebung des Endothels vom Grundhäutchen*, die in den Präparaten ganz deutlich und mit aller Sicherheit erkennbar ist. Der so entstandene Spalt ist natürlich mit Plasma gefüllt. *Hier treffen Plasmastrom und Farbstrom zuerst aufeinander, und es kommt daher hier in den Ödemscheiden der kleinen Gefäßchen zuerst zu der Koppelung des Trypanblaus an Serumalbumin.* *Loeschcke* gibt ausdrücklich an, daß die Veränderungen an den Gefäßchen schon nach wenigen Minuten auf-

¹ Über den feineren Bau dieser kleinen Gefäßchen gibt meine Arbeit über die physiologische Anatomie der Blutcapillaren [Z. Zellforsch. **20** (1933)] und die meiner Schüler *H. und E. Loeschcke*: Pericyten, Grundhäutchen und Lymphscheiden der Capillaren [Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35** (1934)] Auskunft.

treten! Nun können wir aus verschiedenen Beobachtungen schließen, daß die Koppelung des Farbstoffes an Serumalbumin *eine größere Bereitschaft des Serums zur Gelbildung und Ausfällung zur Folge hat*. So kommt es in dem Ödemspalt der Gefäßwand zur Ausbildung eines blaugefärbten Gelmantels, und da das vordringende Trypanblau durch diesen Gelmantel hindurchdringen muß, ehe es in das Gefäßlumen gelangt und mit dem Blut abtransportiert wird, wird das Albumin des Gelmantels mit Trypanblau abgesättigt und färbt sich *intensiv blau*, viel dunkler als die übrige Ödemflüssigkeit. Innerhalb der letzteren sind zur gleichen Zeit auch schon Ausfällungen vorhanden, die aber ungleich heller gefärbt sind.

Es handelt sich bei den *Loeschkeschen* Scheiden also *nicht um Lymphspalten*, die der Resorption dienen, sondern um *erstarrte Ödemmäntel*, an deren Albumin *größere Mengen des Farbstoffes gekoppelt sind*.

Form und Beschaffenheit der Loeschkeschen Scheiden.

Wie ich schon in Übereinstimmung mit *Loeschcke* oben angegeben habe, sind die blauen perivaskulären Scheiden eine Stunde nach der Farbeinspritzung voll entwickelt, sie lassen sich in einem Präparat aus dieser Zeit an Bindegewebscapillaren¹ und besonders an den postcapillären Venen ausgezeichnet studieren. Voraussetzung ist aber, daß Endothel und Grundhäutchen nicht zerstört sind, sonst kann sich zwischen ihnen kein Ödemspalt bilden. Wo das Endothel zugrunde gegangen ist, dringt der Farbstoff in Massen in das Gefäßlumen ein, breitet sich bei Stase zwischen den Blutkörperchen aus und färbt bei eingetretener Thrombose die ganze Thrombusmasse. An geeigneten, nicht so schwer geschädigten Stellen (Abb. 1) sieht man, daß der mit blauer Masse erfüllte Raum zwischen Endothel und Grundhäutchen, den wir als *künstlichen Spalt* aufzufassen haben, äußerst unregelmäßig geformt ist, bald dicker, bald dünner, stellenweise ist er unterbrochen, an anderen Stellen scheint er in doppelter Schicht vorhanden zu sein. Manche Formen sind nur erklärbar, wenn man zwischen Endothel und Grundhäutchen verbindende feinste Faserhäutchen annimmt, die an sich unter dem Mikroskop nicht sichtbar sind. Wo die Farbfüllungen der Scheiden flach ausgeschnitten sind (in der Mitte von Abb. 1) sehen sie aus wie Wasserlachen, die sich auf unebenem Boden unregelmäßig ausbreiten. Nur wenige Stellen sind so beschaffen, daß sie einen zusammenhängenden Lymphspalt vortäuschen können.

Warum können diese perivaskulären Spalträume nun nicht einfach, wie *Loeschcke* angibt, mit dem freien Farbstoff Trypanblau angefüllt sein? Selbst wenn wir nicht wüßten, daß das Trypanblau innerhalb der ersten Stunde an vehikelbildendes Eiweiß gekoppelt wird, müßten wir doch eine Füllung der Scheiden mit freiem Farbstoff ablehnen,

¹ An den Muskelcapillaren liegen offenbar besondere abweichende Verhältnisse vor, auf die ich hier nicht eingehen will.

aus dem einfachen Grunde, weil das *freie* Trypanblau weder durch Formalin noch durch Susa im geringsten ausgefällt und fixiert wird. Der Farbstoff würde bereits in der Fixierungsflüssigkeit, spätestens aber im Alkohol *restlos ausgelaugt*¹ werden. Der Inhalt der *Loeschkeschen* Scheiden kann also *nur* aus einem *Eiweiß-Farbstoffgemisch* bestehen.

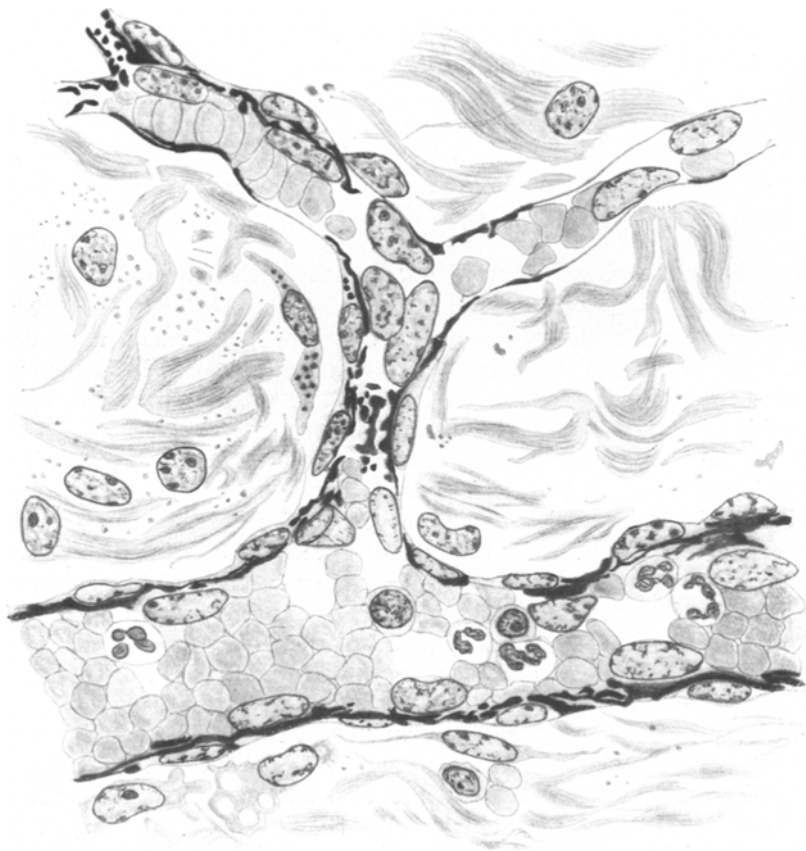


Abb. 1. Flachschnitt durch die tiefe Subcutis, 1 Stunde nach der Farbeinspritzung. Capillaren, in eine postcapilläre Vene einmündend. Die *Loeschkeschen* Scheiden enthalten tiefblau gefärbte Ödemmassen (in der Abbildung dunkel). Immersionsvergrößerung.

Wir beobachten bei allen subcutan gespritzten Tieren, daß innerhalb der ersten Stunde ein sehr starkes Ödem entsteht. Die Menge der Ödemflüssigkeit übertrifft die eingespritzte Farbstoffmenge stets um das Mehrfache. Der Abtransport eiweißhaltiger Flüssigkeit ist also auf jeden Fall geringer als der Antransport. Da die Ödemflüssigkeit nur aus den

¹ Keines der üblichen Fixierungsmittel vermag den Farbstoff aus seiner wäßrigen Lösung auszufällen, erst durch Zusatz von *Bleiacetat* (*Mitamura*) wird eine fällende Wirkung ermöglicht. Näheres in meiner Arbeit über die Fixierung der vitalen Trypanblauspeicherung [Z. Zellforsch. 13 (1931)].

Gefäßen stammen kann und ein starker Flüssigkeitsstrom aus den Gefäßen in das Gewebe geht, so ist es sehr viel wahrscheinlicher, daß der Inhalt der *Loeschkeschen* Scheiden aus den Gefäßen stammt und nicht aus der Gewebsflüssigkeit. Es sei noch hinzugefügt, daß die zahlreichen Lymphgefäße der Subcutis während der ersten Stunden nach der Farbeinspritzung sehr stark erweitert sind. Ihr Inhalt ist im fixierten Präparat feinkörnig geronnen. Es ist sehr leicht, diese maximal erweiterten Lymphgefäße in den Schnittpräparaten aufzufinden; man hat den Eindruck, daß sie für den Abtransport der Ödemflüssigkeit durchaus genügen müssen.

Ich habe schon erwähnt, daß der Inhalt der *Loeschkeschen* Scheiden anfangs (nach etwa 1 Stunde) dunkelblau gefärbt ist, fast ebenso dunkel wie die abgestorbenen Zellen und sehr viel dunkler als die ringsum im Gewebe liegenden Gerinnsel. Wie diese Konzentration des Farbstoffes in dem Ödemmantel der Gefäßchen zustande kommt, habe ich oben schon beschrieben. Ich komme hier noch einmal auf die Tatsache zurück, weil diese Konzentration gar nicht verständlich wäre, wenn die *Loeschkeschen* Scheiden einfache Lymphbahnen wären, in denen nur ein Abtransport der Gewebsflüssigkeit stattfände. *Loeschcke* hat freilich hauptsächlich Häutchenpräparate benutzt, die er in Wasser abgespült hatte, er konnte also nicht feststellen, daß der Inhalt der perivaskulären Scheiden viel dunkler ist als die umgebende Exsudatflüssigkeit. In meinen Schnittpräparaten durch stückfixiertes Material war ein solcher Vergleich sehr wohl möglich.

Auch rein theoretisch ist es sehr unwahrscheinlich, daß in einem Entzündungsherd die kleinen Gefäße ringsum von einer „Lymphscheide“ umgeben sind. Es müßte ja der ganze Stoffwechsel durch diese Lymphscheiden hindurch stattfinden: das ist gar nicht vorstellbar. Aus den kleinen Gefäßen werden große Mengen Exsudatflüssigkeit abgeschieden: Wie soll diese Flüssigkeitsmenge durch Lymphscheiden hindurchgelangen, in denen Rücktransport von Exsudatflüssigkeit stattfindet? Es bleibt also nur die Erklärung möglich, daß die *Loeschkesche* Scheide einen *Ödemspalt* zwischen Endothel und Grundhäutchen darstellt, daß die



Abb. 2. Flachschnitt durch die tiefe Subcutis, 15 Stunden nach der Farbeinspritzung. Postcapilläre Vene, in der Wand *Loeschkesche* Scheiden noch stark gefüllt, aber Färbung abgebläßt. Rechts unten ein Histiocyt mit dunkelblau gefärbten Speichergranulationen.

Ödemflüssigkeit aus dem Gefäß selbst ausgeschieden und durch den von außen herandringenden Farbstoff gefärbt wird.

Die *weitere Beobachtung* der trypanblaugespritzten Tiere ergibt für die *Loeschkeschen* Scheiden noch weitere Erkenntnisse. Bei den Tieren, die 2, 3, 5 und 7 Stunden nach der Farbeinspritzung getötet worden waren, sind die blauen Ödemscheiden der kleinen Gefäße scheinbar noch fast unverändert vorhanden, eine Abnahme der Färbung ist für den subjektiven Beobachter kaum festzustellen¹. Nach 10 und 15 Stunden ist aber die *Entfärbung* weit vorgeschritten (Abb. 2). Dabei ist festzustellen, daß die Substanzmasse des Ödems noch kaum abgenommen hat; sie ist aber viel heller gefärbt und sieht in Präparaten, die mit Kernechtrot gegengefärbt sind, violett aus: Die eiweißartige Grundmasse hat den roten Farbton angenommen, der sich mit dem noch schwach vorhandenen Trypanblau zu violett mischt. Diese violette Mischfarbe wird besonders deutlich, wenn man sie mit den reinblauen Speichergranulationen der Histiocyten vergleicht. Diese allmähliche Entfärbung des Inhalts der *Loeschkeschen* Scheiden, ohne daß zunächst die Substanzmasse abnimmt, spricht ganz besonders für eine *gelartige*, nicht mehr flüssige Beschaffenheit.

Die Entfärbung nimmt dann schnell weiter zu, die letzten kümmerlichen Reste konnte ich 2 Tage nach der Farbeinspritzung beobachten. Auch die eiweißartige Trägersubstanz verfällt der Auflösung, gerade so, wie zur gleichen Zeit die vielen Thromben der kleinen Gefäße im Entzündungsherd durch Enzyme aufgelöst werden, vorausgesetzt, daß die Veränderungen der Gefäßwand nicht zu hochgradig waren.

Die Trypanblauversuche sind uns Modellversuche für die Wirkung der Bakteriengifte. Gleichzeitig wissen wir aber auch², daß viele parenteral einverleibte kolloidale Pharmaca, ebenso wie Trypanblau, an die Bluteiweißkörper gekoppelt werden. Es wird unsere Aufgabe in den nächsten Jahren sein, die Lokalisierung der Koppelung der in Frage kommenden Kolloide an bestimmte Gewebe und Strukturen durch geeignete histologische Methoden genau zu untersuchen, da sich daraus wichtigste Folgerungen für die Wirkung der Bakteriengifte, für ihre Bekämpfung mit Antitoxinen, für die Angriffspunkte vieler Pharmaca, für ihre Wirkungsdauer usw. ergeben werden. Die Trypanblaumethode scheint für diese Zwecke ganz besonders geeignet zu sein und wir verdanken ihr, wie oben gezeigt werden konnte, bereits einige wichtige Erkenntnisse. Näher auf diese Zusammenhänge einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, es soll dies später an anderer Stelle geschehen.

¹ Daß *Loeschke* eine viel schnellere Entfärbung beobachtete, liegt wohl hauptsächlich daran, daß er mit *Formalin* fixiert hat, in dem ein Teil der Farbe ausgezogen wird. Vgl. Anm. S. 616.

² Ausführliche Auskunft über diese Fragen geben die zusammenfassenden Schriften von *Bennhold, H.*: *Erg. inn. Med.* **42** (1932) und *Medizinische Kolloidlehre*, herausgegeben von *Lichtwitz, Liesegang* und *Spiro*, Dresden 1933.