

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Zur Frage der Entstehung und Rückbildung von Lymphgefäßen auf Grund von Untersuchungen bei Parabiose.

Von
R. Rössle.

Mit 9 Abbildungen im Text.

In meinem Referat über „Entzündung“ auf der 19. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (Göttingen 1923) bin ich kurz auf Befunde an den Gewebsbrücken parabiotisch durch Coelioanastomose vereinigter Ratten eingegangen, die darin bestehen, daß bei homogenen, (harmonisch) gelungenen Parabiosen an der Stelle der geglückten Zusammenheilung der individualfremden Gewebe eigenartige Umwandlungen von Lymphgefäßen auftreten. Sie nehmen durch Erhöhung und Schichtung des Endothels drüsenartige Beschaffenheit an. Meinem Bericht war damals (unter Nr. 4) eine farbige Abbildung dieser Veränderung beigegeben.

Es lag nahe, diese merkwürdige Hyperplasie der Lymphgefäße als die Wirkung des Übertritts individualfremder Säfte vom einen Partner auf den anderen zu deuten, zumal nach den Untersuchungen *Mayedas*, von dessen Versuchstieren ich meine Präparate gewonnen hatte, es gerade die Lymphgefäße sein sollten, die den Säfteaustausch zwischen den Parabionten vermittelten. Übrigens gehen offenbar noch heute die Ansichten über den Weg, der vom einen Tier in das andere führt, auseinander: daß es nicht die gemeinsame Bauchhöhle allein ist, steht fest und geht auch gerade aus den hier nochmals näher zu beschreibenden Veränderungen der vereinigten Bauchwandstücke hervor. Ob aber immer der Blutweg eingehalten wird, ist fraglich; man sollte dann wohl auch an den Blutgefäßen irgendwelche Veränderungen erwarten dürfen, seien es solche durch die biochemische Fremdheit, wie bei den Lymphgefäßen, seien es solche, die durch hämodynamische Unterschiede bei den Partnern vorausgesetzt werden könnten. Es würde zu weit führen, hier die Meinungsverschiedenheiten über die Natur der Saftwege zwischen den Tieren nach deren Zusammenheilung zu berichten; es sei auf die sorgfältige Zusammenstellung des Schrifttums über diese Frage durch *E. Möller-Christensen* (1932) verwiesen. Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß weder an der Möglichkeit der Anastomosierung von Blutgefäßen (*Sauerbruch* und *Heyde*, *Morpurgo* u. a.), noch an derjenigen von Lymphbahnen zu zweifeln ist; nach *Zapelloni* bestehen beide Arten gleichzeitig, nach *Mayeda* überwiegt die Kommunikation auf dem Lymphwege.

Bekanntlich stirbt die Mehrzahl der parabiotisch vereinigten Tierpaare nach kurzer Zeit, meist binnen 2—3 Monaten an der sog. Parabiosevergiftung. Für sie waren bisher mannigfache, aber durchweg nicht befriedigende Deutungen gegeben worden. Erst neuerdings haben *F. Sauerbruch* und *E. Knake* ihre Ursache in der Bartonellenanämie erkannt, welche so gut wie regelmäßig den immer in seiner Milz schwer geschädigten einen Partner ergreift. Da jede Art des Ausfalls der Milzfunktion auch bei dem Einzeltier zur Bartonellenanämie führt, so ist es verständlich, daß die widernatürliche Verbindung zweier Individual-Stoffwechsel in der Parabiose, welche zur Schädigung der Milz führt (s. unten), den miteinander vereinigten Tieren die Resistenz gegen die Bartonellen in ähnlicher Weise nimmt, wie etwa eine Milzexstirpation. Freilich bleibt bei dieser Aufklärung der kurzen Lebensdauer der Parabionten das Problem der Parabiosevergiftung insofern bestehen, als die Art der Milzschädigung durch die Parabiose nicht erklärt wird. Daher ziehen *Sauerbruch* und *Knake* aus der ihnen gelungenen Aufklärung der „eigentlichen Todesursache“ bei der Parabiose der Ratten auch den Schluß, daß der Milz für die Abwehr fremder Säfte eine besondere Bedeutung zukommt. Bedeutsam ist aber für die weitere, auf so zahlreiche Probleme des Stoffwechsels ausgedehnte Parabioseforschung, daß es nunmehr gelingt, durch künstliche Heilung der Bartonelleninfektion die parabiontischen Paare beliebig lange am Leben zu erhalten.

Auf diese Weise bot sich auch die Gelegenheit, die von mir beobachteten merkwürdigen Lymphgefäßveränderungen in den Hautbrücken mehr systematisch zu verfolgen. Ich verdanke Herrn *Sauerbruch* und Fräulein *Knake* die Überlassung einer größeren Zahl von Gewebstreifen aus solchen Hautbrücken aus den verschiedensten Versuchszeiten, von 14 Tagen bis zu 1½ Jahren. Auf diese Weise war es möglich, die Entstehung, die Lokalisation und das Schicksal der Gefäßverbindungen morphologisch zu beobachten.

Aus der größeren Reihe der untersuchten Hautbrücken wähle ich einige Fälle mit typischen Befunden aus und ordne sie nach der Versuchsdauer, zuerst Ratten-, dann Mäuseversuche.

1. Nr. 562. Ratten, ♀♀, 17 Tage. Die eine Ratte hyperämisch, die andere normal. Die Grenze der beiden Partner ist durch die verdichtete Cutisnarbe scharf gekennzeichnet, dabei sind mehr Fasern und dichtere junge Bindegewebsbündel auf der Seite des kräftigeren. Auf dieser Seite sind etwas weiter entfernt in der Subcutis wenige ausgesprochen drüsenähnliche Lymphgänge mit vielschichtig angeordneten Endothelien und enger Lichtung und einer Faserhülle aus leimgebenden Fibrillen. Schwache Infiltration mit Monocyten in der Umgebung. In der Tiefe unmittelbar unter der Nahtstelle über dem Bauchfell ein Granulom mit großen, von Serum oder Fett angefüllten Lücken, zum Teil untermischt mit vakuoligen Speicherzellen. Das Bauchfell selbst ist sehr zellreich, mit Wanderzellen und abschilfernden Serosae epithelien belegt.

2. Nr. 478. Ratten, ♂♂, 26 Tage. Kein Unterschied zwischen den Tieren. Tiefes großes Geschwür an der Vereinigungsstelle mit durchgreifender Entzündung

bis zum Bauchfell. Auf der Seite des fettreicheren Partners, und zwar im Fett selbst, ein längerer, den Blutgefäßen unter der Hautmuskulatur folgender Bezirk mit drüsenartigen Gängen. Sie entwickeln sich durch Auseinandertreten gewucherter fibroblastenartiger Zellen und scheinen in den letzten Ausläufern stumpf zu endigen. In den größeren Gängen schilfern sich die Endothelien, schon zu größeren hohen Epithelzellen umgewandelt, ab. Sie richten sich zunächst auf, die Kerne rücken nach der Lichtung und unter den hochgestellten Zellen erscheint eine zweite, mehr platte, basale Lage (Keimschicht?).

3. Nr. 1037. Ratten, ♂♀, 68 Tage. Bemerkung: Gleich dick, die eine normal durchblutet, die andere sehr stark hyperämisch. Die Vereinigungsstelle bildet eine ödematöse Falte mit einem einseitig unter der Narbe gelegenen Granulom. In diesem sind einige auffallend große, fibrös umrandete Lymphgefäße mit unregelmäßig hohem, meist einzeiligem Endothel; vielfach ist dieses abgeschilfert und zu Detritus zusammengesintert. Diesmal befindet sich der ganze Bezirk im lockeren, nicht narbigen und kaum zellig infiltrierten subserösen Gewebe untermischt mit zahlreichen neugebildeten Blutcapillaren.

4. Nr. 1011. Ratten, ♂♂, 6 $\frac{1}{2}$ Monate. Das eine Tier zum Schluß nur $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ so dick wie das andere, aber beide munter und gut durchblutet. Die nur einseitig entwickelten, stark hypertrophischen Lymphgefäße im Bereich des fetteren Partners enthalten schollige und wabige Gerinnungen in den größeren drüsenartigen Gängen.

5. Nr. 1036. Ratten, ♂♀, 158 Tage (14. 6. 35 bis 11. 11. 35). Bis 30. 8. ist die eine etwas blasser und dünner, bis 13. 9. noch anämischer und abgemagerter. Nach Behandlung mit Neosalvarsan gegen die Bartonellen sind bereits am 25. 9. beide fast gleich gut durchblutet (71 bzw. 78% Hämoglob.; 6,8 bzw. 8,1 Mill. Erythrocyten). 31. 10.: Die eine hat 5 Mill., die andere 12 Mill. Erythrocyten. 5. 11.: Die eine zum Skelet abgemagert, die andere zeigt bei der Sektion eine ungewöhnlich starke Milzvergrößerung. In den mikroskopischen Schnitten läßt sich über der Bauchmuskulatur auf der einen Seite der Nahtstelle ein langer Bindegewebsstreifen mit einem ganzen Gangsystem von drüsenartigen Kanälen verfolgen, die zum Teil mit Lymphthromben ausgefüllt sind (Abb. 1). Zahlreiche Endothelien haben etwas Hämosiderin gespeichert. Auf weiteren Schnitten erkennt man, daß die adenomartige Neubildung den Blutgefäßen folgt (Abb. 2). Die enger werdenden Gänge sind immer noch mit sehr feinkörnigem Pigment gesprenkelt und die Eisenreaktion geht auch in diffusum, hellblauem Farbton an den homogenen Ausgüssen der Gänge an.

6. Nr. 1294. Ratten, ♂♂, 234 Tage. 1 Männchen kastriert, das nichtkastrierte etwas mager. Starke Runzelung und Verdickung der Vereinigungsstelle der Epidermis mit Sklerose der darunterliegenden Cutis. Beide Partner ziemlich mager. In der tieferen Cutisschicht des einen sind in dichtem Bindegewebe zahllose feine Spalträume mit dünnen Wandungen und geblähter Lichtung eingelagert, mit flachem Endothel nicht drüsenartig, offenbar in voller Atrophie begriffen. Eine Anzahl dieser Lichtungen enthält Blut, die meisten sind leer und dürften rückgebildete Lymphgefäße sein. Sie verwandeln sich allmählich zu Klümpchen von hämatoxylingefärbten Schollen, ohne erkennbare Lichtung. Offenbar handelt es sich um Rückbildung eines ursprünglich sehr üppigen Gefäßsystems (Abb. 3).

7. Nr. 1125. Ratten, ♂♀, 316 Tage. Das Männchen ist zum Schluß ungefähr 4mal so dick wie das Weibchen, das Weibchen schlank, aber nicht abgezehrt. Beide äußerst munter. Die Verbindungsstelle der Tiere ist in den mikroskopischen Präparaten sehr deutlich durch die Cutisverdichtung markiert. Der Unterschied im Fettreichtum der einen gegenüber der anderen Hälfte des Präparates springt sehr in die Augen. Die sonst gefundenen drüsenartigen Lymphgänge fehlen bei beiden. Aber die gewöhnlichen Lymphgefäße scheinen bei dem mageren Tiere zahlreicher zu sein. Allerdings sind einige von ihnen durch eine auffallend starke lichtbrechende Wand (verdicktes hyalines Grundhäutchen) und reichlichere Endothelien aus-

gezeichnet, von denen allerdings viele ein pyknotisches Aussehen haben. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Beispiel von Rückbildung der Gänge.

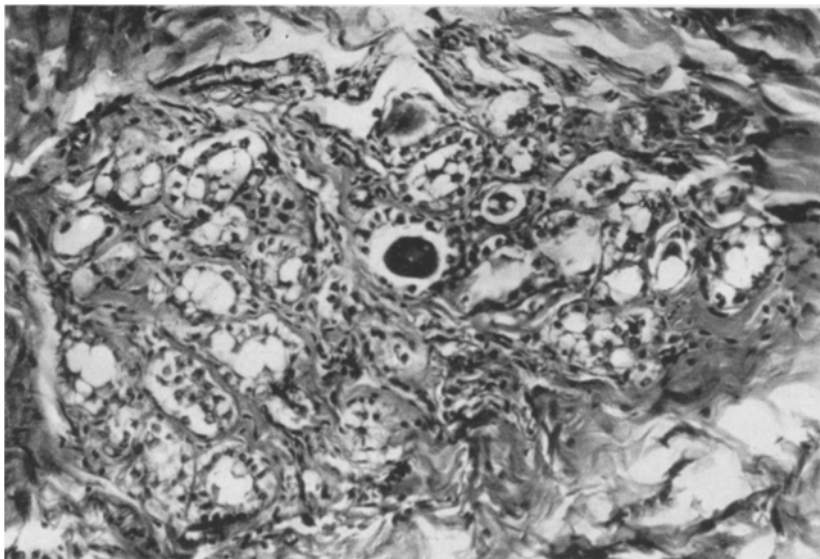


Abb. 1. Nr. 1036. Rattenparabiose, 158tägige Versuchsdauer. Höhepunkt der drüsenartigen Hyperplasie und Hypertrophie der Lymphgefäße. Vergr. 200fach.

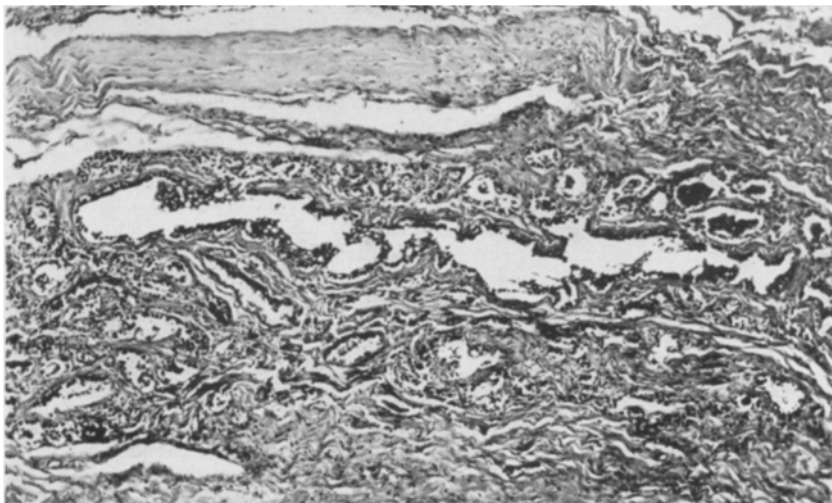


Abb. 2. Nr. 1036. Rattenparabiose. Versuchsdauer 158 Tage. Noch im Gang befindliche massenhafte Nachbildung von Lymphgefäßen unter der Hautmuskulatur. Vergr. 70fach.

8. Nr. 797b. Ratten, ♀♀, 272 Tage. Im Anschluß an eine parasitäre Hautkrankheit an den Pfoten und am Maul magert die eine stärker als die andere ab.

Mikroskopisch: Die Narbe an der Vereinigungsstelle zeigt verdickte Epidermis und darunter die Unterbrechung der Muskulatur, sowie die von Fremdkörpergranulomen umgebenen Nähte. Noch zwischen den Nahtstellen beginnt in einem Gebiet der mittleren Schicht ein Gangsystem mit stark abschilfernden Zellen; wo die Spalten enger sind und das Endothel noch fest sitzt, ist es von kubischer Gestalt.

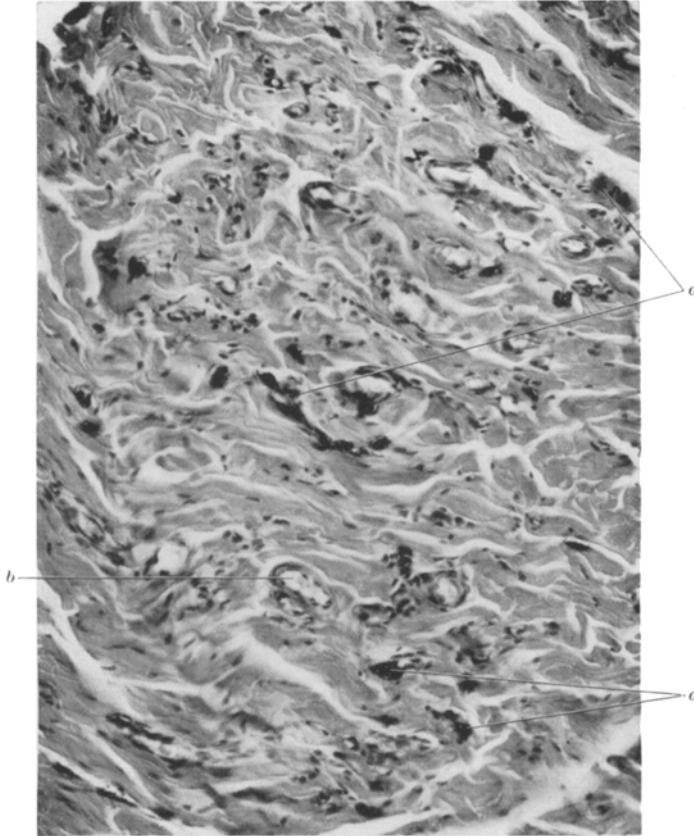


Abb. 3. Nr. 1294. Rattenparabiose. Versuchsdauer 234 Tage. Rückbildung und Verödung der hypertrophisch gewesenen Lymphgefäße *a* im sklerosierenden Cutisgewebe. Bei *b* sieht man ein ähnliches Rückbildungsstadium wie in Abb. 4. Vergr. 200fach.

Es reicht weit nach der einen Seite hin und die Zellen sind an vielen Stellen mit eisenhaltigem Pigment gefüllt. Wo die Gänge in großer Zahl das Fettgewebe durchsetzen, findet sich auch ein großer Reichtum an Blutgefäßen, Lymphthromben und eine deutliche Umringung mit Bindegewebe. Das Bauchfell zeigt Vermehrung der Serosa-epithelien und starke Vascularisation. Die Entwicklung der drüsenartigen Lymphgänge ist hier wieder auf den einen Partner beschränkt.

9. Nr. 1262. Ratten, ♀♀, 476 Tage. Beide gleich dick und munter, nach einem Jahr die eine etwas blasser. *Mikroskopisch:* Die Narbe ist ganz unscheinbar geworden. Fettgewebe im wesentlichen nur bei dem einen Tier. Im Fettgewebe finden sich winzige Capillaren mit ungewöhnlich stark färbbarer Wand und wenig Endothel.

Vielfach erscheinen die kleinen Gefäße zusammengezogen und infolgedessen stehen die Endothelien stark knopfförmig vor. Dasselbe ist auf der anderen Seite der Fall. Hier befinden sich diese kleinen hyalinisierten Gefäßwände in dichtes Bindegewebe eingelagert. Es handelt sich mithin um eine Rückbildung einer vorher stark vaskularisierten Gewebsschicht auf beiden Seiten, wobei die Rückbildung offenbar Blut- und Lymphgefäße betroffen hat. In einigen wenigen Gefäßen sieht man noch Reste von Lymphthromben (Abb. 4).

10. Nr. 1341. Ratten, ♀♀, $1\frac{1}{2}$ Jahre (12. 10. 34 bis 12. 4. 36). Beide Tiere zuletzt gleich dick. Erkrankung mit blutigen Durchfällen. Erythrocytenzahl 2,74 und 2,78 Mill. Es handelt sich offenbar, wie in Nr. 1125 um einen abgelaufenen Prozeß. Man sieht nur etwas Lymphgefäßhypertrophie, wobei die Lymphgefäße

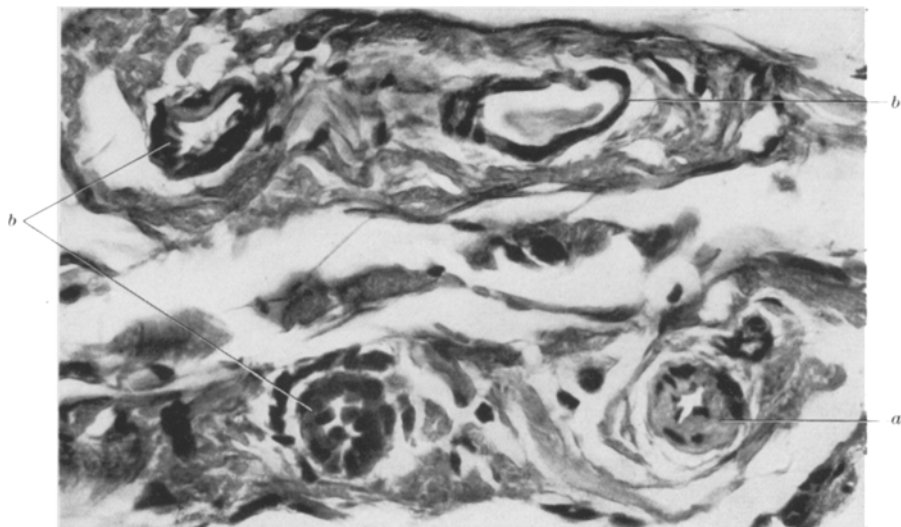


Abb. 4. Nr. 1262. Parabiose von Ratten, Versuchsdauer 476 Tage. Rückbildung von Blutgefäßen a und Lymphgefäßen b im sklerosierenden Bindegewebe der Hautbrücke. (Ähnlicher Befund bei 1125, vgl. Beschreibung.) Vergr. 550fach.

bis zum Verschwinden sich verkleinern und veröden. Schließlich bleiben nekrotische Endothelhäufchen als Detritus mit wenig erkennbaren Kernen zwischen Bindegewebsfasern übrig.

11. Nr. 1595. Ratten, ♂♂, $1\frac{1}{2}$ Jahre (14. 1. 35 bis 16. 7. 36). Bis Ende August 1935 sind beide gleich dick und munter, dann magert der eine bis Mitte 1936 hochgradig ab, während der andere dick bleibt. Die Nahtstelle ist in der Cutis durch eine fast keloidartig-dichte Bindegewebsbildung gekennzeichnet, aber immer noch von Wanderzellen stark infiltriert, besonders nach der einen Seite. Auf derselben Seite ist unter der Hautmuskelschicht eine dichtstehende Reihe von drüsenartig aussehenden erweiterten Lymphgefäßen. Auf den ersten Blick gleicht der Bezirk einem Lymphangioma cavernosum (Abb. 5). Die Lymphräume enthalten wabig und homogen geronnene Lymphe, nur einzelne von ihnen sind von einer bindegewebigen Faserhülle umgeben. Sie verlieren sich in kleiner werdende und engere drüsenartige Gänge nach der Seite des Präparates. Das Epithel ist überall überwiegend kubisch, oft geschichtet, zuweilen in Falten überhöht und an vielen Stellen grob-wabig verändert. Zwischen den ektatischen Lymphräumen sind keine entzündlichen Zellinfiltrate. Solche sind aber ober- und unterhalb in der Cutis und

in der Bauchmuskulatur vorhanden; sie bestehen überwiegend aus plasmazell-ähnlichen Monocyten. Ein besonders großer Haufen solcher Zellen zeigt bei genauerer Betrachtung Ansätze zur lymphoiden Anordnung, indem von der einen Seite her große Blutcapillaren hineinziehen und diese zusammen mit feinsten Fibrillen einen maschigen reticulierten Bau vorzubereiten scheinen. Diese Stelle befindet sich gerade an der Grenze der beiden Partner. Das Bauchfell ist leicht chronisch entzündet.



Abb. 5. Nr. 1595. Parabiose von Ratten. Versuchsdauer $1\frac{1}{2}$ Jahre. Nicht rückgebildete, lymphangiomartig hypertrophische Lymphgefäße der Hautbrücke *a*. Vergr. 45fach.

Die dem anderen Tiere zugehörige Präparatseite entbehrt in der Cutis jeder zelligen Infiltration; eine solche ist nur zwischen den Muskelschichten. Dasselbst ist eine jüngere Bindegewebsschicht, auch mit drüsenartigen Lymphräumen entwickelt, und zwar in einer lang hingezogenen Reihe. Auf dieser Seite allein besteht gleichzeitig ein auffallender Reichtum an kräftigen kleinen Arterien. Auf der Seite ist noch ein großes, schon mit bloßem Auge eben sichtbares Lymphgefäß, das sich mikroskopisch bei H.-E.-Färbung als halb mit einem homogenen Lymphthrombus, halb mit Schaumzellen gefüllt erweist. Diese sind von Spindelzellen zum Teil auseinandergedrängt und von neuen drüsenartigen Kanälchen nach Art der hypertrophischen Lymphgefäße durchwachsen. Die Gitterfaserfärbung ergibt bereits ausgebreitete

Netze eines Reticulums. Hämosiderin ist teils frei, teils in den Schaumzellen eingeschlossen. Die drüsenartigen Lymphgefäßgänge finden sich in diesem Falle auf der Seite der beiden Partner.

12. Nr. 118a. Mäuse, ♀♀, 15 Tage. In diesem jungen Stadium sind in dem Granulationsgewebe der Vereinigungsstelle riesige Blutgefäße und bereits drüsenartige Lymphgefäße vorhanden. Sie befinden sich zwischen Epidermis und Muskelschicht und füllen den ganzen Raum der Cutis aus (Abb. 6).

13. Nr. 189a. Mäuse, ♀♀, 18 Tage. Die genähte Bauchwand ist eben zusammengeheilt. Wucherungen von Lymphendothelien mit Spaltbildungen sind bereits

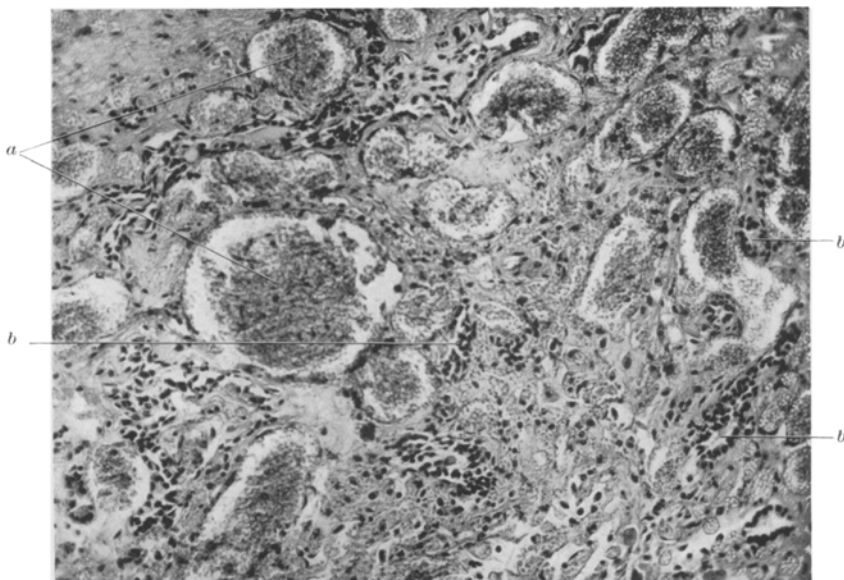


Abb. 6. Nr. 118a. Parabiose von Mäusen. Frühstadium der Lymphgefäßbildung im Granulationsgewebe der Hautbrücke. *a* Blutgefäße, *b* Lymphgefäße.

sehr deutlich, aber nur beim einen Partner. In den größeren Spalten sind Lymphthromben.

14. Nr. 151a. Mäuse, ♀♀, 51 Tage. Mikroskopisch: Unvollständige Heilung, kleine Fistel. Innen Netzverwachsung und starke monocytäre Peritonitis. Unter der Fistel ein kleiner lymphdrüsenartiger Bezirk, in dem Lymphocyten in einem Reticulum mit Blutgefäßen eingeschlossen sind, wobei das Reticulum außen sich zu einer Art Kapsel verdichtet und Spalten wie Randsinus entstehen. Diese sind zum Teil mit Fibrin gefüllt. Aber bei Gitterfaserfärbung erweist es sich, daß kein echtes lymphoides Gewebe vorhanden ist. Die drüsenartigen Gänge sitzen hier in Maschen von Gitterfasern. Es sind reichliche Mastzellen vorhanden. Nach der Seite des kräftigeren Partners lassen sich weitere Gänge mit hohem kubischen Epithel besetzt verfolgen, die allmählich zu kleineren Spalten mit vielen Lymphthromben werden. Solche Gänge finden sich auch beim anderen Partner (Abb. 7).

Aus den ausgewählten, im vorstehenden wiedergegebenen Befundberichten geht zunächst hervor, daß es sich bei dieser eigenartigen Neubildung von Lymphcapillaren um eine Gesetzmäßigkeit handelt, die

von der Tierart unabhängig ist, denn sie entwickelte sich ebenso bei Ratten wie bei Mäusen.

Was den Ort der Neubildung anbelangt, so fand ich sie am häufigsten in der Cutis, und zwar im subcutanen Fettgewebe (sofern solches vorhanden war), seltener zwischen den Bündeln der Bauchmuskeln oder in der subserösen Schicht. Zuweilen ist die örtliche Bindung an Blutgefäße deutlich.

In bezug auf die zeitlichen Bedingungen für die Entstehung der

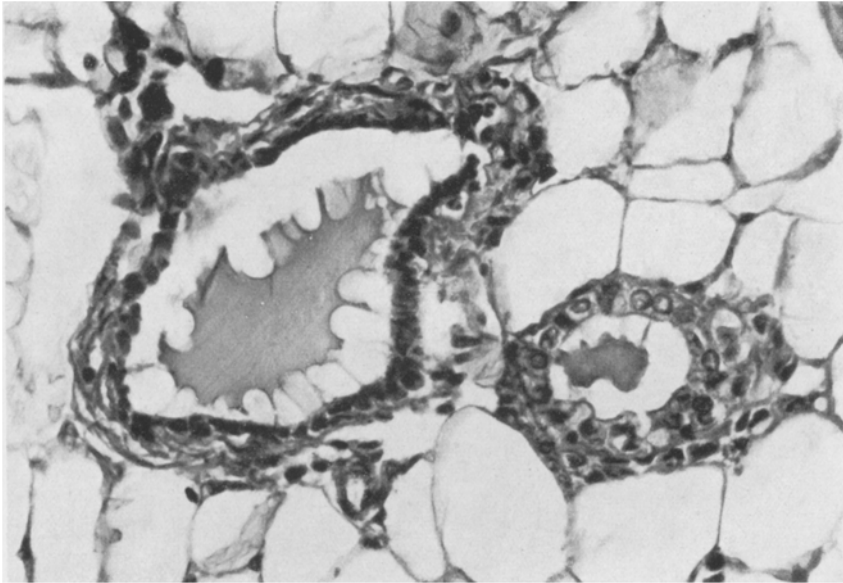


Abb. 7. Nr. 151a. Mäuseparabiose 51 Tage. Hypertrophische Lymphgefäße mit Lymphthromben. Vergr. 500fach.

Lymphgänge ist nur ungefähr zu sagen, daß sie bereits nach 17 Tagen in größerer Zahl und Ausdehnung vorhanden sein können (vgl. Nr. 562), daß sie bei homogenem Verhalten der Tiere sich nach einem halben Jahre zurückbilden können. Es gibt aber Fälle, wo sie sich noch viel später nicht nur als erhalten erweisen, sondern anscheinend noch vermehren oder neubilden können. Ob dies aber überwiegend solche Fälle sind, wo sie sich auch noch beim zweiten Tiere ausbilden, ist nicht ganz klar geworden. Gewöhnlich kommen sie nur bei dem einen der Parabionten zur Ausbildung (s. unten). Es hat den Anschein, als ob in den Frühstadien sich im Wundgewebe der Grenzzone neben mächtigen Blutcapillaren bereits Lymphgefäße ausbildeten (vgl. Abb. 8).

Dies war z. B. bei einem Paare nach 17tägiger Vereinigung der Fall. Das Auftreten der Lymphgefäße an einem Orte, wo keine präformierten

vorhanden sein konnten, nämlich mitten im Granulationsgewebe zwischen den Parabionten, spricht für ihre autochthone Neubildung und ihr Aussehen, das mit den nächsten, $\frac{1}{2}$ cm entfernten, gleichartigen neugebildeten Lymphgefäßen der einen Partnerseite genau übereinstimmte, war nur so zu verstehen, daß an beiden Plätzen keine Aussprossungen vorbeistehender Lymphcapillaren vorlagen, wiewohl diese noch so jungen

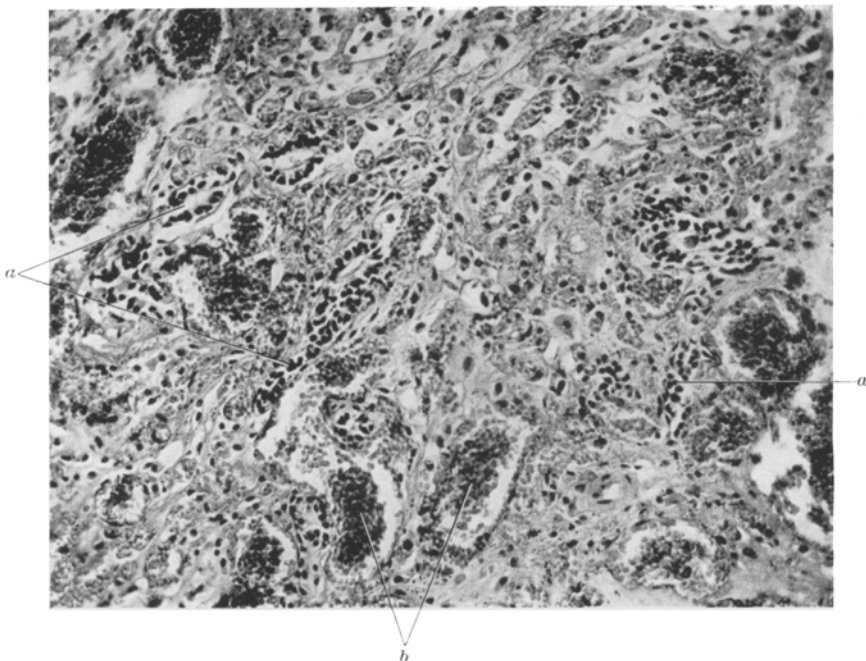


Abb. 8. Nr. 118a. Parabiose von Mäusen 15 Tage. Frühstadium der Entwicklung von Lymph- und Blutgefäßen im Grenzgebiet. *a* Jüngste Lymphgefäße, *b* Blutcapillaren. Vergr. 200fach.

Lymphendothelwucherungen bereits von zirkulären Faserbündeln umschlossen schienen. In diesem Fall (Nr. 241), den mir Fräulein *Knake* auf meinen Wunsch eigens zur besonderen Markierung der verschiedenen Hautbrückenstellen operierte, fand sich, daß nur die Brücke der Bauchseite beim dickeren Partner diese Nachbildungen aufwies, die Brücke auf der Rückenseite dagegen bei beiden frei war.

Die Genese der hypertrophischen Lymphgefäße bei Parabiose scheint mir für die vielerörterte Frage der Entstehung der Lymphgefäße nicht bedeutungslos. Das erste, was man bemerkt, und zwar dies immer nur auf der Seite eines einzigen Partners, ist ein Auseinanderweichen von Bindegewebsfasern zu Spalten, die sich mit kleinen, plumpen, kernreichen Rundzellen füllen. Diese, zuerst locker aneinandergereiht,

rücken dichter zusammen und öffnen die Mitte ihrer länglichen Reihen, so daß nun schon Gänge mit einer zelligen Auskleidung entstehen. Ob jene ersten Bildungszellen aus Kernen der Fibroblasten oder aus Wanderzellen sich ableiten, ist nicht zu entscheiden. Das massenhafte Auftreten gleichartiger noch zusammenhangloser Anfänge spricht aber entschieden gegen die Entstehung durch Aussprossung schon vorhandener, fertiger oder im Granulationsgewebe der genähten Wunde entwickelter Lymphgefäße. Erst die späteren Stadien bringen Bilder hervor, welche, wie die

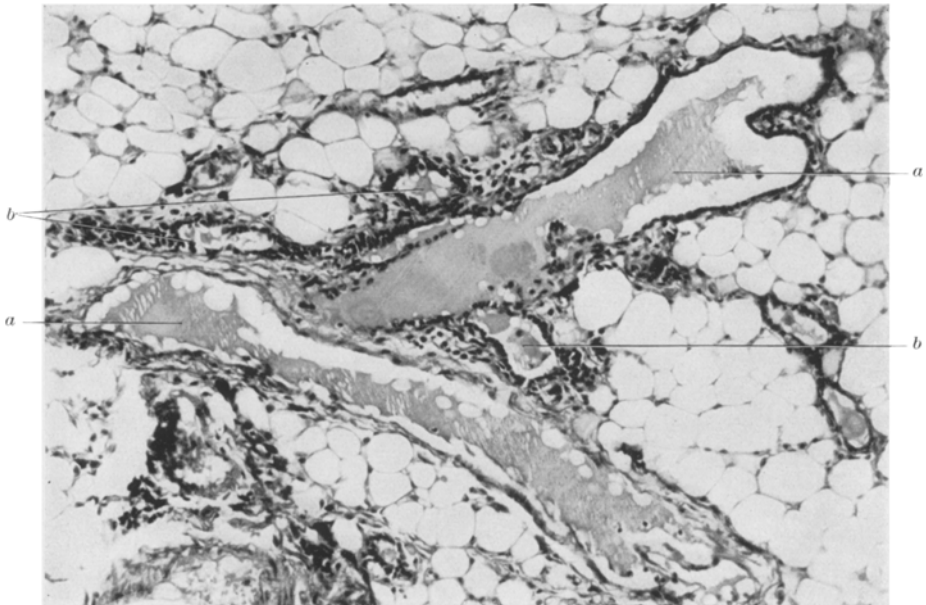


Abb. 9. Nr. 151a. Mäuseparabiose. Versuchsdauer 51 Tage. Wachstum bzw. Erweiterung vorgebildeter *a* und Sprossung neuer Lymphgefäße im Fettgewebe der Subcutis. Lymphthromben. Vergr. 170fach.

Abb. 9, weitere Lymphgefäßneubildung aus seitlicher und endständiger Sprossung größerer Lymphgänge zeigen.

Bekantlich gehen die Meinungen immer noch über die Frage der Entstehung der Lymphcapillaren auseinander. Während die einen die Ansicht einer Aussprossung der Lymphgefäße und ihrer Endstücke, der Lymphcapillaren aus den Hauptstämmen vertreten und die letzteren aus frühen Blutgefäßanlagen hervorgehen lassen, wird auf der anderen Seite die örtliche selbständige periphere Genese verteidigt. Ich verzichte der Kürze halber auf die Nennung der Forscher, welche zu dieser Frage wichtige Beiträge geliefert haben und verweise auf die zusammenfassende Darstellung *T. Hellmans* im Handbuch der mikroskopischen Anatomie v. *Möllendorffs* (1930). Ich glaube, in meinen Präparaten Befunde erhoben

zu haben, welche deutlich für beide Möglichkeiten sprechen und verweise auf die Abb. 2, 6 und 9. Würde nur eine Aussprossung in die Peripherie imstande sein, die Ausstattung eines Gewebsteiles mit neuen Lymphgefäßen zu gewährleisten, dann müßte man wie in den Ausläufern der Blutcapillaren im Granulationsgewebe die Verbindung mit fertigen Lymphgefäßen nachweisen, d. h. ein kontinuierliches Auswachsen geschlossener Endothelreihen bemerken können. Dies würde in der Tat dem Befund auf Abb. 9 entsprechen. Das sind aber nicht die Anfänge in der äußersten Peripherie; diese letztere ist ja gegeben durch die Grenze des Individuums in der Hautbrücke; dort aber geschieht etwas ganz anderes: Wie geschildert, schießen hier in zahlreichen Gewebsspalten auf einmal Häufchen von *nicht zusammenhängenden* aber gleichartigen Zellen auf, die sich erst zu Röhrchen zusammenschließen und diese sind vorerst ohne erkennbaren Inhalt. Man könnte einwenden, daß ebenso wie die folgende Entwicklung zu drüsenartigen Gängen auch diese ersten Anfänge nicht der Norm entsprechen. Aber ich glaube eher, daß wieder einmal der Fall vorliegt, daß ein krankhaft übertriebenes Geschehen uns in vergrößerter Form Aufklärung über sonst nicht so sichtbare Entwicklungen verschafft und daß wir in den Vorgängen an der Grenze der parabiotischen Tiere ein besonders günstiges Objekt zur Lösung der Frage der Lymphcapillarbildung vor uns haben. Über die Natur der Bildungszellen der Lymphcapillaren möchte ich nichts mehr aussagen, als daß die Teilnahme von Bindegewebszellen nicht ausgeschlossen werden kann und jedenfalls die Ansicht Rabls, daß Endothelien nur immer aus Endothelien hervorgehen können, auch hier nicht zu halten ist.

Die weitere Entwicklung der hypertrophischen Lymphcapillaren nimmt folgenden Gang: Nachdem die Bildungszellen zu geschlossenen Reihen zusammengerückt sind, umgibt sich der Spalt mit feinen Bindegewebsfibrillen und die auskleidenden Zellen nehmen ein Aussehen an, das *Renaut* für normale junge Lymphgefäße sehr treffend mit Perlenreihen verglichen hat. Das Plasma der zu Endothelien gewordenen Wandzellen in unseren Objekten hellt sich nämlich auf und erhöht sich dann allerdings in unseren Objekten in pathologischer Weise; hier beginnt mit der drüsenartigen Anordnung um eine Lichtung die krankhafte Ausartung der wuchernden Lymphgänge. Auf Flachschnitten durch eine solche Hautbrücke kann man ganze Netze zusammenhängender Hohlräume sehen, die Tiefenausdehnung hingegen ist auf gewisse schmale Schichten der Bauchdecke beschränkt. Gelegentlich schießen die weiten, neugebildeten Lymphräume so dicht zusammen, daß das Bild eines Lymphangioma cavernosum entsteht (Abb. 5). Auch Ansätze zu lymphoiden Bildungen sind gelegentlich zu beobachten (vgl. obige Protokolle von Versuch 1595 und 151a). Die Umkleidung der neugebildeten Lymphgefäße mit elastischen Fasern ist sehr unregelmäßig; sie fehlt gelegentlich bei fertig erscheinenden Capillaren noch ganz (151a), und erscheint in Andeutungen in ganz jungen

Stadien (118a). Die Überhöhung des Endothels führt in den drüsenartig umgewandelten Lymphgängen oft zur Desquamation und zur Bildung einer deutlichen basalen Keimschicht.

Mit der Zeit tritt bei harmonischen Parabiosen ein Zustand ein, der das Weiterbestehen der neugebildeten Lymphgefäße irgendwie überflüssig werden läßt. Man findet dann häufiger als in jüngeren und jüngsten Stadien Lymphthromben und vor allem kommt es in eigenartiger Weise zur Rückbildung und Verödung der neugebildeten Lymphgefäße. Das Grundhäutchen wird hyalin verdickt und meist sieht man gleichzeitig, wie die Wand sich kräuselt, die Lichtung enger wird (Abb. 4); die Endothelien stehen noch knopfförmig vor, werden dann aber pyknotisch und verkrümeln zu stark mit Kernfarbstoffen färbbaren Klümpchen, die in engsten Bindegewebsspalten zu liegen scheinen (vgl. Abb. 3). Schließlich sieht man nur mehr zwischen sklerotischen Bindegewebsfasern liegende Farbstoffhäufchen. In größeren Lymphgefäßen kommt es zur Ansammlung grobwabiger Schaumzellen nach Art der Pseudoxanthomzellen und diese verstopfenden Zellhaufen können eine von der Wand ausgehende Organisation erfahren (vgl. 1595).

Ein wichtiger Punkt scheint mir der zu sein, daß man niemals einen Zusammenhang mit Blut- und Lymphgefäßen des andern Partners finden kann. So verdienen wohl diese in der Grenze zwischen beiden entwickelten, meist auf das eine Tier beschränkten Lymphgefäße wie wir noch sehen werden, den Namen von „Saugadern“, den die deutsche Sprache den Lymphgefäßen gegeben hat.

Eine solche Deutung würde im vorliegenden Falle aussagen, daß diese hypertrophischen Lymphgefäße auf die Ansaugung von Gewebssaft aus dem einen in den anderen Partner zurückzuführen wären. Daß sie durch die Wirkung von übertretenden Stoffen zustande kommen, wird wohl nicht zu bezweifeln sein; daß dieser Übertritt nicht durch hydrodynamischen Druck eines kreislaufstärkeren Partners bewirkt werden dürfte, ist wohl auch anzunehmen, da der Besitzer der hypertrophischen Lymphgefäße der stärkere und fettere Partner, bei ungleichgeschlechtlichen Tieren das Männchen zu sein pflegt.

Trotzdem bleibt der Vorgang schwer zu verstehen, sowohl in bezug auf seine physikalische als bezüglich seiner biochemischen Seite. In den Frühstadien der künstlichen Verbindung der Tiere ist eher eine Verbindung auf dem Blutwege neben dem selbstverständlichen Austausch durch die offen verbundenen Bauchhöhlen anzunehmen. Dafür sprechen auch zahlreiche mitgeteilte Versuche. In den späteren Stadien, d. h. bei glücklicher Beseitigung der Bartonellengefahr, scheint der Lymphweg in Betracht zu kommen, der in Form eines an der Individualgrenze geschlossen aufgehörenden Saugadernetzes sich ausbildet. Die übertretenden individualfremden Stoffe scheinen gerade für die gewebs- und blutreinigenden Zellen

einen starken Reiz darzustellen; daher die Proliferation der Lymphendothelien und ihrer Mutterzellen und die Schädigung bzw. Hyperplasie der Milz. Diese Vorstellung muß natürlich durch weitere Untersuchung noch geprüft werden, liegt aber angesichts früherer Mitteilungen nahe: *Nissen* fand bei dem großen Partner weitverbreitete Hyperplasien des lymphatischen Gewebes, z. B. in der Milz, in den Lungen, der Leber, den Lymphdrüsen. Auch *Sauerbruch* spricht von einer gegenseitigen Abwehr mit Vermehrung der lymphatischen Gewebe und mit Hyperplasie der Reticuloendothelien der Leber.

Es gibt einen in den obigen Protokollen mehrfach erwähnten Befund, der allerdings sehr in dem angegebenen Sinne spricht, das ist die Anwesenheit von Hämosiderinpigment und gelösten Eisenverbindungen in Wand und Inhalt der gewucherten Lymphgefäße. *Mayeda* fand, daß das Serum des großen Partners in gewissem (geringem) Grade die Erythrocyten des kleineren löste; allerdings konnten *Nickau* und *Duschl* weder für den einen noch für den anderen die hämolytische Kraft des Blutserums bestätigen. Daß aber gelöstes Hämoglobin von den Saugadern des großen Partners aufgenommen und von ihren Endothelien als Pigment gespeichert wird, habe ich mehrfach gesehen; dabei ist es fraglich, wessen Hämoglobin dabei verarbeitet wird. Hämolytische Versuche müßten schon vor der Parabiose an den Tieren angestellt werden. Saugt der große Partner etwa den kleineren aus und leidet hierdurch sein eigenes Blutsystem, so wäre die Milzvergrößerung wohl zu verstehen und er müßte sich gegen die individualfremden Stoffe immunisieren. Er selbst brauchte dabei nichts an den (kleineren) Partner abzugeben.

Diese Erklärung des hier beschriebenen Lokalbefundes und des von anderen, besonders von *Nissen* beschriebenen übrigen pathologisch-anatomischen Gesamtbefundes würde nun unter der Voraussetzung der gelungenen Immunisierung gegen das Homoiotransplantat eines ganzen zweiten Organismus auch den weiteren Befund verständlich machen, daß diese neugebildeten Lymphgänge wieder verschwinden können, eben dann, wenn die Stoffe des Partners keine Reizstoffe mehr darstellen.

Unerklärlich bleibt der Befund, daß zuweilen die drüsenartig hypertrophischen Lymphcapillaren bei beiden Partnern zu finden sind, und zwar noch in vorgeschrittenen Stadien, d. h. nach lange geglückter Verbindung; ob hier Schwankungen des Übergewichts des einen über den anderen Partner, Schübe von Erkrankungen (an Bartonellen?) oder dergleichen eine Rolle spielen, ist nicht klar geworden.

Zusammenfassung.

Die bei der Parabiose von Ratten und Mäusen auftretenden Neubildungen und Hyperplasien von Lymphgefäßen an den Nahtstellen der

Partner werden in ihrer Entstehung und in ihrem Schicksal verfolgt. Es lassen sich dabei Befunde erheben, welche für die örtliche Entstehung von Lymphcapillaren sprechen. Aber auch Sprossung größerer vorbestehender Lymphgefäße kommt zweifellos vor. Sodann wird die Bedeutung der meist einseitig erfolgenden Lymphgefäßhyperplasie für das Verständnis der Vorgänge bei dem unterschiedlichen Verhalten der Parabionten erörtert.

Schrifttum.

Hellman, T. Lund: Die Lymphgefäße in *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1930. — *Mayeda*: Dtsch. Z. Chir. **167**, 295 (1921). — *Möller-Christensen, E.*: Acta path. scand. (Københ.) **9**, Fasc. 1, 35 (1932). — *Nissen, R.*: Z. exper. Med. **1923**, 251—268. — *Sauerbruch, F.*: Münch. med. Wschr. **1923**, Nr. 27, 866. — *Sauerbruch, F.* u. *Else Knake*: Klin. Wschr. **1936**, Nr. 25.
