

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
[Vorstand: Prof. Dr. Groll].)

Über die Einwirkung von sauren und alkalischen Lösungen auf Organschnitte und ihre Beziehung zur Karyolyse¹.

Von
Med. Prakt. Friedrich Arnholdt.

Mit 2 Abbildungen und 2 Tabellen.

(Eingegangen am 5. März 1937.)

Aus einer Reihe von Arbeiten über die postmortalen kadaverösen Veränderungen an Leichenorganen ist uns das unterschiedliche Verhalten der Organe in der Karyolyse bekannt. Nachdem *Manstein* in systematischer Untersuchung die Unterschiede an einigen Organen festlegen konnte, sollen hier nun weitere Organe unter gleichen Bedingungen auf ihr Verhalten gegen saure und alkalische Lösungen geprüft werden und die Möglichkeiten und Ursachen ihres verschiedenen Verhaltens erörtert werden. In der Auswertung der Versuche soll jedoch sehr berücksichtigt werden, daß — wie besonders *Groll* wieder betont — der Zustand der lebenden und der toten Zelle sich wesentlich unterscheidet und daß daher unsere postmortalen Versuchsergebnisse an den Organschnitten nur mit größter Vorsicht auf intravitale Geschehnisse zu übertragen sind.

Für die Versuche verwendete ich ausschließlich Mäuseorgane, und zwar folgende: Magen, Dünndarm, Blinddarm, Dickdarm, Pankreas, Nebenniere, Uterus, Thymus und Hoden. Es sind dabei einige Organe, deren autolytisches Verhalten in der Literatur noch kaum erwähnt ist. Von den genannten Organen fertigte ich gleich nach dem Tode der Maus unter möglichst genauer Einhaltung der Asepsis Schnitte an. Die Mäuse tötete ich durch Kopfabschneiden, um so durch den raschen Tod die intravitale Ansäuerung der Gewebe durch Todeskrämpfe möglichst zu vermindern. Zum Schneiden verwendete ich das Gefriermikrotom mit unterkühltem Messer nach *Schultz-Brauns*. Die $10\text{ }\mu$ dicken Schnitte zog ich auf Glimmerplättchen auf und bewahrte sie dann in Pufferlösungen von $\text{pH } 5$ bis $\text{pH } 8$ in einem Wasserbad von 40° Temperatur 24 bzw. 48 Stunden lang auf. Zur Färbung wurde Hämalaun nach *Mayer* verwendet.

Wegen der eigenartigen Ergebnisse machte ich mit den Hoden- und Nebennierenschnitten ausgedehntere Versuche: ich ließ sowohl Pufferlösungen von $\text{pH } 4$ bis $\text{pH } 10$ als auch $1/2\text{ \%}$ Papain - Fermentlösung bei $\text{pH } 5$ und $\text{pH } 8$ einwirken.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf ungefähr 600 Gewebschnitte, von denen ich jedoch sehr viele wegen Bakterieneinwirkung

¹ Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

ausschließen mußte. Insbesondere sind die Schnitte von Magen-Darmkanal stark von den Bakterien angegriffen; bei den Darmpräparaten sind es so viele, daß ich zur Beurteilung auch solche Schnitte verwendete, die nur an einzelnen Stellen Bakterieneinwirkung zeigten. Hier waren ja diese Schwierigkeiten vorauszusehen, da eine Infizierung nicht zu vermeiden ist. Eigenartig ist dabei nur, daß einige Stellen auf den Schnitten frei von Bakterieneinwirkung geblieben sind. Als Ursache hierfür kann man wohl annehmen, daß auf den einzelnen Schnitten verschiedene Mengen von Bakterien gewesen und so auch einige Stellen frei von deren Wirkung geblieben sind oder daß die Bakterien an den unversehrten Stellen keine Fermente produziert haben (*Walcher*). Daß die erhaltenen Zellen Schutzstoffe gegen die Bakterienfermente enthalten, ist unwahrscheinlich. Besonders stark wirkten die Bakterien bei p_H 7 ein. Daß eine solche Einwirkung überhaupt stattfand, dafür sind die Muskelkerne ein guter Indicator: sie zeigen an Schnitten ohne Bakterienwirkung bei p_H 6 und 7 fast keine, bei p_H 8 nur eine beginnende Autolyse, durch die Bakterien dagegen werden die Muskelkerne charakteristisch verwaschen und bei längerer Einwirkung zum Verschwinden gebracht.

Um eine objektive Beurteilung der Präparate zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse von Prof. *Groll* geprüft. Für die tabellarische Darstellung verwendete ich wieder die gleichen Zeichen wie *Manstein*, also:

- +++ Kerne vollkommen unversehrt und gute Färbarkeit.
- ++ Einzelne Kerne angegriffen, aber gute Färbarkeit.
- + Ein größerer Teil der Kerne angegriffen und leichte Herabsetzung der Färbarkeit.
- +---+ Zwischenformen der mit + und — bezeichneten Stadien.
 - Alle Kerne irgendwie verändert und stark verminderte Färbarkeit.
 - Wenig Kerne überhaupt noch zu erkennen, Färbarkeit auf das Minimum reduziert.
 - Keine Organdifferenzierung mehr möglich, Kerne nicht mehr färbbar.

Die Autolyse läßt sich, wie *Groll* und *Merkle* darlegten, am zwanglosesten durch die Annahme einer Fermentwirkung erklären, die nach dem Tode unter normalen Verhältnissen automatisch einsetzt. *Groll* konnte festlegen, daß postmortale und auch schon intravitale Ansäuerung diese Fermentwirkung hemmen und daß das den Zellfermenten am meisten entsprechende Papain zwischen p_H 7 und 8 optimal wirkt. Die folgenden Versuche sollen nun vor allem feststellen, welche Wirkungsmöglichkeiten für die Zellfermente in saurer und alkalischer Lösung bestehen, nachdem eine intravitale Säurebildung möglichst verhindert und auch eine postmortale Ansäuerung durch die sofortige Festlegung des p_H -Bereichs ziemlich ausgeschaltet wurde. Im Gegensatz zu anderen experimentellen Untersuchungen über die Autolyse, die wie *Levene* und *Mochizuki-Kotake* die Vorgänge hauptsächlich chemisch analytisch erfaßten und dabei die Organe in ihrer Gesamtheit untersuchten, soll

hier nach der von Prof. *Groll* angegebenen Methode jede einzelne Zelle auf ihr autolytisches Verhalten geprüft werden. So konnte nun *Manstein* erweisen, daß nicht nur die Autolyse sich je nach der Wasserstoffionenkonzentration verschieden verhält, sondern auch die einzelnen Gewebe oft recht erhebliche Unterschiede in ihrer Karyolyse zeigen. Es besitzt also jede Zellart eine für sie charakteristische Karyolyse, die durch unsere Versuche nun festgelegt werden soll. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits auch *Casper*, *Walcher* u. a. durch ihre Untersuchungen über Autolyse und Fäulnis an Leichenorganen, wobei jedoch das p_H -Milieu und die Temperatur nicht festlagen und auch störende Faktoren der Umwelt einwirkten. Wohl können in den folgenden Versuchen Umweltschäden auch nicht ganz vermieden werden, durch die große Menge der Versuche aber und deren genaue vergleichende Untersuchung können sie für das Ergebnis fast ausgeschaltet werden.

Zunächst will ich eine Wiederholung der Versuche *Mansteins* an *Submaxillaris* und *Sublingualis* erwähnen, die im wesentlichen die Ergebnisse bestätigt; bemerkenswert ist vielleicht nur, daß sich die beiden Drüsen doch nicht so sehr ähneln: bei p_H 8 ist die Submaxillaris aus dem Schnitt nicht mehr herauszuerkennen, die Sublingualis dagegen ist noch deutlich an ihrer Struktur kenntlich und auch ihre Kerne sind noch vorhanden, diese jedoch nur schwach gefärbt und mit verwischten, ausgefransten Konturen. Die Sublingualis ist also gegen alkalische Lösung nicht so empfindlich wie die Submaxillaris. Umgekehrt ist es im sauren Milieu, wo die Submaxillarkerne bis auf wenige unversehrt sind, die Sublingualiskerne hingegen in großer Zahl angegriffen aussehen.

In größerer Versuchsreihe untersuchte ich den *Magen-Darmkanal*, mit dem auch *Manstein* eine geringe Anzahl von Versuchen anstellt, und zwar fertigte ich Schnitte vom Magen, Dünndarm, Blinddarm und Dickdarm an. Daß dabei die Bakterien die Untersuchungen sehr störten, besonders beim Dünndarm und Blinddarm, ist bereits erwähnt. Ganz einheitlich in allen Abschnitten des Darmkanals verhielten sich dabei die Muskelzellen. Bei p_H 5 sieht nach 24 Stunden ihr Protoplasma wie geronnen aus. Darin zeigen sich Lücken, die wohl an den Grenzen der geschrumpften Zellen entstanden sind. Die Kerne sind in ihren Umrissen gut erhalten und sind gut gefärbt, jedoch schwächer als die Drüsenzellkerne. Auch das Innere der Kerne macht einen etwas geronnenen Eindruck. Nach 48ständigem Verbleib in p_H 5 Pufferlösung zeigt sich nichts wesentlich anderes, vielleicht sind die Geweblücken etwas größer. Der Unterschied zwischen 24- und 48ständigem Aufbewahren in Pufferlösung ist bei allen Versuchen — wie auch *Manstein* feststellte — nur gering, meist in Form einer nur wenig stärkeren Einwirkung, so daß ich im folgenden den 48-Stunden-Wert nur noch bei Besonderheit erwähne. In der Konzentration von p_H 6 sind die Muskel-

kerne noch gleich gut erhalten wie bei p_H 5, die Kernfärbung ist eher etwas intensiver. In der p_H 7- und besonders in der p_H 8-Lösung ist das Zellplasma wie eine homogene Masse, in der zuweilen feinste Fäden oder kleine Lücken erkennbar sind. Die Muskelkerne sind meist gut gefärbt und scharf begrenzt. Die Bindegewebskerne und Drüsenepithelien verhalten sich in allen Darmabschnitten ziemlich ähnlich. Bei p_H 5 sind die Drüsenzellkerne überall scharf konturiert und gut gefärbt; die Bindegewebskerne haben etwas weniger Farbe aufgenommen. Das Protoplasma ist leicht flockig geronnen, die Zellgrenzen sind meist erhalten. Besonders im Magen- und Dünndarmpräparat fällt auf, daß die Drüsenepithelien in Lumennähe deutlich angegriffen sind. Dies ist vielleicht noch auf die Wirkung der Bakterienfermente im Darm oder auf die Einwirkung des natürlichen Verdauungsfermentes vor Versuchsbeginn zurückzuführen. Hier sind die Kerne nur schwach gefärbt, zum Teil ist nur noch ihre Membran sichtbar und diese Zone hebt sich eindeutig ab gegen die schöngefärbten und scharf umrissenen Kerne in der Tiefe der Schleimhaut. Das Plasma sieht auch in den gut erhaltenen Gebieten geronnen aus. Die in p_H 6 gelegenen Schnitte zeigen sehr starke Bakterienzerstörung, an einigen Stellen jedoch ist zu erkennen, daß sich die Drüsenepithelkerne gegen p_H 5 nur wenig verändert haben. Die stark angegriffene Zone um das Lumen hat sich hier vergrößert. Die Schnitte in p_H 7 zeigen, abgesehen von den Magenpräparaten, starke Bakterienzerstörung. Die Bindegewebs- und Drüsenkerne haben die Farbe noch gut aufgenommen und die Kernmembranen sind meist unversehrt; das Plasma ist homogen, ganz schwach gefärbt, oft gar nicht mehr zu sehen. Die Grenzen der Drüsenzellen sind nur noch angedeutet; im Magen sind die Drüsenkerne wie von einem Hof umgeben, der wohl geschrumpftes Protoplasma darstellt. Eigenartig ist bei p_H 7 und p_H 8 die Bakterieneinwirkung an den Magenschnitten. Hier sind die Kerne in Lumennähe fast nicht angegriffen, ebenso nicht die Kerne im Drüsengrund, wohl aber im Drüsenhals, wo sie meist stark verändert mit verwischten Konturen und schwacher Färbung erscheinen. Bei p_H 8 ist die Bakterieneinwirkung besonders im Magen nicht mehr so stark. Das Plasma ist homogen, die Zellen sind nicht mehr abgrenzbar. Darmepithelkerne und Drüsenkerne zeigen leicht verminderte Färbbarkeit, auch die Kernmembranen sind nicht mehr scharf. Besonders sind die Drüsen- und Epithelkerne des Magens und Dünndarms bröckelig zerfallen. Die Kerntrümmer sind kantig, aber meist gut gefärbt. In den Dünndarmschnitten liegen die Kerne oft so dick aneinander, als ob sie ineinander übergingen. Einzelne Lymphknoten, bei p_H 5 in allen Einzelheiten klar dargestellt, sind bei p_H 7 und 8 am Rande ganz fädig geronnen, in der Mitte dagegen nicht so stark; hier sind die einzelnen Kerne noch angedeutet. Über das Verhalten der einzelnen Darmabschnitte in der Karyolyse gibt die Kurve

Auskunft (Abb. 1). Diese Ergebnisse bestätigen den Verdacht *Wachers*, daß Magen und Gedärme durchaus nicht so widerstandslos gegenüber der Fäulnis sind, wie das *Casper* feststellte, der diese Organe in seiner Fäulnisreihenfolge an zweiter Stelle nannte. Im Gegenteil besitzt der Darm eine sehr verzögerte Autolyse, zeigt doch gerade p_H 8, also eine Konzentration, die die Autolyse am meisten fördert, noch verhältnismäßig gut erhaltene und gut gefärbte Kerne. *Casper* bewertete den Darm sicher nur auf Grund seiner Zerstörung durch Bakterien, denen er ja ganz besonders ausgesetzt ist. Allerdings fällt auf, daß in solchen Präparaten, die sehr stark unter der Bakterieneinwirkung gelitten haben, zwar die Kerne verschwunden sind, die Struktur aber noch sehr gut erhalten ist. Vor allem ist dies am Magen und Dickdarm zu erkennen. Deutlich treten hier die Drüsenumrandungen, die Submucosa und die Muscularis hervor, die dies wohl ihren kollagenen und elastischen Fasern zu verdanken haben. Dazwischen liegen schleimähnliche Fäden. Auffallend ist beim Vergleich von Präparaten, daß man bei solchen mit Bakterienwirkung vorwiegend das Gerüst gefärbt sieht, während bei den bakterienfreien Schnitten hauptsächlich die gefärbten Kerne hervorstechen. Vielleicht handelt es sich bei den erstenen, bei denen die Kerne aufgelöst sind, um eine Imbibition des Gerüstes mit Kernsubstanzen.

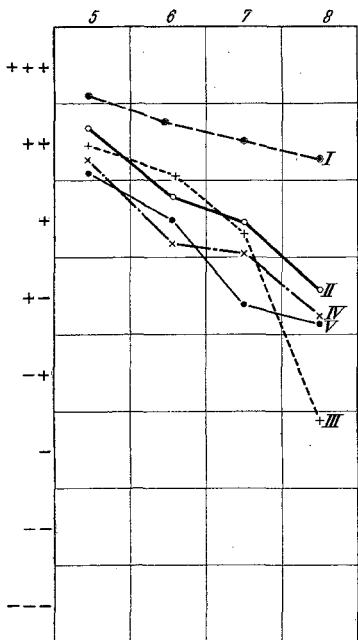


Abb. 1. I Darmmuskulatur,
II Dickdarm, III Dünndarm,
IV Magen, V Blinddarm.

Widersprechend sind die Ansichten über die postmortalen Veränderungen an der *Bauchspeicheldrüse*. *Orth* berichtet, sie werde rasch durch postmortale Einflüsse verändert und zeige große Neigung zur Fäulnis. *Kyrle* behauptet sogar, man könne wegen der starken Veränderungen schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode nicht mehr von wahren Bildern der Pankreaszellen sprechen. Andererseits schreibt *Chiari*, daß das Pankreas für gewöhnlich durchaus nicht besonders schnell faul, und *Casper* rechnet es zu den widerstandsfähigeren Organen. Wegen dieser gegensätzlichen Meinungen dürften die folgenden Ergebnisse besonders lehrreich sein. Bei den sehr zahlreichen Untersuchungen hierüber achteten wir vor allen Dingen noch auf das unterschiedliche Verhalten von Parenchym und Inselgewebe. In der p_H 5-Konzentration sieht das Protoplasma des Parenchyms feingekörnt, geronnen aus;

die Kerne sind tadellos erhalten und gefärbt. Aus diesem Drüsengewebe heben sich die Inseln scharf hervor, deren Zellkerne ebensogut erhalten sind, aber deren Plasma viel schwächer gefärbt ist. Allerdings treten hier die Zellgrenzen deutlicher hervor als im Parenchym, wo sie, vielleicht durch die Färbung, fast nicht zu erkennen sind. In der nächsten Lösung von pH 6 sind Insel- und Drüsengewebskerne noch unversehrt. Das Drüsenplasma ist jetzt nicht mehr gekörnt, sondern schwach fädig, schleimig, wobei einzelne Stellen stärker gefärbt, andere fast farblos sind und beide ineinander übergehen. Das Protoplasma der Inselzellen ist nur noch schwach angedeutet und zeigt große Lücken. pH 7 zeigt ein nicht wesentlich anderes Bild. Auf einem von Bakterien durchseuchten Schnitt sind die Inselkerne noch gut erhalten, die Parenchymkerne zeigen verminderde Färbbarkeit. Auch bei pH 8 besitzen die meisten Kerne des Pankreasgewebes noch gute Färbung und erhaltene Kernmembranen. Nur wenige Kerne sind lädiert und schwächer gefärbt, aber dies zeigt sich auch in unbehandelten Schnitten und liegt wohl darin begründet, daß die vielleicht zu hart gefrorenen Kerne vom Mikrotom unglücklich getroffen wurden. Das Zellprotoplasma ist homogen und in der Färbung schattiert. In diesem Drüsengewebe liegen viele schön gefärbte Bindegewebskerne und außerdem wie Kerne aussehende stäbchenförmige Gebilde, die wohl verklumpten Zellmembranen entsprechen. Diese eigenartigen Gebilde finden sich auch im Inselprotoplasma, das im übrigen aber fast nicht sichtbar, hauchartig ist. Die Inselzellkerne sind völlig unversehrt. Es erwies sich also hiermit das Pankreas- und insbesondere das Inselgewebe als höchst widerstandsfähig gegen autolytischen Zerfall (Tabelle 1).

Tabelle 1. Pankreas.

	5		6		7		8	
	Paren-chym	Insel	Paren-chym	Insel	Paren-chym	Insel	Paren-chym	Insel
I { 24	++	++	++	+++	++	++	++	++
48	+	++			+	++	+	++
II { 24	++	+++	++	+++	++	++	++	++
48	++	++	++		+		+	
III { 24	+++	+++	+++	+++	++		++	
48	++	+++	+++		++		++	
IV { 24	+++	+++	++	+++	++		++	++
48			++	+++	++		++	++
V { 24	++	+++	++	+++	++	+++	++	++
48	++	+++	++	++			+	

Nicht ganz einverstanden bin ich mit der besonders von *Walcher* vertretenen Ansicht über die *Nebenniere*, der er ziemlich rasche Hinfälligkeit nachsagt. Insbesondere zeichne sich die Marksubstanz durch

frühzeitigen autolytischen Zerfall mit Höhlenbildung aus. Andererseits behaupten *Kraus* und *Süssig*, daß das Rindengewebe weit weniger resistent sei als das Markgewebe, das selbst in Fällen, in denen die ganze Rinde kernlos geworden sei, noch immer gute Kernfärbbarkeit aufweise. Nach meinen Untersuchungen fällt die Nebenniere sonderbarerweise aus dem Rahmen der anderen Organe heraus: das Mark zeigt bei p_H 6, die Rinde bei p_H 7 in der Tat einen ziemlich raschen Zerfall, überraschenderweise sind nun aber die Schnitte in p_H 8, das Mark auch schon in p_H 7 verhältnismäßig gut erhalten. Im einzelnen sind die Versuchsergebnisse folgende: die p_H 5-Präparate zeigen gegenüber den anderen Organen keine Besonderheiten. Das Zellplasma ist leicht geronnen, die Kerne sind in Mark und Rinde gleich gut gefärbt. Bei p_H 6 sieht das Zellprotoplasma in Rinde und Mark noch wie geronnen mit Lückenbildung aus, in der Rinde ist es stärker gefärbt. Die Kerne haben in Rinde und Mark meist etwas gelitten und an Färbbarkeit eingebüßt. Dabei ist das Mark stärker beeinträchtigt, hier zeigen alle Kerne verminderde Färbung. Ein Präparat mit Bakterieneinwirkung läßt in der Rinde noch Kerne erkennen, im Mark dagegen fast nicht mehr, wobei zwischen Rinde und Mark eine scharfe Grenze zu ziehen ist; in einem anderen Präparat verhält es sich allerdings genau umgekehrt. Bei p_H 7 ist das Protoplasma der Rindenzenellen dichter und stärker gefärbt als das der Markzellen, das große Lücken zeigt, die von Fasern umgrenzt werden. Die Kerne sind im Mark besser und deutlicher als in der Rinde, wo meist nur die Kernmembran erhalten ist. Auch in den Markkernen sind Nucleolen nicht mehr zu erkennen; man hat den Eindruck, als ob der Kern im Innern geronnen sei, er ist aber noch gleichmäßig gefärbt. Die Pufferlösung von p_H 8 ließ im Zellplasma der Rinde Lücken entstehen, machte es homogen und in der Färbung schattiert; im ganzen ist es stärker gefärbt als das Markprotoplasma, das mit seinen großen Lücken wie geschrumpft aussieht, dabei aber keineswegs, wie man meinen könnte, verdichtet, sondern wegen seiner schwachen Farbe eher verdünnt erscheint. Die Markkerne sind ordentlich gefärbt, jedoch nicht mehr ganz scharf umrissen; ihre Membran ist leicht ausgefranst. Einige Kerne zeigen auch schon Karyorhexis und Pyknose. Schlechter erhalten haben sich im Durchschnitt die Rindenkerne. In der Zona glomerulosa sind die Kerne aneinandergeklebt und kaum voneinander zu unterscheiden, in der Zona fasciculata sind sie meist ganz blaß mit unscharfem, ebenfalls blassem Rand. Die Kerne der Zona reticularis erscheinen mir etwas besser erhalten. Wir sehen also, daß die Kerne der Nebennierenzellen durch eine schwach alkalische Lösung (p_H 8) in ihrer Autolyse gehemmt werden (Tabelle 2).

Auf die Nebennierenschnitte ließ ich auch Papainferment 25 Min. lang einwirken. In der Konzentration von p_H 5 zeigt das Protoplasma der Markzellen ein geronnenes Aussehen. Es enthält kleinere und größere

Tabelle 2. Nebenniere.

	5		6		7		8	
	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark
I { 24	+++	++	+—		—	+—	—	++
48	++	+	+—		—	—	—	+
II { 24	+++	++	—	—	—	+—	+—	+
48	+++	++	—	—	—	+—	—	+
III { 24	+++	++	+—	+—	—	+—	+—	+
48	+++	++	+—	—	—	+—	—	+—
IV { 24	+++	+++	+	—	—	+—	+—	+
48	+++	++	+—	—	—	—	—	+—
V { 24	+++	++	+—	—	—	++	—	++
48	++	++	—	—	—	+—	—	+
VI { 24	+++	++	+—	+—	—	+	—	+
48	++	++	+—	+—	—	—	—	+

leere Zwischenräume, die wie herausgenagt erscheinen. Körniger, dichter und besser gefärbt ist das Rindenplasma, obwohl auch dieses von Lücken unterbrochen ist. Die Markkerne sind unversehrt in Farbe und Begrenzung, einzelne jedoch sind auffallend schwach gefärbt. In der Rinde sind die Kerne meist aufgehellt und unscharf begrenzt; zuweilen sind Nucleoli noch angedeutet. Besser gefärbt ist die Zona glomerulosa. In dem p_H 8-Fermentpräparat ist die Nebenniere fädig verwaschen; jedoch sind hier noch drei Zonen zu unterscheiden, deren innerste ein zartes, feinmaschiges Fasernetz zeigt und wohl sicher dem Mark entspricht. Sie ist von einem schwach gefärbten, fadenförmigen Saum umgeben. Die mittlere Zone wird von einem stärker gefärbten Streifen begrenzt. In ihr wie in der schmalen ebenfalls umsäumten Randzone verlaufen radiär gestellte Fasern. Auf der Innenseite des mittleren Saumes haben sich wie Kernmembranen aussehende Gebilde angehämmelt. In welcher Schicht der Nebenniere sich dieser besonders starke mittlere Saum befindet, ist aus den Präparaten nicht zu erkennen. Jedenfalls ist anzunehmen, daß diese zirkulär verlaufenden Säume an den Grenzen verschiedenartiger Eiweißschichten zustande kommen. In dem fädigen Gewebe sind auch noch einzelne verdichtete Punkte zu sehen; es ist aber nicht mit Sicherheit festzustellen, ob es sich um Kerne oder geschrumpfte, vielleicht mit Kernstoffen durchtränkte Fasern handelt.

Wie zu erwarten war, zeigt sich der Uterus gegenüber Autolyse sehr widerstandsfähig. Es ist also nicht nur, wie Walcher begründet, der straffe Bau und die geschützte Lage an der Haltbarkeit des Uterus schuld, sondern auch die seinen Zellen eigene Stabilität. Bei p_H 5 sieht das Zellprotoplasma wieder wie gekocht aus, es ist aber ziemlich lückenlos. Die Kerne der Muskelzellen und der Schleimhaut sind mit wenigen Ausnahmen sehr deutlich in Farbe und Begrenzung. In der Tiefe der

Schleimhaut liegen einige schwach gefärbte, zum Teil sogar pyknotische Kerne. Bei p_H 6 und 7 ist das Protoplasma homogen mit zuweilen kleinen Hohlräumen; die Muskelkerne sind alle klar und gut gefärbt. Leichte Aufhellungen in der Mitte zeigen die Epithelkerne der Schleimhaut. Auch noch bei p_H 8 sind die meisten Muskelkerne tadellos in Farbe und Umgrenzung erhalten und ihnen ist daher sicher hauptsächlich das lange Standhalten des Uterus gegen autolytische Einwirkungen zu danken. Die Epithelkerne sind hier meist in ihrer Färbbarkeit beeinträchtigt. Das Protoplasma ist homogen und sehr hell getönt.

Untersuchungen über postmortale autolytische Veränderungen der *Thymus* sind in der Literatur anscheinend noch nicht erwähnt. Bei meinen Versuchen erwies sich dieses Organ als sehr widerstandsfähig gegen autolytische Prozesse. Bei p_H 5 sind die Zellen oft nicht ganz klar gefärbt, die Kerne sowohl des Thymusgewebes wie der Lymphocyten sind jedoch nicht beeinträchtigt. Dieses Bild ändert sich in den folgenden Wasserstoffionenkonzentrationen kaum, so daß bei p_H 8 noch fast alle Zellen gleichmäßig stark gefärbt sind. Jedoch findet man hier auch schon im Mark Reticulumzellkerne, die etwas schwächer gefärbt sind; ihre Membranen sind aber noch erhalten. Die Zellen der *Hassalschen* Körperchen zeigen in den Präparaten aller vier Konzentrationen sehr unterschiedliche Färbbarkeit, in p_H 8 sind sie jedoch alle in ihrer Farbe etwas beeinträchtigt. Das Protoplasma im Mark ist bei p_H 8 hauchartig zart getönt und weist Lücken auf, in der Rinde ist es wegen der allzu dicht stehenden Kerne nicht zu sehen.

Leichenveränderungen am *Hoden* sind in der Literatur noch sehr wenig beschrieben. *Schmeisser* berichtet, daß Hoden und Prostata noch Kernfärbung zeigten, während alle übrigen Organe schon stark gelitten hatten und er führt dies auf die gegen Fäulnis schützenden Hüllen zurück. Ferner fiel ihm noch die immer gut erhaltene Struktur und die im Vergleich mit den Spermatocyten bessere Färbbarkeit der Spermatischen auf. Auch *Walcher* beschreibt das auffallend lange Erhaltenbleiben der Struktur und hält dies für den Hauptgrund für die lange Nachweisbarkeit der Spermatogenese. Was ergaben nun unsere Versuche?

Die Schnitte in p_H 4 sind nicht verändert; sie entsprechen einem fixierten Präparat. Diesem gegenüber zeigt p_H 5 schon geringe Veränderungen. Die Zwischenzellen sind nicht besonders stark in ihrer Farbe. Manche zeigen zentrale Aufhellung. Ihr Protoplasma ist fein gekörnt, schwach gefärbt, zuweilen mit straßenförmigen Lücken. Deutlich treten die Bindegewebskerne der Hodenkanälchenhülle hervor. Die Spermatogonien und Spermatocyten haben sehr starke Färbung, sie sind scharf begrenzt. Dagegen fallen die Bindegewebs- und Sertoli-Zellkerne in ihrer Farbe etwas ab. Die Spermien sind in allen Kanälchen nicht gleichmäßig gut gefärbt; in manchen sind gar keine Spermien vorhanden. Die Epithel- und Bindegewebskerne des Nebenhodens sind

unverändert gut. Die Spermien in ihrem Lumen verhalten sich wie die in den Hodenkanälchen. Im Vergleich zu den Schnitten in p_H 5 zeigen die Hodenpräparate in p_H 6 nur geringe Farbverminderung. Dagegen sehen die Zwischenzellen und Spermatogonien in p_H 7 schon deutlich angegriffen aus. Die Struktur ist aber noch unverändert, ebenso die Färbbarkeit der Spermien. In p_H 8 zeigen Zwischenzellen und Spermatogonien eine gleichmäßig matte Kernfärbung. Die Spermien sind noch unverändert und besitzen auch noch ihre Schwänze. Das in anderen p_H 8-Präparaten so oft beobachtete fädige Aussehen des Schnittes ist hier nicht festzustellen. Die Kerne im *Nebenhoden* sind auch noch ziemlich gut erhalten. Um auch die Einwirkung von stärkeren alkalischen Lösungen auf Hoden und Spermien zu untersuchen, verbrachte ich die Schnitte noch in Pufferlösung von p_H 9 und 10. Auch in diesen Präparaten sind die Umrisse der Kanälchen noch gut erkennbar, die Zellkerne sind jedoch verschwunden und das Gewebe sieht bereits fädig aus, wohl aber stechen noch die Spermienköpfe unversehrt hervor. Bindegewebsgerüst und Spermienköpfe scheinen demnach entweder überhaupt keine Fermente zu besitzen oder diesen durch ihre chemische Konstitution ungewöhnlich lange zu trotzen.

Deswegen war es von Interesse, die Reaktion des Hodens auf Fermentlösung zu prüfen. Ich ließ daher 25 Min. lang $\frac{1}{2}\%$ Papain bei p_H 5 und 8 auf Hodenschnitte einwirken. Dabei ergab sich in der Konzentration von p_H 5: Alle Zwischenzellkerne sind abgeschwächt in der Farbe und zeigen oft zentrale Aufhellung und lädierte Membranen. Einige wenige Zwischenzellen wirken nur noch wie Schatten. Das Protoplasma ist sehr schwach gefärbt und zeigt Lücken. Ziemlich gut erhalten sind die Bindegewebskerne. Ebenso meist schöne Färbung haben die Spermatogonien, ihre Begrenzung ist jedoch nicht scharf, manche zeigen auch beginnenden bröckeligen Zerfall. Im Vergleich zu den Spermatogonien erscheinen die Sertolizellkerne und die Spermatiden schwächer in der Farbe. Verschieden gute Färbung besitzen die Spermien. In manchen Kanälchen sind sie durchwegs gut erhalten mit unversehrten Schwänzen, in anderen ist ihre Färbbarkeit stark beeinträchtigt und die Schwänze sind nur noch schwach angedeutet. Dieses Verhalten entspricht wohl dem Stand der Spermatogenese in den einzelnen Hodenkanälchen. Das Protoplasma ist im ganzen fein gekörnt mit kleinen herausgenagten Hohlräumen. Die Kerne des Nebenhodens sind noch scharf konturiert, zeigen aber matte Färbung mit Aufhellungen; die Zellgrenzen sind nicht erkenntlich. Eigenartigerweise verhalten sich die Spermien im Lumen der Ducti epididymitis genau so wie die in den Hodenkanälchen, d. h. sie sind kanälchenweise gut oder schlecht gefärbt. In p_H 8 ist das ganze Gewebe fädig, die Hodenkanälchen sind meist verschwunden, nur die Spermien sind in ihrer Färbbarkeit uneingeschränkt noch erhalten. Sie liegen noch genau ring-

förmig wie im Lumen und erhalten so dem Hoden gewissermaßen seine Struktur. Noch zeigen die Spermien ihre gruppenweise gute oder schlechte Färbung. Alle sind aber scharf begrenzt und zeigen meist noch den Schwanzbeginn. Der Hoden ist umsäumt von einem fädigen Wall, dem Rest seiner bindegewebigen Hülle. Die Nebenhodenkanälchen sind in ihrer Form erhalten, allerdings ist das Gewebe fädig. Die Kerne

sind verschwunden, nur in der Mitte des Lumens liegen Spermienhaufen. Wir sehen also, daß der Hoden ein sehr straffes resistentes Gerüst besitzt und daß er in seinen Kanälchen die widerstandsfähigsten Zellen des Körpers birgt: die Spermienköpfe.

Ich will die Versuchsergebnisse hier noch einmal zusammengefaßt wiedergeben und außerdem in einer Tabelle (Abb. 2) niederlegen, um so ein übersichtliches Bild über die unterschiedliche Autolyse der Organe zu bekommen.

Magen-Darmkanal. Die Muskelzellen zeigen in allen Abschnitten des Darmkanals sehr schwache Autolyse, so daß bei p_H 8 die Kerne noch gut gefärbt und ihre Membranen erhalten sind. Aber auch die Drüsenzellkerne ergeben eine langsame Autolyse: bei p_H 5 und 6 sind sie fast unverändert, bei p_H 8 zwar oft in einzelne Trümmer zerfallen, aber noch ziemlich gut gefärbt.

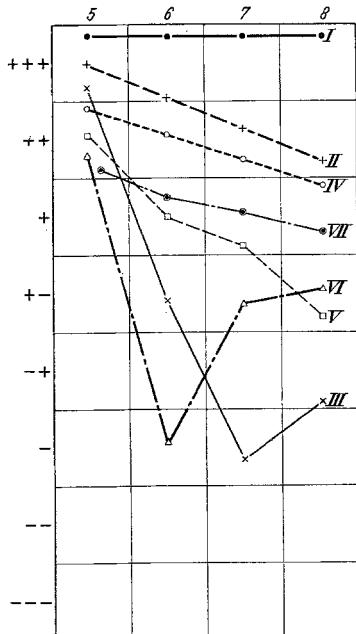
Pankreas. In allen Wasserstoffionenkonzentrationen vollzieht sich die Karyolyse sehr langsam, insbesondere auch in

Abb. 2. I Spermien, II Uterusmuskel, III Nebennierenrinde, IV Pankreas und Thymus, V Magendarmkanaldrüsen, VI Nebennierenmark, VII Hoden außer Spermien.

p_H 8, wo noch die meisten Kerne gut gefärbt sind. Die Inselzellkerne blieben immer am besten erhalten.

Nebenniere. Das Optimum der Karyolyse von Rinde und Mark liegt bei p_H 6 und 7. Wie sich Rinde und Mark im einzelnen zueinander verhalten, ist aus der Kurve ersichtlich. Bei p_H 8 sind die Markkerne noch verhältnismäßig gut in Farbe und Form, die Rindenkerne zeigen hier etwas stärkere Einwirkung. Im Papainversuch sind bei p_H 5 die Markkerne weniger angegriffen als die Rindenkerne; bei p_H 8 ist alles fädig verwaschen, doch ist Rinde und Mark noch abzugrenzen.

Uterus. In allen 4 Konzentrationen zeigen die Muskelkerne fast keine Autolyse, die Schleimhautkerne sind etwas stärker angegriffen.



Thymus. Sehr resistentes Verhalten sowohl des eigentlichen Thymusgewebes wie der Lymphocyten.

Hoden. Er zeigt im ganzen eine sehr verzögerte Autolyse. Die Zwischenzellen haben im sauren Milieu ihre stärkste Karyolyse, die Spermatogonien im Alkalischen. Fast nicht angegriffen wurde das Gerüst. Die Spermien zeigten überhaupt keine Autolyse. Selbst beim Verdauungsversuch mit Papain in p_H 8 konnten sich diese erhalten. Die Struktur des Hodens ging hierbei verloren, im Nebenhoden war sie noch erhalten.

In den vorstehenden Versuchen ergab sich also wieder, wie schon in *Merkles* Arbeit, daß im sauren Milieu eine Karyolyse nicht oder nur unmerklich stattfindet und daß bei p_H 7 und besonders 8 ein gesteigerter Zerfall vor sich geht. Zurückzuführen ist dies auf die optimale Wirkung der endocellulären Enzyme im Alkalischen. Nebennierenmark und -rinde wurden am stärksten bei p_H 6 und 7 in der Autolyse befunden. Dies ist dadurch zu erklären, daß sie entweder ein Ferment besitzen, das in diesem Bereich optimal wirkt oder daß der isoelektrische Punkt der Eiweißstoffe bei p_H 6 bzw. 7 liegt, denn das Zellferment Kathepsin wirkt nach *Willstätter* optimal im isoelektrischen Punkt. Da die kadaverösen Veränderungen an der Leiche sich gewöhnlich bei p_H 6—6,5 abspielen, ist es mir erklärlich, daß *Walcher* u. a. im Gegensatz zu meinen Ergebnissen die Nebenniere als sehr hinfällig darstellen: Für die Nebenniere ist eben das normale p_H -Milieu der Leiche annähernd ihr Verdauungsoptimum. Ferner konnte auch wie bei *Mansteins* Versuchen bei den von mir untersuchten Organen ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Zellarten gezeigt werden. Wie schon erwähnt, wurden solche Unterschiede in der Karyolyse auch schon in Fäulnisversuchen festgestellt, die zum Teil mit unseren Ergebnissen übereinstimmen. Ich will nun unsere Feststellungen mit den im Schrifttum bekannten kritisch vergleichen, da dies sehr zweckdienlich ist.

Über Untersuchungen an der Submaxillaris und Sublingualis liegen nur die Ergebnisse *Mansteins* vor. Diese sind insofern zu ergänzen, daß der autolytische Prozeß im Alkalischen an der Submaxillaris, in saurer Lösung an der Sublingualis schneller vor sich geht. Der Unterschied ist leicht erklärlich, da diese beiden Drüsen auch in ihrer Funktion verschieden sind: die Submaxillaris ist eine seröse, die Sublingualis eine Schleimdrüse; sie besitzen daher wohl auch eine andere chemische Zusammensetzung. Zu berücksichtigen ist, daß die Submaxillaris des Menschen keine rein seröse Drüse ist.

Die Ansicht *Caspers*, der Magen-Darmtractus sei sehr hinfällig, hat schon *Walcher* widerlegt und auch das Ergebnis unserer Untersuchung spricht gegen *Casper*. Der Darm ist gegen autolytischen Zerfall sehr widerstandsfähig. Daß er in der Leiche bald zerstört wird, ist der Fäulnis und der Einwirkung der Verdauungsfermente zuzuschreiben. Besonders

auffallend ist das gute Erhaltenbleiben der Struktur. Der Dünndarm ist etwas hinfälliger als der übrige Magen-Darmkanal.

Das *Pankreas* ist nach unserer Untersuchung gegen Autolyse sehr resistent. Wir konnten feststellen, daß die Kerne der Inselzellen am widerstandsfähigsten sind, daß aber die Kerne des Parenchyms ihnen darin nur sehr wenig nachstehen. Bemerkenswert ist vor allem das gute Erhaltenbleiben bei p_H 8, wo doch das vom Pankreas produzierte Ferment Trypsin, das dann ja auch in den Zellen enthalten ist, optimal wirkt. Bekanntlich ist es in inaktiver Form im Pankreas enthalten und erst durch Aktivierung gelangt es zu voller Wirksamkeit. Wie alle Fermente entfaltet auch dieses Trypsin eine spezifische Wirkung, d. h. es spaltet nur bestimmte Eiweißkörper. Es ist daher sicher, daß das Pankreas intra vitam durch seinen chemischen Aufbau gegen inaktives Trypsin gefeit ist. Nach der Aktivierung greift es das Pankreasgewebe an und so entstehen wohl die so häufigen postmortalen, teils herdförmig, teils diffus auftretenden Autodigestionen, wie sie von *Chiari* und *Pförringer* beschrieben wurden, durch Wirkung des aktivierenden Elementes. Diese Selbstverdauungen verlaufen aber, wie der herdförmige Verlauf beweist, viel rascher und intensiver als die reine Autolyse. Daraus sind sicher die unterschiedlichen Beurteilungen der Resistenz bei den verschiedenen Untersuchern zu erklären. Wie kommt es aber nun zu so langsam verlaufender Karyolyse wie wir sie besonders in unseren Versuchen gesehen haben? Durch den Übergang des Gewebes vom Leben zum Tod wird das Pankreasgewebe irgendwie, sei es durch p_H -Änderung, Beseitigung von Hemmungsstoffen oder durch Aktivierung für das Trypsin angreifbar und dieses bewirkt an dem so veränderten Gewebe eine langsame Autolyse.

Wie ich bereits kurz streifte, gehört nach Anschauung vieler die Nebenniere zu den rasch autolytisch zerfallenden Organen, und zwar bezeichnen die einen (*Walcher* u. a.) die Marksubstanz, die anderen (*Kraus-Süssig* u. a.) das Rindengewebe als hinfälliger, *Dietrich* und *Siegmund* führen die frühzeitigen postmortalen Veränderungen des Rindenparenchyms weniger auf dessen besondere Empfindlichkeit gegenüber postmortaler Autolyse als vielmehr auf eine schon während des Lebens erfolgte Zellschädigung zurück, auf deren Boden die bald einsetzende Selbstverdauung der Zellen nach dem Tode dann rasch fortschreitet. Nach unseren Ergebnissen haben beide Ansichten Berechtigung. In ihrem Verdauungs optimum gehören Nebennierenrinde und -mark zu den stark hinfälligen Organen. Ob nun aber Mark oder Rinde früher autolytisch zerfällt, ist abhängig von der jeweiligen Wasserstoffionenkonzentration. Diese mag auch durchaus abhängig sein von intravitalen Geschehnissen. Ferner ist bekannt, daß in der Nebenniere zwischen Rinde und Mark Spaltbildungen auftreten. Diese halten manche Untersucher für intra vitam entstanden, manche sehen in ihr eine postmortale Erweichung der Mark-

substanz, andere eine Loslösung der innersten Schicht der Zona reticularis, der vulnerabelsten Schicht, und wieder andere glauben, die Spaltbildungen seien mechanisch durch das Schneiden mit dem Messer bedingt. Nach unseren Untersuchungen zeigen sich in Präparaten mit starker Autolyse besonders große Lückenbildungen in der Marksubstanz, die oft wie zusammengeschrumpft aussieht. Das Rindengewebe ist dabei in der Struktur noch gut erhalten. Daraus glaube ich läßt sich die Spaltbildung wie folgt erklären: Das Stützgerüst in der Rinde ist gegenüber postmortaler Autolyse widerstandsfähiger als das Markgerüst. Daher wird dieses schrumpfen und so an Raum verlieren, während die Rinde den alten Raum umsäumt.

In der starken Widerstandsfähigkeit des Uterus gegenüber postmortalen Veränderungen stimmen wir mit anderen Untersuchern überein. Angaben über die Thymusautolyse konnte ich im Schrifttum nicht finden. In unseren Versuchen zeigte der Thymus in jedem p_H -Milieu eine sehr langsame Autolyse. Etwas geringere Resistenz zeigen die *Hassalschen Körperchen*.

Über das postmortale Verhalten des Hodens ging die Ansicht bisher dahin, daß er durch seine auffallend widerstandsfähige Struktur den Kernzerfall sehr verzögert. Nach unseren Versuchen, die diese Tatsache bestätigen, ist dem hinzuzufügen, daß nur die Zwischenzellen bei dem normalen p_H in der Leiche eine mäßige Autolyse zeigen und daß die übrigen Zellen auch bei p_H 8 sehr widerstandsfähig sind, daß aber vor allem die Spermien eine ungeahnte Resistenz aufweisen. Sie sind die einzigen Zellen, denen p_H 8-Papainlösung nicht schaden konnte. Es ist daraus zu schließen, daß sie nicht nur kein Ferment besitzen, sondern auch für das gewöhnlich bei der Autolyse wirkende Papain bzw. das diesen entsprechende Kathepsin unangreifbar sind. Dies schließt aber noch nicht aus, daß die Spermien durch andere Fermente leicht angegriffen werden. So sollen, wie Prof. *Walcher* mir mitteilte, die Spermien im normalen Scheidensekret erfahrungsgemäß sehr rasch zerstört werden. Untersuchungen über Fermente, die hier mitwirken, stehen noch aus.

Was ist nun die Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der Organzellen in der Autolyse? Zu berücksichtigen ist zunächst, daß auch bei jeder einzelnen Zelle die Karyolyse verschieden verläuft. Es ist dies nicht weiter verwunderlich, da ja auch artgleiche Zellen verschieden groß und verschieden alt sein können. Jedenfalls ist anzunehmen, daß sich artgleiche Zellen in der Karyolyse nach dem *Gaußschen Fehlergesetz* verhalten, wie dies z. B. auch bei den Größenverhältnissen der Kerne nachgewiesen wurde. Es nimmt also die große Masse der Kerne einen mittleren Wert in der Karyolyse ein. So spielt das Verhalten der einzelnen Kerne für die Organunterschiede keine Rolle, da, wenn es überhaupt ein niedrigeres Niveau in der Zellresistenz eines Lebewesens geben sollte, es durch die Versuche an mehreren Tieren ausgeglichen wurde. Aus

unseren Versuchen ist nun aber zu folgern: Erhält sich ein Organ in der optimalen Wirkung seiner Fermente noch resistent, so bedeutet das für die Zelle, daß sie entweder kein oder nur ein schwach wirkendes Ferment besitzt oder, daß sie durch den Bestand an bestimmten organischen Stoffen sehr widerstandsfähig gegen ein normal wirkendes Ferment ist. Es ist wahrscheinlich, daß diese Möglichkeiten zusammenwirken können. Die Ergebnisse und Erfahrungen über Spermienuntersuchungen deuten mehr darauf hin, daß bei der Autolyse die Fermente die ausschlaggebende Rolle spielen. Die feinen Unterschiede bei den verschiedenen Organzellkernen und vor allem bei den artgleichen Zellen sprechen mehr für die maßgebende Bedeutung des chemischen Aufbaues bei den postmortalen Veränderungen. Ferner konnte gezeigt werden, daß die Autolyse weitgehend abhängig ist von der Wasserstoffionenkonzentration. Es sind unsere Versuche hier eine Bestätigung der These Schmutzigers, daß das p_H -Milieu allein, wenn es nicht der optimalen Fermentwirkung entspricht, den Zellen Schutz gewährt und daß die Annahme von Anti-fermenten unnötig ist. Weiterhin möchte ich noch eine Erklärung geben für den so geringen Unterschied zwischen 24- und 48stündiger Autolyse. Er beruht vielleicht auf der Bildung von hemmenden Stoffen durch den autolytischen Abbau. Solche neugebildete Stoffe wurden bereits durch *Mochizuki-Kotake* nachgewiesen.

Wir können also zu dem Schlusse kommen, daß die unterschiedlichen Ergebnisse in der postmortalen Karyolyse begründet liegen einerseits im stofflichen Aufbau der einzelnen Zelle bzw. Zellgruppe, d. h. sowohl in ihrer bestimmten chemischen Konstitution wie in ihrem Fermentgehalt, andererseits in der jeweils herrschenden Wasserstoffionenkonzentration, die natürlich auch abhängig ist von der postmortalen Säurebildung. Daß Unterschiede in der Zellstabilität auch intravital bestehen, ist sicher, ob aber die gleichen Unterschiede bestehen wie postmortal, erscheint mir fraglich, da die Zellbestandteile durch den Tod allein starke Veränderungen erleiden.

Schrifttum.

- Casper:* z. T. nach *Walcher*, Virchows Arch. **268**. — *Chiari:* Z. f. Heilk. **17** (1896). — *Dietrich-Siegmund:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 8. — *Groll:* Beitr. path. Anat. **1934**. — *Kraus-Süssig:* Virchows Arch. **237**. — *Kyrtle:* Arch. mikrosk. Anat. **72**, 141 (1908). — *Manstein:* Virchows Arch. **294**. — *Merkle:* Beitr. path. Anat. **1933**. — *Mochizuki-Kotake:* Z. physiol. Chem. **43**, 165. — *Orth:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I, 1887. — *Pförringer:* Virchows Arch. **158**. — *Schmeißer:* Dtsch. Z. gerichtl. Med. **8** (1926). — *Schmutziger:* Arch. klin. Chir. **146**, 2/3. — *Walcher:* Virchows Arch. **268**.