

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. R. Rössle].)

Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes.

Von

Dr. E. Bahrmann,

Assistent am Institut.

Mit 7 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

Im Anschluß an ältere Anschauungen über die Herkunft des Fibrins und sein Verhalten im Gewebe, nach denen bei der Entzündung seröser Häute unterschieden wurde zwischen dem Fibrinexsudat und einer unter demselben befindlichen eigentümlich veränderten hyalinen Gewebsschicht (*Rokitanski*), stellte *Neumann* den Begriff der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes auf.

Dieser besagt, daß im Verlauf vieler Entzündungen eine mit Aufquellung und Homogenisierung verbundene chemische Veränderung der Fasern des Bindegewebes eintritt, welche dieselben einer Faserstoffmasse ähnlich macht. Ein Zeichen der Degeneration sei die starke Zerreiblichkeit betroffener Gewebe. Gegen die Annahme einer einfachen Exsudation des Fibrins in die Gewebslücken spreche das völlige Verschwinden der Fibrillen und der gleichmäßige Übergang der Bindegewebsbündel in die fibrinoiden Bänder. Man könne höchstens eine ganz innige Durchtränkung annehmen und dafür mit einer noch zu entdeckenden Methode den Beweis erbringen, daß die Fibrillen in den fibrinartigen Bändern noch erhalten sind.

Ricker tritt für die *Neumannsche* Auffassung ein, indem er auf eine fibrinähnliche Umwandlung von Bindegewebe als Vorstufe von Verflüssigung bei rein degenerativen Veränderungen besonders an bindegewebsreichen Geschwülsten und an Hygromen hinweist. Diese nur oberflächlich fibrinähnliche Umwandlung geht hier nach *Rickers* Auffassung ohne jede Beteiligung des Gefäßsystems und teilweise auch ohne Dickenzunahme der Faserbündel vor sich.

Askanazy beschreibt im Anschluß an *Neumann* die fibrinoide Nekrose am Grunde des Ulcus ventriculi und duodeni und betont den großen morphologischen Unterschied gegenüber der einfachen netzigen Fibrinexsudation in die Maschen der Submucosa beim akuten Ulcus. Für die fibrinoide Nekrose am Geschwürsgrund ist nach ihm weder die Ansicht einer einfachen Fibrinexsudation in das lebende Gewebe noch die einer Fibrinumwandlung desselben richtig. Vorhergehen müsse eine Nekrose des Bindegewebes, vor allem dessen fibrillärer Grundsubstanz, unter deren Einfluß ausgeschiedenes Fibrinogen in Fibrin übergeht und an den toten Faserbündeln adsorbiert wird.

Klinge hebt in seinen ausgedehnten Untersuchungen über die rheumatischen Erkrankungen die besondere Bedeutung der fibrinoiden Degeneration gerade im Beginn der entzündlichen Vorgänge hervor, weist aber mit allem Nachdruck darauf hin, daß sich mit Regelmäßigkeit eine echte Exsudation von Fibrin im weiteren Verlaufe der Entzündung anschließt. Er betont unter Hinweis auf die Arbeiten

von *Borst* und *Schlosnig* den an sich völlig unspezifischen Charakter der fibrinoiden Degeneration. Ihr Vorkommen bei allergischen Erkrankungen sei durch die Besonderheit der Entstehung unter Mitwirkung eines immunbiologischen Faktors gekennzeichnet, welche sich histologisch durch das Fehlen irgendwelcher sichtbarer Erreger bei stärkster Ausprägung der fibrinoiden Degeneration und durch das Ausbleiben der Fibrillenauflösung darstelle.

Als wesentlichen Fortschritt gibt *Klinge* die Versilberbarkeit der fibrinoid degenerierten Bindegewebsfasern an und damit die von *Neumann* geforderte Methode, um eine innige Fibrindurchtränkung der Bindegewebsfasern zu beweisen. Um der gestaltlichen Sonderstellung der fibrinoiden Degeneration gerecht zu werden, kommt *Klinge* jedoch zu einer anderen Deutung und nimmt eine durch Schädigung bedingte, mit Aufquellung und chemischer Änderung einhergehende fibrinähnliche Entartung der mesenchymalen Grundsubstanz an, in welche nach *Hueck* die kollagenen Fasern eingebettet sind. Die Versilberbarkeit der Fasern ist nach *Klinge* dadurch bedingt, daß die umhüllende Grundsubstanz durch Aufquellung und Lockerung für die Silberlösung durchlässiger geworden ist. Doch läßt *Klinge* neben dieser meist von ihm angenommenen Auffassung der fibrinähnlichen Umwandlung der Grundsubstanz ebenso die Annahme offen, daß das Fibrin in löslicher Vorstufe die geschädigten Bindegewebsfasern durchtränkt habe und dann ausgefallen sei.

Diese von *Klinge* offengelassene Entscheidung über die Natur der fibrinoiden Degeneration waren der Anlaß, der Frage erneut nachzugehen, als sich in der von *de Oliveira* aus unserem Institut angegebenen Modifikation der Versilberung die Möglichkeit ergab, neben einer scharfen und gleichmäßigen Imprägnierung der Silberfibrillen gleichzeitig kollagenes Bindegewebe, Fibrin und Protoplasma und Kerne der Zellen klar zur Darstellung zu bringen.

Technik. Die Versilberung wurde unter genauer Einhaltung der von *de Oliveira* gegebenen Vorschriften durchgeführt und bei den Silber- und Goldlösungen die längeren Zeiten gewählt. Ein Druckfehler ist richtig zu stellen. Die Formolhydrochinonlösung (11) wird unter Zufügen von 0,3 g (nicht 0,3 cem) Hydrochinon hergestellt. Gelegentlich ergaben sich Schwierigkeiten durch grobfleckige Niederschlagsbildung auf dem Fibrin, besonders bei spät fixiertem Material. Bei verlängerten Wässerungszeiten kann die Imprägnierung sehr schwach ausfallen. Bei genauer Einhaltung der Zeiten und einwandfreien Lösungen wurden jedoch nahezu ausnahmslos gute Ergebnisse erzielt.

Die Silberfibrillen erscheinen gleichmäßig scharf schwarz, dabei sehr dünn. Nur bei den zartesten Fasern erkennt man bei stärkster Vergrößerung eine dicht perlschnurartige Aufreihung der Silberkrystalle. Kollagenes Bindegewebe wird hellbraunrot ohne jeden Silberniederschlag dargestellt, Protoplasma und Fibrin hellmahagonibraun, die Kerne scharf gezeichnet in dem gleichen, etwas dunkleren Farbton. Im reinen Schwarz erscheinen nur die in Neubildung begriffenen Fasern, die dünneren Gitterfasern und vor allem die durch Schädigung wieder versilberbar gewordenen Fasern des kollagenen Bindegewebes, während die dickeren Gitterfasern über ein Braunschwarz in das Braunrot der kollagenen Fasern übergehen.

Die deutliche Hervorhebung gerade der durch Schädigung wieder versilberbaren Fibrillen neben der gesonderten Darstellung des Fibrins macht die Methode von *de Oliveira* für die vorliegende Fragestellung besonders geeignet.

Neben der Versilberung wurden regelmäßig von dem formolfixierten Material Paraffinschnitte mit Hämalaun-Eosin und Azan meist in mehreren Serien zugehöriger Schnitte gefärbt. Daneben wurde häufiger von der schnellen *Masson*- (Säurefuchsin-Ponceau de Xylidine-Anilinblau) und *van Gieson*-Färbung und der *Weigertschen* Elasticafärbung Gebrauch gemacht. Nicht zur Anwendung kam die *Weigertsche* Fibrinfärbung, die außer dem schlechten Angehen an formolfixiertem Material noch mehr als die *Masson*-Färbung von sehr geringen Zeitunterschieden in der Differenzierung abhängig und damit ungleichmäßig ist (s. auch *Borst* und *Ricker*). Dagegen ist es als ein großer Vorzug der Azanfärbung hervorzuheben, daß die Färbungszeiten sämtlich über einer Stunde liegen und auf das Mehrfache verlängert werden können, ohne damit das Ergebnis wesentlich zu beeinflussen. Zu dem an sich sehr klaren Bild der *van Gieson*-Färbung ist zu bemerken, daß die Fibrinstrukturen viel verwaschener als bei der Azanfärbung zur Darstellung kommen und leichter der Eindruck strukturloser Massen entsteht.

Besonderer Wert wurde auf die optische Ausrüstung gelegt. Die oft an der Grenze der mikroskopischen Auflösbarkeit liegende Feinheit der Strukturen von Fibrin und Bindegewebsfasern, auch in ihren gegenseitigen Lagebeziehungen, ergab Gelegenheit, das binokulare L-Stativ von Zeiß und den Apochromat num. Ap. 1,4, 60fach voll auszunutzen.

Zunächst soll an Hand der Beschreibung von Einzelbeispielen dasjenige geschildert werden, was in der Frage der fibrinoiden Degeneration als gesicherte Beobachtungstatsache angesehen wird.

1. *Akute Perihepatitis* bei diffuser Peritonitis nach Infarzierung des Colon ascendens bei Periarteritis nodosa. 34 Jahre, weiblich.

Nur bei genauerer Prüfung erkennt man, daß die sonst sehr gleichmäßig dicke bindegewebige Leberkapsel unter dem lückenlos erhaltenen Deckzellüberzug häufig flach muldenartig eingedellt, verschmälert und verdichtet ist. Das bindegewebige Faserwerk erscheint plumper, fast verquollen. Dieser Eindruck kommt jedoch dadurch zustande, daß zahlreiche der lockeren und schmalen Faserbündel vorwiegend in den oberen Schichten zu wenigen plumpen Streifen zusammengesintert und verschmolzen sind. Die Schichtdicke der bindegewebigen Leberkapsel ist dabei wesentlich vermindert. Als Durchschnittswert von je 50 Messungen ergab sich eine Abnahme des reinen Tiefendurchmessers um 30% (Abb. 1).

Bei Hämalaun-Eosinfärbung treten die Verdichtungen durch eine wesentlich stärkere rote Färbung hervor, doch zeigen gerade die am stärksten verdichteten Fasern unter der Oberfläche in welligem Verlauf neben einer hornartig stärker lichtbrechenden Beschaffenheit eine *schwache* rötliche Färbung. Deutlicher treten die Unterschiede bei Azanfärbung hervor. Die lockeren anilinblauen gesunden Faserbündel, die bei stärkerer Vergrößerung deutlich ihren Aufbau aus wechselnd dicht aneinander gelagerten Einzelfasern oder kleinen Verbänden solcher erkennen lassen, erscheinen an den Übergangsgebieten mit allen Zwischenstufen gleichmäßig bandartig in einem rötlichen Blau, das sehr bald in ein helles Rosa umschlägt und in ein kräftiges Azocarminrot übergeht. Lücken zwischen den Bändern, deren Wellung wesentlich flacher verläuft, sind kaum noch vorhanden. Die Versilberung stellt die lockeren kollagenen Faserbündel hellbraunrot dar. Die plumpen Streifen der zusammengesinterten Gebiete erscheinen dunkelbraunrot, nur der unmittelbar an die Deckzellen angrenzende Randsaum ist geschwärzt. Die Zellkerne der Bindegewebszellen im Bereich der Einsenkungen färben sich etwas dunkler an und sind

abgeplattet, auch die Deckzellen erscheinen etwas verdichtet. In den tieferen Schichten ist der Zellgehalt durch zugewanderte polymorphkernige Leukocyten vermehrt.

Gleichartige Befunde wurden an der Milzkapsel des gleichen Falles erhoben, weiter an der Leberkapsel bei akuter Peritonitis bei chronischer Adnexentzündung. Die Leberkapsel bei chronischer cardialer Stauung mit Umbau der Leber, auf der makroskopisch glasig-tautropfenartige Knötchen erkennbar waren, zeigte jeweils in den Zwischenräumen zwischen bindegewebigen, von Deckzellen überzogenen Zotten Verschmälerungen der Kapsel und Verplumpung der Fasern, die bis auf

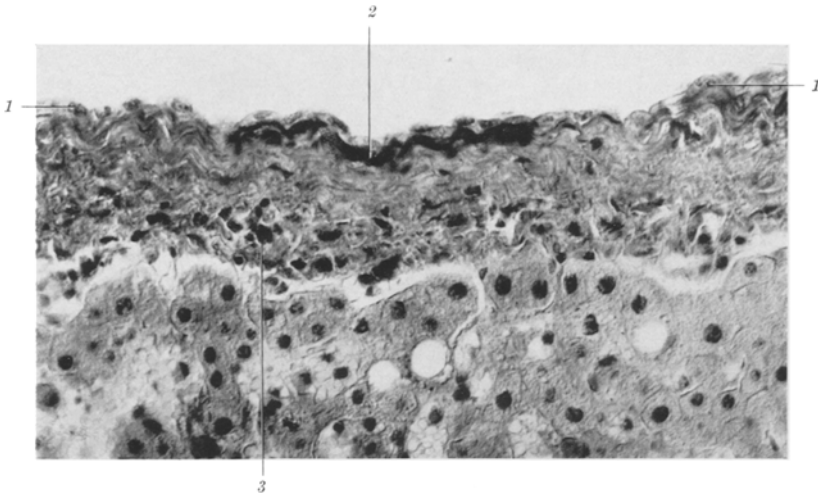


Abb. 1. Akute Perihepatitis bei diffuser Peritonitis. Erhaltene Serosadeckzellen (1), zusammengesinterte kollagene Faserbündel, die hornartig dicht, plump und rot gefärbt erscheinen (2). Verschmälerung der faserigen Leberkapsel, geringe Zellansammlung in den unteren Schichten (3). Rot gefärbte Gewebe erscheinen schwarz, blaue in grauem Ton. Azanfärbung. Zeiss Apochromat 20. Vergr. 310fach.

vereinzelte Stellen nur bis zu einer dunkel rötlichblauen Verfärbung im Azanpräparat vorangeschritten war.

2. *Akute Pleuritis bei Pleuraempyem* nach septischer Embolie bei Tonsillarabsceß. 33 Jahre, männlich.

Die Lungenoberfläche wird in der ganzen Ausdehnung des Schnittes von einer schmalen, zum Teil etwas abgehobenen membranartigen Schicht gebildet, die sich fibrinartig färbt und den Eindruck eines flach aufliegenden dichten Fibrinnetzes macht. Darunter findet sich eine lückenlose Schicht großer blasiger Zellen, die dem Bilde von Pleuradeckzellen entsprechen und den obersten welligen kollagenen Faserbündeln der Pleura unmittelbar aufsitzen. Diese obersten Faserbündel zeigen sich nun streckenweise verändert. Erkennt man bei Azan- und Masson-Färbung über große Strecken noch deutlich ihren Aufbau aus Einzelfasern bzw. kleinen Verbänden solcher, so treten beim Verfolgen der Oberfläche in schnellem Übergang schmalere, dafür aber dichter blau gefärbte strukturlöse Stränge auf, die in gleicher Weise wie bei den Veränderungen der Leberkapsel über fast farblose Strecken schnell in kräftig rot gefärbte übergehen. Stellenweise erfolgt dieser Farbwechsel mehrfach auf engbegrenztem Raum und zeigt mit Eindeutigkeit die Gemeinsamkeit der Struktur (Abb. 2).

Teilweise beginnen auch die nächst tieferen Faserbündel an der Veränderung teilzunehmen. Die Abbildung läßt deutlich den welligen Verlauf eines fast farblosen hornartig verdichteten Faserbündels unterhalb des oberflächlichen roten Streifens erkennen. Die Lücken zwischen den Faserbündeln sind, soweit sie nicht von blutgefüllten Gefäßen eingenommen werden, teils mit den ortsständigen Bindegewebszellen, teils mit polymorphkernigen Leukocyten erfüllt. Nirgends sind darin fibrinartig färbbare netzige Massen erkennbar. Bei Versilberung ergibt sich, daß die im Azan- und *Masson*-Präparat völlig gleichmäßig hornartig rot erscheinenden

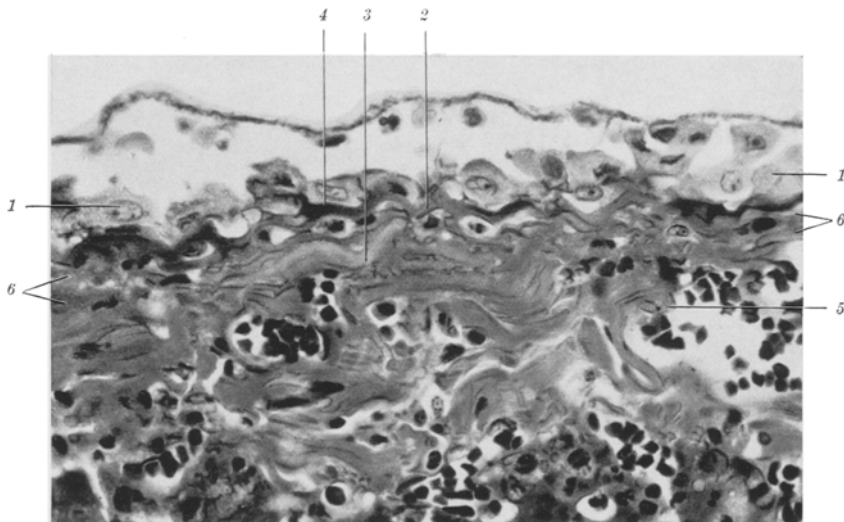


Abb. 2. Akute Pleuritis bei Empyem durch metastatische Lungenabscesse. Erhaltene Pleuradeckzellen (1), darunter teils blau (2), teils farblos (3), teils rot (4) erscheinende kollagene Faserbündel. Blutgefäß mit Endothelzelle (5). Lage der doppelten elastischen Grenzschicht (6). Rot gefärbte Gewebe erscheinen schwarz, blaue in grauem Ton. *Masson*-Färbung. Zeiss Fluoritsystem 40. Vergr. 430fach.

Faserbündel an den Oberflächen beiderseits mäßig stark geschwärzt sind. Flachschnitte lassen ein oberflächliches Netzwerk von schwarzen Fäserchen erkennen.

3. *Pleuritis bei wandernder lobärer Pneumonie*, auf dem Schnitt im Stadium der grauen Hepatisation. 36 Jahre, männlich.

Im Verhältnis zu der vorstehend geschilderten Pleuritis ist sie stärker ausgebildet, so daß sie in manchem als eine weitere Entwicklungsstufe angesehen werden kann, mit der Einschränkung, daß hier die Ursache in der Lungenentzündung liegt, während dort in dem von außen einwirkenden Empyem.

Deckzellen sind nicht mehr vorhanden. Die oberhalb der elastischen Grenzschicht verlaufenden Faserbündel sind streckenweise nur etwas aufgelockert, meist sind sie aber von kleinen Faserbündeln bis hinunter zur Einzelfaser aufgesplittert und weit auseinandergedrängt. In den Zwischenräumen liegen Fibrinfasern, die sich in ihrer fädigen Gestalt weitgehend dem welligen Verlauf des Bindegewebes angleichen. Stellenweise locker netzig der Pleura aufliegendes Fibrin ist von dem innerhalb der Pleura gelegenen oft nur durch dünnste Faserbündel abgegrenzt. Anders verhalten sich die unter der elastischen Grenzschicht gelegenen Faserbündel. Wie dies bei der Perihepatitis und frischen Pleuritis geschildert ist, zeigen die hier viel dickeren Faserbündel einen Farbumschlag bei Azan- und *Masson*-Färbung von

Blau über farblos bzw. rosa in dicht rot, und zwar ausschließlich an der dem Lungengewebe zugekehrten Seite. In den unmittelbar angrenzenden Gewebslücken findet sich dagegen mäßig viel netziges Fibrin, dessen Fasern an vielen Stellen geradezu aus dem dichten roten Balken herauszuwachsen scheinen. Noch deutlicher wird dieses Bild, wenn man die Fibrinnetze in den unmittelbar unter der Pleura gelegenen Alveolen — die tieferen Lungenschichten enthalten polymorphkernige Leukocyten — in gleicher Weise, wie sie sich aus den *Cohns*chen Poren baumartig

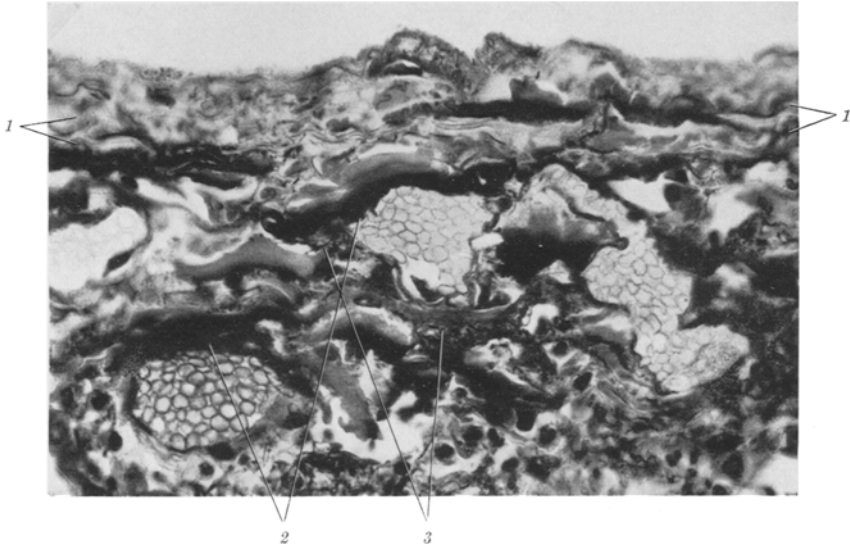


Abb. 3. Akute Pleuritis bei lobärer Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation. Serosadeckzellen fehlen. Die obersten Faserbündel sind ödematös aufgelockert und gering von netzigem Fibrin durchsetzt. Die zwischen und unterhalb der elastischen Grenzschicht (1) gelegenen Faserbündel erscheinen lungenwärts rot, besonders deutlich an der Grenze gegen Gefäße, deren Lichtung teils von Erythrocyten, teils von strukturlosem Fibrin erfüllt ist (2). In den Gewebslücken netziges Fibrin (3). Rot gefärbte Gewebe erscheinen schwarz, blaue in grauem Ton. Azanfärbung. Zeiss Fluoritsystem 40.

Vergr. 440fach.

zu entwickeln scheinen, sich in die fibrinartig gefärbten Säume der untersten Faserbündel fortsetzen sieht.

Hervorzuheben sind noch die Lagebeziehungen der fibrinartig färbbaren Faserbündelanteile zu den Gefäßen (Abb. 3). Gerade die unmittelbar an die Gefäßwände angrenzenden Bündel zeigen besonders deutliche Veränderungen, ebenso aber die Gefäßwände an der pleurawärts gekehrten Seite. Dazu ist die angrenzende Gefäßlichtung oft breit sichelförmig, im Bilde mehr bandartig mit völlig strukturlosen Massen von fibrinartiger Färbbarkeit erfüllt, so daß im Azanpräparat Teile der Bindegewebsfaserbündel, Gefäßwand und Inhalt ohne irgendwelche Grenzen ineinander übergehen. Aus der Tatsache, daß sich ein Teil der strukturlosen fibrinartig gefärbten Massen innerhalb der Gefäßlichtung befindet — bei Versilberung treten die Gefäßwände deutlich geschwärzt hervor — und daß eine fibrinöse Pleuritis mitten in Entwicklung begriffen vorliegt, worauf auch das in den Gewebslücken befindliche netzige Fibrin hinweist, wird geschlossen, daß es sich zumindest teilweise ebenfalls um Fibrin handelt. Kann doch Fibrin in verschiedener Gestalt in Erscheinung treten, worauf noch einzugehen sein wird. Angeführt sollen nur

werden die von *Schimmelbusch* und besonders eingehend von *Zenker* beschriebenen Fibrinsterne und Fibrinkugeln, die bei Allgemeininfektionen innerhalb der Gefäßlichtung auftreten.

Die Versilberung ergibt folgenden Befund: Die oberhalb der elastischen Grenzschicht gelegenen kollagenen Faserbündel, die im Azanpräparat stark verbreitert und von parallelfaserigem Fibrin durchsetzt erschienen, zeigen sich als breites, von sehr reichlich feinen versilberbaren Fibrillen gebildetes Band mit flachwelligem Verlauf. Das dazwischen liegende Fibrin ist blaß mahagonibraun erkennbar. Die Zahl der versilberbaren Fibrillen übersteigt weit die spärliche Menge der im Azanpräparat blau erscheinenden deutlich erkennbaren Fasern. Mit steigender Vergrößerung werden jedoch auch hier immer mehr Fasern sichtbar, die mit ihrem zarten Blau und dem gegenüber der Versilberung viel feineren Durchmesser durch die stark gefärbten Fibrinfäden überdeckt werden. Die unterhalb der elastischen Grenzschicht gelegenen Faserbündel ergeben bei Versilberung ein anderes Bild. Das helle Braunrot der äußeren Bündelanteile geht allmählich in ein dichtes strukturloses Schwarzbraun und schließlich in einen schmalen, dem Lungengewebe zugekehrten schwarzen Saum über, aus dem nun häufig pinselartig einzelne zarte schwarze Fasern ausstrahlen. Zwischen diesen Silberfibrillen erkennt man blaß bräunlich das Fibrin. Diese Stellen entsprechen im Azanpräparat dem Übergang von dicht roten in netzig rote Gebiete, in dem die zart blauen Einzelfasern völlig von dem Fibrin überdeckt sind.

4. *Eitrige Thrombophlebitis der Rachenhinterwand* bei Tonsillarabsceß. 33 Jahre, männlich.

Das Präparat zeigt alle Schichten der normalen, jedoch stark verbreiterten Rachenhinterwand. Schleimhaut und Submucosa, Rings- und Längsmuskelschicht, darunter ein breiter septenartiger Streifen von derbfaserigem Bindegewebe, in den äußeren Anteilen von größeren Arterien und Venen, in den inneren Anteilen von traubig angeordnetem Fettgewebe, Lymphdrüsen und Nerven durchsetzt. Die stärksten Veränderungen finden sich an den Venen, deren Lichtung völlig von polymorphkernigen Leukocyten erfüllt ist, die das anliegende fetzig aufgelöste Bindegewebe in einem scharf begrenzten breiten Saum durchsetzen. Die Venenwand zeigt im Elasticapräparat meist eine weitgehende Auflösung. An den Saum der polymorphkernigen Leukocyten, jenseits dessen sie völlig fehlen, schließt sich das stark verbreiterte und von sehr reichlich netzigem Fibrin durchsetzte septenartige Bindegewebe an, dessen Veränderungen für die vorliegende Fragestellung von besonderer Wichtigkeit sind. Die Übersichtsvergrößerung zeigt im Hämalaun-Eosinpräparat breite rein eosinrötliche Bänder mit fein netziger und streifiger Struktur, die sich vorwiegend in der Länge anordnen. Dazwischen liegen inselartig dichte Ansammlungen von Rundzellen um kleinere Blutgefäße, besonders Venen. Im Azanpräparat heben sich die netzigen Fibrinanteile scharf rot hervor, und man erkennt die streifigen Strukturen als schmale blaue Bindegewebsbündel. Die stärkere Vergrößerung läßt im Hämalaun-Eosinpräparat ein dichtes Filzwerk rötlicher Fasern erkennen, eine Abgrenzung des ortsständigen kollagenen Bindegewebes ist nicht möglich, und ohne den Vergleich mit anderen Färbungen müßte man weitgehend zu der Annahme kommen, daß es sich ausschließlich um netziges Fibrin handelt. Die verstreuten Zellen des ortsständigen Bindegewebes dagegen sind deutlich erkennbar, teils noch mit Fortsätzen des Plasmaleibes, teils aufgequollen abgerundet, mit blaß gefärbten Kernen und wabigem Protoplasma. Die Zellansammlungen um die Gefäße bestehen aus rundlichen Zellen, welche die wabig aufgelockerte Adventitia und die nähere Umgebung erfüllen. Es handelt sich um Plasmazellen und Lymphocyten, an der Grenze gegen das Fibrin um Histiocyten mit großem eosinrötlichen Zelleib. Kernteilungen sind nicht erkennbar, dagegen enthalten die Plasmazellen häufiger Doppelkerne.

Wesentlich klarer werden die Beziehungen von Fibrin und Bindegewebe im Azanpräparat, und zwar bei stärkster Vergrößerung. Hier erkennt man zunächst, daß der Hauptteil des Raumes des stark verbreiterten septenartigen Bindegewebes leer erscheint, d. h. von entzündlichem Ödem eingenommen wird. Die kollagenen Faserbündel zeigen nun alle Übergänge von dicht blauen, kaum strukturierten Balken über eine immer feiner werdende faserige Auflösung bis zu einer pinselartigen Aufsplitterung in feinste zart blaue Fäserchen, die etwa mit dem Apochromat num. Ap. 0,95 unsichtbar sind. Auch bei einer Apertur von 1,4 hat man

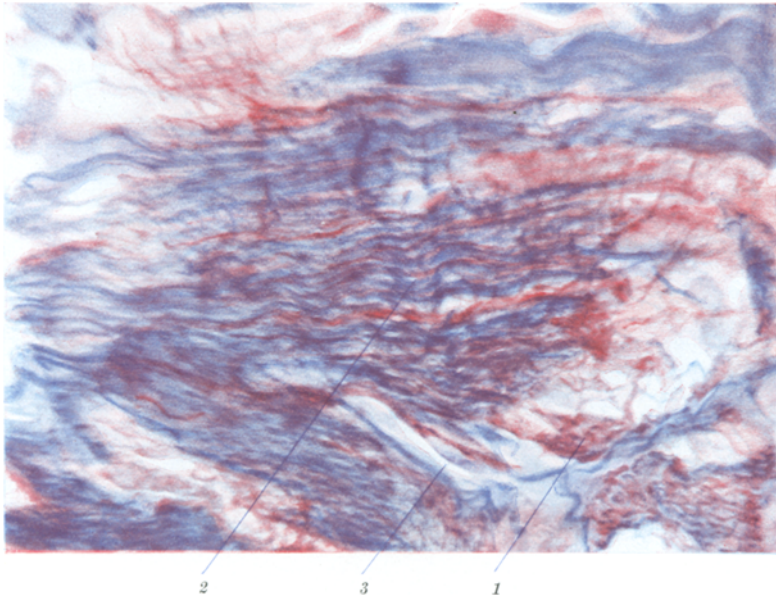


Abb. 4. Rachenhinterwand bei eitriger Thrombophlebitis. Exsudation von netzigem Fibrin in die größeren Gewebslücken (1), Aufsplitterung der kollagenen Faserbündel durch entzündliches Ödem und Einlagerung von parallelfaserigem Fibrin (2). Capillare (3). Azanfärbung. Zeiss Apochromat 60, num. Ap. 1,0. Vergr. 700fach.

nicht den Eindruck, die Fäserchen bis zu ihrem Ende aufgelöst zu haben. Eine Ausmessung einer möglichst maßstabsgetreuen Zeichnung ergab eine Dicke von etwa $0,09\mu$. Dies stimmt recht genau überein mit den Werten, die sich aus den Zeichnungen von Nageotte entnehmen lassen. Die Grenze der Auflösbarkeit bei einer Apertur von 1,4 liegt um $0,1\mu$. Diese rein optischen Verhältnisse müssen betont werden, da eine der Fragen der fibrinoiden Degeneration dahin geht, wie das Verschwinden der Bindegewebsfasern und der Übergang in die Fibrinfarbe zu verstehen ist.

Scharf rotgefärbt treten im Azanpräparat die Fasernetze des Fibrins hervor. Es findet sich dicht netzig in den „Gewebslücken“ des Bindegewebes, in welche es als die natürlichen Hohlräume nach den Anschauungen vieler Untersucher ausschließlich ausgeschieden wird. Die unveränderten Faserbündel seien immer deutlich davon abgrenzbar. Der Befund lehrt anderes. Außer Räumen, die nur feinetziges Fibrin erkennen lassen, zeigt sich eine innige Durchsetzung der weitgehend in kleine und kleinste Faserverbände aufgesplitterten kollagenen Faserbündel durch feinfädiges Fibrin, das sich dem parallelen welligen Verlauf derselben anpaßt (Abb. 4).

Ist hier die fädige Struktur des Fibrins noch deutlich erkennbar, so erscheint doch dieser Befund wichtig als mögliche Zwischenstufe in zweierlei Hinsicht: Mit fortschreitender Aufsplitterung werden die kollagenen Einzelfasern immer schwieriger sichtbar, sie werden möglicherweise die Grenze der Sichtbarkeit überschreiten. Die parallel verlaufenden Fibrinfasern können ebenfalls immer zarter gedacht werden — die Möglichkeit zeigt das unmittelbar benachbarte immer feiner werdende Fibrinnetzwerk. Geringe ausrichtende Gewebssdrucke, wie sie auf dünne, flächenhafte Gewebsschichten wie Submucosa, Pleura und Peritoneum zwangsläufig einwirken, werden neben der Synhärese des Fibrins die parallelen Fibrinfasern immer einheitlicher erscheinen lassen. Dazu kommt die starke überdeckende Leuchtkraft des dicht rot gefärbten Fibrins gegenüber dem zarten Blau der Einzelfibrillen. Es wird das Bild eines strukturlosen fibrinartigen Bandes entstehen. Nahezu verwirklicht findet sich diese Möglichkeit in den Veränderungen der Submucosa. In den unmittelbar unter dem wellig verlaufenden Pflasterepithel gelegenen Faserbündeln der Submucosa ist ebenfalls in verhältnismäßig spärlicher Menge Fibrin abgeschieden. Dieses folgt in Gestalt schmaler Bänder zwischen gröberen Faserbündeln weitgehend deren welligem Verlauf. An deren breiteren Stellen zeigt es eine undeutliche Körnung, im Bereich der schmalen flach spindelig zulaufenden Enden fehlt jede Struktur.

Ein überraschendes Bild ergibt die Versilberung. Bei Übersichtsvergrößerung treten alle die von Fibrin durchsetzten Gebiete schwarz hervor. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man das Fibrinnetz scharf gezeichnet hell mahagonibraun, in das Auge fallen aber die zahllosen feinsten Silberfibrillen. Am dichtesten sind sie an den Stellen ausgebildet, die den in Abb. 4 bei Azanfärbung dargestellten Gebieten entsprechen, also an Stellen, wo die Fibrinnetze in den Gewebslücken zurücktreten gegenüber einer innigen fädigen Durchsetzung aufgesplitterter Faserbündel. Mit aller Deutlichkeit erkennt man, wie hell braunrot dargestellte kollagene Faserbündel in ein fast strukturloses Dunkelbraun übergehen, gleichartig den früher an der Leberkapsel und Pleura geschilderten Befunden und nun pinselartig auseinanderstrebende zahllose Silberfibrillen ausstrahlen. In den offenbar frühesten Stadien zeigen sie den mehr parallelfaserigen Verlauf und beherrschen das Bild gegenüber den zarten Fibrinfasern. Im Bereich der pinselartigen Ausstrahlungen treten immer mehr mit netzigem Fibrin erfüllte „Gewebslücken“ auf. Am Ende stehen nur noch dürre Sparren von fast völlig versilberbaren Bindegewebssträngen, welche auf einen Auflösungs Vorgang der Silberfibrillen hinweisen (Abb. 5). Eine deutliche Ausbildung von Silberfibrillen findet sich auch in den bandartigen Fibrinniederschlägen in den obersten Schichten der Submucosa.

Gleichartige Befunde von Auftreten von Silberfibrillen bei Durchsetzung von Bindegewebe mit fädig-netzigem Fibrin wurden — wie geschildert — an der Pleura bei lobärer Pneumonie, noch deutlicher in den Lungensepten erhoben, weiter in dem Tonsillenbett bei septischer Angina und bei Agranulocytose, in Lymphknoten bei Streptokokkeninfektion und bei Lymphogranuloma inguinale, in der Submucosa des Dickdarms in der Nähe von Amöbenruhrgeschwüren, im Endocard bei einer rheumatischen und einer septischen Endocarditis, wobei sich die Reihe bei weiteren Versilberungen beliebig erweitern ließe.

5. Akutes Ulcus duodeni. 13 Jahre, männlich.

Es handelt sich offenbar um ein sehr junges Geschwür, dessen Entstehung möglicherweise mit einer 5 Tage vor dem Tode stattgefundenen Thoraxoperation wegen Lungencyste mit anschließender Infektion in Zusammenhang gebracht werden kann. Makroskopisch erscheint das Geschwür als quergestellter längs-ovaler kleinbohnengroßer Gewebsverlust, dessen überhängende Ränder deutlich gewulstet sind und mehrere strahlige Einziehungen zeigen. Bei Übersichtsvergrößerung erkennt man, daß der eigentliche Geschwürsgrund von einem sehr schmalen

dicht eosinrötlichen Saum gebildet wird, der noch unterhalb der Längsmuskelschicht liegt. Darin verläuft flach eine Arterie. Ihre Lichtung ist von einem Thrombus erfüllt und die äußere Wand über eine größere Strecke aufgelöst. Der auf der einen Seite stark aufgewulstete und überhängende Geschwürsrand besteht der Menge nach überwiegend aus dicht netzigen Fibeinmassen, welche die stark verbreiterte Submucosa fast in der Breite des Geschwüres erfüllen. Der andere, offenbar einer der faltigen Einziehungen entsprechende dünnere Rand zeigt geringere Fibrin-einlagerungen der Submucosa. Netziges Fibrin findet sich weiter in dem Binde-

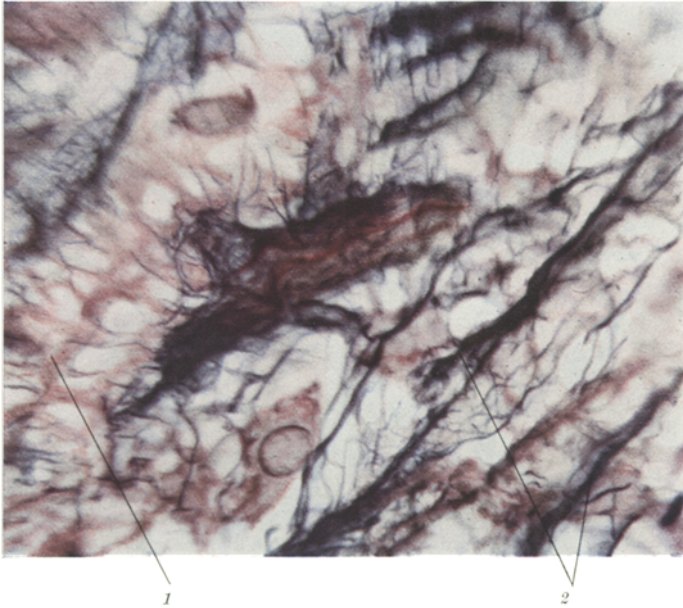


Abb. 5. Rachenhinterwand bei eitriger Thrombophlebitis. Pinselartiges Ausstrahlen von Silberfibrillen aus kollagenem Faserbündel. Scharf abgegrenzt davon in den ganz offenbar durch Auflösung entstandenen „Gewebslücken“ mahagonibraunes Fibrin, dessen scharf gezeichnetes Netzwerk durch die fehlende Tiefenschärfe nur verwaschen dargestellt ist (1). Sparrige Reste kollagener Faserbündel (2). Aufgequollene Bindegewebszellen. Versilberung nach *de Oliveira*. Zeiss Apochromat 60, num. Ap. 1,0. Vergr. 900fach.

gewebe, welches die anliegende Bauchspeicheldrüse vom Darm abgrenzt, und in verhältnismäßig spärlichen Mengen in der Subserosa unmittelbar unter dem Geschwürsgrund. Es fällt also auf, daß die Zone der fibrinoiden Nekrose sehr gering ausgebildet ist, daß dagegen das Geschwür gegen die benachbarte Submucosa und ähnlich die Bauchspeicheldrüse durch einen ungewöhnlich massiven Fibrin-wall abgegrenzt wird.

Betrachtet man den halbkreisförmigen Geschwürsgrund genauer, so findet man zunächst als oberste Schicht nekrotisches Gewebe, das jedoch noch weitgehend seine Struktur erkennen läßt. Am obersten Rande sind es Drüsenschläuche, deren Zellen zwar schwache, doch deutliche Kernfärbbarkeit erkennen lassen. In Höhe der Submucosa ragen zopfige, im Hämalalaun-Eosinpräparat blaß bläulich erscheinende kollagene Faserbündel hinein, geradlinig und scharf von den kräftig roten am Rande dichteren Fibrinmassen der Submucosa abgegrenzt. Gleich scharf sich gegen das gesunde Gewebe abhebend setzt sich die Rings- und

Längsmuskulatur zopfig in die Geschwürsrichtung fort. Nun folgt als eigentlicher Geschwürsgrund das freigelegte Bindegewebe der Subserosa, deren hier betrachtete oberste Schicht aus reichlich polymorphkernigen Leukocyten und wenig fädigen bläulichroten Massen besteht.

An diese offenbar dem Untergang preisgegebene oberflächliche Gewebsschicht, die im Azanpräparat bläulich erscheint, grenzt scharf halbkreisförmig abgesetzt und rot hervortretend das wechselnd breite, von Fibrin durchsetzte Bindegewebe, das zwischen den Drüsenschläuchen, in der Submucosa und Subserosa gelegen ist, dazwischen frei von Fibrin die dichte Schicht der erhaltenen Rings- und Längsmuskulatur. In gleicher Weise wird der mitten in der Grenze liegende Arterienthrombus in eine äußere blaue und innere rote Hälfte getrennt.

Die Veränderungen der stark verbreiterten Submucosa müssen noch genauer betrachtet werden. Genau wie unter 4 geschildert liegt sehr reichlich netziges Fibrin in den „Gewebslücken“ zwischen kollagenen Faserbündeln. Nach der Grenze gegen die nekrotische Innenschicht zu werden die Fibrinnetze immer plumper, zuletzt grobbalkig und längs angeordnet, wobei sie in einem schmalen Saum innig mit den immer stärker überdeckten kollagenen Faserbündeln verschmelzen. Das gleiche zeigt die Subserosa. Es finden sich also alle Übergänge zwischen dem netzigen Fibrin in der Submucosa und der schmalen Schicht der fibrinoiden Nekrose von *Askanazy*. Hervorgehoben werden muß noch die Tatsache, daß auch zwischen den einzelnen Fettzellen der Subserosa im Bereich der von *Nageotte* geschilderten ballonartigen Gitterfaserhüllen zartnetziges Fibrin abgeschieden ist, so daß das Fettgewebe im Azanpräparat durch Überdeckung der blaßblauen Gitterfasern als ein grobes rotes Netzwerk erscheint.

Bei Versilberung treten in überraschender Menge Silberfibrillen im Bereich der fibrindurchtränkten Submucosa und Subserosa hervor. Deutlich hebt sich an der Grenze gegen den Geschwürsgrund das grobbalkige Fibrin von den kollagenen Faserbündeln ab, die sich an ihrer Oberfläche in Silberfibrillen aufplittern und damit den Aufbau der fibrinoiden Nekrose aus Fibrin und Bindegewebe dartun. Im Bereich des nekrotischen Geschwürgrundes fehlt jede Versilberung.

Da sich die Befunde völlig mit den Ergebnissen der ausführlichen Untersuchungen von *Askanazy* decken, der auch auf die reichliche Exsudation von netzigem Fibrin in die Submucosa bei dem akuten Ulcus hinweist, welches sich noch bei einem operativ entfernten Ulcus duodeni fand, konnte auf die Beibringung von weiterem Material verzichtet werden.

Ein eben in Ausheilung begriffenes Ulcus ventriculi zeigt neben einer schmalen Zone der fibrinoiden Nekrose gleichfalls eine starke wallartige Verdickung der aufgeworfenen Ränder im Bereich der Submucosa, ebenso ein callös vernarbtcs Ulcus ventriculi mit flachem, akutem Rezidiv. Die Verdickung der Submucosa besteht hier jedoch ausschließlich aus derb-faserigem Bindegewebe. Damit ist die weitere Entwicklung der netzigen Fibrindurchtränkung von kollagenem Bindegewebe gekennzeichnet. In gleichem Sinne sprechen die stark bindegewebig verbreiterten Lungensepten bei einem Fall von chronischer karnifizierender Pneumonie. Den unmittelbaren Organisationsvorgang läßt ein operativ entferntes Hygrom der Hand erkennen. Der Struktur nach zusammengehörige klumpige Massen erscheinen im Azanpräparat teils bindegewebsblau, teils fibrinrot. Die bindegewebigen Anteile enthalten reichlich Fibroblasten, die fibrinartigen sind frei davon. Bei Versilberung erscheinen die bindegewebigen Anteile mit eben erkennbarer Faserung hellbraunrot, die fibrinartigen dunkel mahagonibraun und sind von einem feinsten schwarzen Faserwerk durchsetzt, das wurzelartig sich immer feiner verzweigend aus dem bindegewebigen Anteil einstrahlt — die Entstehung der hyalinen Narbe. Der gleiche Befund ergibt sich bei 2 Fällen von teils recht frischer, teils älterer karnifizierender Pneumonie, welche innerhalb von klumpigen, von epithelartigen Zellen

überzogenen Fibrinmassen in den Alveolen feinste Silberfibrillen neben Fibroblasten zeigen.

In Bestätigung der Angabe von *Konjetzny* wurde eine nach der Beschreibung von *Askanazy* typische fibrinoide Nekrose an der Oberfläche eines geschwürig zerfallenden sehr bindegewebsreichen Colonicarcinoms und an der geschwürig zerfallenden Oberfläche einer Dermoidcyste der Halshaut festgestellt.

6. *Lunge bei akutem Lungenödem* bei maligner Nephrosklerose, 38 Jahre, männlich.

Von Bedeutung sind hier nur die stark verbreiterten Septen, die von reichlich fibrinfreiem Plasma erfüllt sind. Die Azanfärbung läßt auf dem blaß bläulichen Grund des Blutplasmas die auseinandergerissenen und in immer feiner und schwerer

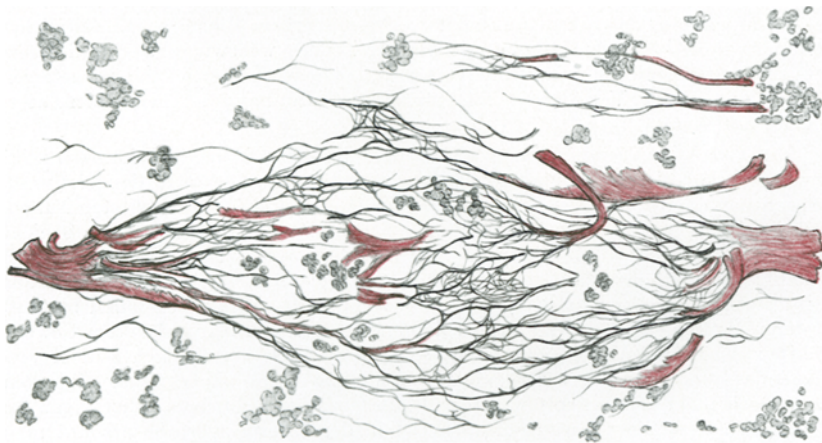


Abb. 6. Weitgehend in Silberfibrillen aufgesplittertes kollagenes Faserbündel in ganz frischem, noch nicht gereinigtem Amöbenruhrgeschwür. Dazwischen körnige nekrotische Gewebsmassen und Amöben. Sicherer Auflösungs Vorgang. Gleichartige Bilder in den Lungensepten bei akutem Lungenödem und in der *Ranvierschen* Quaddel der Rattenhaut.

Versilberung nach *de Oliveira*. Etwas vereinfachende Zeichnung. Vergr. 485fach.

sichtbare Fasern aufgesplitterten kollagenen Faserbündel erkennen. Bei Versilberung zeigt sich, daß von einer bestimmten Feinheit des Durchmessers an die Fäserchen scharf versilberbar sind, und daß gegenüber dem Azanpräparat eine weit größere Zahl feinsten wirr verflochtener oder korkzieherartig zusammengeknurrter Fäserchen sichtbar wird. Der gleiche Befund wurde bei 2 weiteren Fällen von akutem Lungenödem erhoben, weiter in der Submucosa ohne gleichzeitige Fibrinabscheidung bei hämorrhagischer Infarzierung des Colon.

7. *Akutes Amöbenruhrgeschwür des Rectum*. 46 Jahre, männlich.

Die makroskopisch als kaum stecknadelkopfgroße gelbliche Vorwölbung mit kleinem hämorrhagischem Randsaum erscheinende, ganz frische Nekrose ist noch nicht gereinigt und besteht aus reichlich gestaltlosen Massen mit zwischenliegenden Amöben. Darin finden sich fetzig auseinandergerissene und aufgesplitterte kollagene Faserbündel der Submucosa. Gleich den Befunden bei Lungenödem sind von einer gewissen Feinheit des Durchmessers an die Fäserchen scharf versilberbar. Hier ist mit Eindeutigkeit festzustellen, daß diese Silberfibrillen nur durch Auflösung von kollagenem Bindegewebe unter Einwirkung histolytischer Fermente entstanden sein können (Abb. 6).

8. *Fibrosarkom des Mesosigmoid.* 57 Jahre, männlich.

An dem riesigen Tumor fallen auf der Schnittfläche derbweißliche und markige dunkelgraurote Gebiete auf. Histologisch erweisen sich die letzten als außerordentlich zellreich. Die protoplasmareichen Zellen liegen dicht zwiebelschalenartig um reichlich vorhandene Gefäße angeordnet. Bei Versilberung wird ein dichtes feinnelliges Netzwerk von Silberfibrillen sichtbar, das bei Azanfärbung nahezu völlig unerkennbar bleibt. Mit allen Zwischenstufen treten die kleiner werdenden Zellen zurück, und das kollagene Faserwerk beherrscht das Bild. Stellenweise fehlen die Tumorzellen völlig, man erkennt nur spärliche ausgewanderte polymorphkernige Leukocyten. Die kollagenen Fasern sind durch vermehrte Gewebsflüssigkeit auseinander gedrängt. Fleckförmig verstreut findet sich ein zartes Fibrinnetzwerk, das sich innig mit den kollagenen Fasern verflacht. Die Blutgefäße dieser Gebiete sind stark erweitert und ihre Lichtung mit Fibrin erfüllt. Die Versilberung zeigt jeweils im Bereich der Fibrinausscheidungen versilberbare Fibrillen. Ein ähnlicher Befund wurde bei einem Gliom mit starker Bindegewebswucherung und einem sehr bindegewebsreichen Neurofibrom erhoben, bei dem die Spärlichkeit des netzigen Fibrins und die bei Versilberung sehr plumpen schwarzbraun erscheinenden Faserbündel auffielen.

9. *Kniescheibenknorpel.* Zugehörig zu dem Bild der Arthritis deformans zeigt der knorpelige Kniescheibenüberzug häufig eine zottige Auffaserung, die meist weiß, gelegentlich aber graurötlich erscheint. Dann fand sich an 5 beobachteten Fällen, daß die Zotten im histologischen Bild von einer breiten dicht eosinrötlichen Schicht überzogen sind, die sich im Azanpräparat leuchtend rot von dem blauen Knorpel abhebt. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß diese rote Schicht oft aus dicht stehenden schräg ausstrahlenden, wiederum zottenartigen Gebilden besteht, in deren Mitte angedeutet eine spitz zulaufende Achse von blau gefärbtem Gewebe sichtbar wird. Bei Versilberung stellt sich diese Achse als ein sich schnell verjüngendes Bündel versilberbarer und ganz offenbar in Auflösung begriffener Fibrillen dar. Doch nicht nur an zottenartig zerklüftetem oberflächlichem Knorpelgewebe finden sich diese Veränderungen, auch tief in der Knorpelsubstanz erkennt man gleichartige Herde, welche als asbestartige Degeneration mit Demaskierung der kollagenen Fibrillen und Durchtränkung mit „Fibrinoid“ genauer von *Erdheim* beschrieben wurden. Am klarsten wird deren Bild bei Versilberung. Das besonders in der Nähe der Knorpelzellen kräftig braunrote dichte Netzwerk der maskierten Bindegewebsfasern wird in der unmittelbaren Umgebung der Herde ganz locker, zart und wabig. Mit einem schmalen Übergangstreifen werden die Fibrillen scharf versilberbar, sind dabei von gleicher Zartheit. Nach innen zu verklumpen sie zu größeren Balken, welche unvermittelt an hell mahagonibraun gefärbte strukturelose, im Azanpräparat leuchtend rot erscheinende Massen angrenzen. Mit dieser mit Fibrineinhüllung einhergehenden Zerklüftung des Knorpels ist gleichzeitig ein Hinweis auf die Entstehung der Reiskörper in Gelenken gegeben.

I.

Aus den vorstehend geschilderten Einzelbefunden werden zunächst folgende Tatsachen als Unterlage für die weiteren Untersuchungen hervorgehoben:

1. Bei beginnenden Entzündungen besonders seröser Häute kann eine fibrinartige Färbbarkeit strukturlos gewordener kollagener Faserbündel unterhalb von wohl erhaltenen Deckzellen auftreten (*Neumann*). Die Faserbündel erscheinen dabei verbreitert, „verquollen“. Trotzdem handelt es sich um eine Zusammensinterung, wie aus der wesentlichen

Verschmälerung der gesamten Faserbündelschicht hervorgeht. Silberfibrillen sind dabei meist nur in geringem Maße an der Oberfläche der Bündel darstellbar.

2. Im weiteren Verlauf der Entzündung schließt sich an diese Zusammensinterung mit Regelmäßigkeit eine Exsudation von netzig-fädigem Fibrin an, welche gerade für die Entzündungen seröser Häute besonders kennzeichnend ist. Es finden sich der Gestalt und Färbbarkeit nach fließende Übergänge von fibrinartig sich färbenden kollagenen Faserbündeln zu fädigem Fibrin, das sich in ödematös aufgelockerte Faserbündel parallelfaserig einlagern und durch Gewebsdruck weitgehend verschmelzen kann. Dabei werden die kollagenen Einzelfasern leicht überdeckt, sind aber durch Versilberung deutlich darstellbar (*Klinge*). Andererseits kann Fibrin innerhalb der Gefäßlichtungen neben der netzig-fädigen auch in strukturloser oder kugelig Form auftreten oder in Gestalt büschelartig angeordneter feinsten Nadeln, die sehr leicht zu strukturlosen Massen verschmelzen.

3. Es kann als eine regelmäßige Erscheinung bezeichnet werden, daß überall im Körper, wo netziges Exsudatfibrin in kollagenes Bindegewebe ausgeschieden wird, dieses sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Fibrins durch entzündliches Ödem in versilberbare Fasern aufsplittert, welche der Auflösung verfallen können. Doch können auch ohne jede Anwesenheit von Fibrin oder fibrinartigen Massen kollagene Faserbündel durch Stauungsödem und histolytische Fermente in versilberbare Fasern übergehen.

Aus diesen Befunden ergibt sich zunächst eine weitgehende Bestätigung der Beobachtungen, die dem von *Neumann* aufgestellten Begriff der fibrinoiden Degeneration zugrunde liegen. Angesichts der großen Zahl der ablehnenden Arbeiten, die sich besonders auch mit dem Verhalten der Deckzellen seröser Häute gegenüber den fibrinartig färbbaren Strukturen befassen (s. *Marchand* in *Krehl-Marchand*) und zu gegenteiligen Anschauungen kommen, muß dies betont werden.

Andererseits wird festgestellt, daß im Anfang der Veränderungen keine Verbreiterung, „Verquellung“, sondern eine Verschmälerung der kollagenen Faserbündel durch Zusammensinterung eintreten kann. Trotzdem kann dabei das Bild einer Verbreiterung vorgetäuscht werden, wenn man sich an den Augenschein hält und nicht die Verringerung der gesamten Schichtdicke des betroffenen kollagenen Bindegewebes berücksichtigt, was jedoch nur bei einem regelmäßigen Aufbau, wie etwa an der Leberkapsel, leicht möglich ist. Dieser zunächst rein histologisch erhobene Befund findet eine weitgehende Bestätigung in den Anschauungen von *Schade* über die Entzündung, die nach einem freundlichen Hinweis von Herrn Prof. *Rössle* in den Kreis der Betrachtungen miteinbezogen wurden. Eine auch gestaltlich erkennbare, durch Entquellung bedingte Verschmälerung und damit zwangsläufig verbundene Verdichtung der

kollagenen Faserbündel muß nach *Schade* bei beginnenden Entzündungen geradezu gefordert werden.

Im Rahmen der vielfältigen Veränderungen physikalisch-chemisch feststellbarer Gleichgewichte des gesunden Gewebes bei Entzündung tritt eine Vermehrung der Wasserstoffionen auf. *Schade* findet nun ein gesetzmäßiges Verhalten des kollagenen Bindegewebes in seinen neben den Zellen wesentlichen Bestandteilen, den kollagenen Fasern und der mucoiden Grundsubstanz gegenüber Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration. Die mucoide Grundsubstanz quillt unter Wasseraufnahme und Volumenzunahme bei jeder Wasserstoffionenverminderung unter den physiologischen Wert von 7,3, sie entquillt mit jeder Vermehrung der Wasserstoffionen bis zur Gerinnung bei stark sauren Werten. Die kollagenen Fasern zeigen ein nahezu entgegengesetztes Verhalten, Quellung bei Vermehrung der Wasserstoffionen, Entquellung bei Verminderung, mit dem wesentlichen Unterschied, daß diese Verschiebung nicht gleichmäßig verläuft, sondern einen deutlichen Tiefpunkt durchschreitet, der bei einer leichten Vermehrung der Wasserstoffionen gegenüber dem physiologischen Gleichgewicht liegt. Bei Umrechnung in die von *Schade* angegebene Einteilung in Säuerungsstufen liegt dieser Wert zwischen den Stufen 5 und 10, also in den untersten Werten, die bei beginnenden Entzündungen auftreten.

Auf eine weitere Beobachtung von *Schade* ist zu verweisen. Nicht nur die Wasserstoffionen, sondern auch mechanischer Druck und Salzkonzentration beeinflussen den Quellungszustand. Den niedrigsten Wassergehalt weisen die kollagenen Fasern in neutralen, sehr schwachen Salzlösungen und destilliertem Wasser auf. Sehngewebe nimmt darin die Beschaffenheit einer trüb-kreidigen geronnenen lederartigen Masse an. Damit ist auf die Möglichkeit nicht umkehrbarer Gerinnungsvorgänge hingewiesen. Andererseits ist die Säurequellung der kollagenen Fasern stark abhängig von der gleichzeitigen, bei der Entzündung oft vermehrten Salzkonzentration in der Weise, daß stärkere Salzkonzentrationen die Quellung stark dämpfen. Sie wirken also im Sinne einer Volumenabnahme.

Der starke Einfluß auch des mechanischen Gewebedrucks wird von *Schade* hervorgehoben. So ist es naheliegend, daß auch von außen einwirkender mechanischer Druck gleichartige Veränderungen hervorruft, womit sich eine leichte Handhabe zur Prüfung von Entquellungszuständen ergibt.

Entquellungsvorgänge können also auf vielfältigen Veränderungen beruhen, wie sie besonders bei Entzündung eintreten, die *Schade* als Dyskolloidität zusammenfaßt. Ohne auf einzelne sicher faßbare Verschiebungen hinweisen zu können, darf auch bei den von *Ricker* untersuchten und mindest zum Teil degenerativen Vorgängen etwa an Bindegewebstumoren eine solche Dyskolloidität angenommen werden. *Koller* und *Leuthardt* betonen die alkalische Reaktion von Nekrose gegenüber der Säuerung bei Autolyse, wobei sie offenlassen, ob nicht im Beginn der Nekrose eine Säuerung stattfindet.

Eine Entquellung ist zwangsläufig nach den physikalischen Vorstellungen über diesen Vorgang mit einer Verdichtung des Stoffes, Quellung mit einer Verminderung der Dichte verbunden. Darauf ist im Zusammenhang mit den physikochemischen Grundlagen der histologischen Färbetechnik hinzuweisen. Ist es doch neben der scheinbaren Verquellung vor allem eine Veränderung der Färbungseigenschaften des kollagenen Bindegewebes, welche zur Aufstellung des Begriffes der

fibrinoiden Degeneration geführt hat, der Umschlag in eine fibrinartige Färbbarkeit.

Als die für die histologische Färbetechnik wesentlichsten physikochemischen Eigenschaften sind Dichte, Haft- und Lösungsvermögen und elektrochemisches Verhalten der Gewebe einerseits und Diffusions- und Haftfähigkeit und elektrochemisches Verhalten der Farben andererseits zu betrachten (s. *Lichtwitz-Liesegang-Spiro*).

Die Bindegewebsfärbungen im besonderen beruhen vor allem auf Unterschieden der Dichte der Gewebe und der Diffusionsfähigkeit der Farbstoffe und ihrem beiderseitigen Haftvermögen. Etwa bei der Azanfärbung werden zunächst durch das leichter diffundierende Azocarmin die dichtesten und haftfähigsten Gewebe am stärksten durchtränkt, wozu eine gewisse Zeit benötigt wird. Durch Differenzieren mit Anilinalkohol und Phosphorwolframsäure werden die locker gebauten Gewebsteile ausgewaschen — ein Vorgang, der sich in gleicher Weise bei der *Weigertschen* Fibrinfärbung abspielt. Das danach einwirkende Anilinblau diffundiert schwerer, haftet aber besser, so daß es bei genügend langer Einwirkungsdauer das Azocarmin völlig verdrängen kann. Die Färbungen beruhen also nur auf einem gradweisen Unterschied von physikochemischen Eigenschaften der Gewebe. Mit Änderung derselben werden also auch die Färbungseigenschaften betroffen. So ergibt sich, daß bei Entzündungen, bei degenerativen Veränderungen und Einwirkung von äußerem mechanischem Druck durch Entquellung, vielleicht auch Gerinnung zunehmend verdichtetes kollagenes Bindegewebe sich zunächst dunkler mit Anilinblau anfärbt. Es folgt eine Stufe, wo Anilinblau in den gegebenen Zeiten nicht mehr eindringen kann, Azocarmin andererseits noch weitgehend ausgewaschen wird; es wird ein rosa Farbton auftreten, der mit zunehmender Verdichtung in dunkelrot übergeht.

Es wird verständlich, daß bei der *Masson*-Färbung mit dem kurzen Einwirken von Anilinblau und dem weniger fest haftenden Säurefuchsin-Ponceau de Xylidine-Gemisch eine Zwischenstufe nahezu farblos bleiben wird (Abb. 2). Noch deutlicher wird dies, wenn man bei Azanfärbung die Vorbehandlung mit Azocarmin und Anilinalkohol fortläßt und nur Phosphorwolframsäure und Anilinblau-Orange einwirken. Orange gehört zu den leichter diffundierenden Farbstoffen, haftet jedoch wesentlich schlechter als etwa Azocarmin. Dementsprechend wird das verdichtete kollagene Bindegewebe völlig farblos erscheinen — das Orange wird durch das kurze Spülen in Wasser und der Alkoholreihe völlig ausgewaschen, ebenso aus den dünneren Fasern von netzigem Fibrin, während breitere Stränge desselben kräftig orange erscheinen.

Um diese Auffassung von dem Färbungswechsel des kollagenen Bindegewebes zu stützen, kann zunächst darauf verwiesen werden, daß auch bei sorgfältigster Technik gelegentlich sicher unverändertes Bindegewebe bei Azanfärbung rot erscheint, wie es etwa Schnitte durch den Sinus sigmoideus an den besonders verdichteten Stellen der *Dura mater* zeigten. Hier handelt es sich um ein außerordentlich dichtes Faserflechtwerk. Den gleichen Befund erhält man leicht an Schnitten durch völlig gesundes Sehnengewebe.

Es wurde ohne systematische Reihenuntersuchung auf das Färbeverhalten von Sehnen nach 24stündigem Aufenthalt in Säuren und in destilliertem Wasser geachtet. Gegenüber dem von dem gleichen kindlichen Sehnengewebe stammenden sofort fixierten Stück zeigte das in destilliertem Wasser gelegene auch auf dünnen Schnitten eine deutliche fleckige Färbung mit Azocarmin, weniger klar das mit Säure behandelte Stück.

Leicht und deutlich ist der Einfluß wechselnder Dichte des kollagenen Bindegewebes auf seine Färbungseigenschaft zu beweisen durch eine einfache Quetschung,

etwa durch eine stumpfe Schere, ein Befund, auf den *Wu*¹ hinweist. Um eine irgendwie denkbare vitale Reaktion auszuschließen, wurde die Quetschung noch an Hautstücken vorgenommen, die unfixiert 24 Stunden im Kühlschrank gelegen hatten, wobei sich der gleiche Befund ergab². Unverändert durch Quetschung blieb formolfixierte Haut.

Aus der Tatsache, daß durch mechanischen Druck verdichtetes, entquollenes Bindegewebe sich in gleicher Weise färberisch darstellt wie das ebenfalls sehr dichte Fibrin, daß nach den Anschauungen von *Schade* gerade im Beginn von Entzündungen eine Entquellung des kollagenen Bindegewebes zu fordern ist, wird gefolgert, daß die ganz im Beginn von Entzündungen etwa seröser Häute festgestellte Zusammensinterung und fibrinartige Färbbarkeit ausschließlich auf einer Veränderung des kollagenen Bindegewebes im Sinne einer möglicherweise bis zur Gerinnung fortschreitenden Entquellung beruhen kann.

Die Gleichartigkeit des Färbeverhaltens von Fibrin und Bindegewebe ist hier im wesentlichen nur in der gleichen Dichte begründet, die sich in gleicher Weise bei der Hornsubstanz und den Markscheiden der Nervenfasern findet, zum Teil auch bei den Harnzyklindern aus *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpern. Da bei den Bindegewebsveränderungen Gerinnungsvorgänge nicht unwahrscheinlich sind, könnte darin ein weiteres gemeinsames Merkmal mit dem Fibrin gegeben sein.

Mit dieser an sich geringen Gemeinsamkeit von zusammengesinterten kollagenen Faserbündeln und Fibrin sind jedoch die Beziehungen zwischen beiden nicht erschöpft. *Neumann* hatte bereits die Frage aufgeworfen, ob die fibrinartigen breiten Bänder nicht durch eine innige Durchtränkung der Faserbündel mit Exsudatfibrin — zunächst in löslicher Vorstufe — zustande kommen könnten. Seine Vorstellung entsprach etwa dem von *Weigert* aufgestellten Begriff der Koagulationsnekrose, nach dem geschädigtes Gewebe von fibrinogenreicher Lymphe durchtränkt wird. Zur Anerkennung forderte *Neumann* eine Methode, die durch innige Durchtränkung überdeckten Fasern des ursprünglichen Bindegewebes darzustellen, die *Klinge* in der Versilberungstechnik nachwies, jedoch auf eine mit fibrinartiger Umwandlung und Verquellung verbundene vermehrte Durchlässigkeit der mesenchymalen Grundsubstanz bezog.

Rein gedanklich bietet die Vorstellung von *Klinge* insofern Schwierigkeiten, als an der Grundsubstanz gleichzeitig zwei Veränderungen eintreten sollen, die an sich einander entgegengesetzt sind, eine Volumenzunahme und eine Verdichtung. Denn der fibrinartigen Färbbarkeit kann nur eine Verdichtung zugrunde liegen, wie dies oben ausgeführt wurde. Sie wäre aber besonders nötig bei der mucoiden Grundsubstanz, die gewiß eher und leichter anerkannt worden wäre, wenn sie nicht so

¹ Dieses Archiv, dieses Heft.

² Nach Abschluß der Arbeit kamen die Untersuchungen von *Blum* über die Unterscheidbarkeit vitaler und postmortalen Gewebsveränderungen (dieses Archiv, 299, 754) zur Kenntnis, die zu einem gleichen Ergebnis kommen.

außerordentlich zart und auf Grund der geringen Dichte so schwer färbereich darstellbar wäre.

Im Anschluß an *Neumann* soll daher als zweite Entstehungsmöglichkeit der dem Begriff der fibrinoiden Degeneration zugrunde liegenden Veränderungen eine innige Durchtränkung der Bindegewebsfasern mit einer löslichen Vorstufe des Fibrins nach Art des Fibrinogens angenommen werden. In den vorliegenden Beobachtungen erscheint eine ausreichende Sicherung für diese Vorstellung gegeben.

Es war darauf hingewiesen worden, daß sich im weiteren Verlauf von Entzündungen an die Zusammensinterung des Bindegewebes mit Regelmäßigkeit eine Exsudation von fädig-netzigem Fibrin anschließt. *Neumann* führt diese Beobachtung an, vor allem weist *Klinge* darauf hin, sowohl bei der allgemeinen Besprechung des fibrinoiden rheumatischen Gewebsschadens als auch bei jeder einzelnen Beschreibung der Veränderungen von Pleura, Peritoneum, Synovia, von Schleimbeuteln und Subcutis. Dem kann nur zugestimmt werden. Es ergab sich weiter, daß das Fibrin sich nicht nur in die natürlichen Gewebslücken niederschlägt, wie dies von früheren Untersuchern so oft betont wird. Durch gleichzeitiges entzündliches Ödem bis in ihre Einzelfasern aufgesplitterte kollagene Faserbündel können auf das dichteste von parallel angeordneten zartfädigem Fibrin durchsetzt werden. Durch einen ausrichtenden Gewebsdruck besonders an flächenhaften serösen Häuten können diese Fibrinfasern neben der Wirkung der Fibrinsynhärese weitgehend miteinander verschmelzen und so die an sich schon leicht überdeckbaren zart gefärbten kollagenen Einzelfasern, deren Dicke an der Grenze der optischen Auflösbarkeit liegt, völlig unsichtbar machen. Nur die durch ihre rauhreifartigen Silberkrystallniederschläge stark vergrößernde Silbertechnik kann sie wieder darstellen. Die gleichartige Fibrindurchtränkung von Gitterfasern des Fettgewebes, die bei dem frischen Ulcus duodeni beschrieben wurde, zeigt, daß gegenüber dem kollagenen Bindegewebe hierin kein Unterschied besteht.

Doch nicht nur ein ausrichtender Gewebsdruck kann strukturlose Fibrinbänder erzeugen. Fibrin kann an sich in strukturloser Form auch innerhalb der Gefäßlichtungen auftreten und sich möglicherweise über die Gefäßwand hinaus bis in die benachbarten kollagenen Faserbündel hinein erstrecken (Abb. 3). Die von *Schimmelbusch* und *Zenker* beschriebenen Fibrinsterne zeigen alle Übergänge zu strukturlosen Kugeln. Dazu kann die Meinung von *Doljanski* und *Roulet* angeführt werden, die unter Hinweis auf die experimentellen Arbeiten von *Hekma* und *Barrat* feststellen, daß es keinem Zweifel unterliegt, daß die Fibringle in verschiedenartigster Form (als strukturlose Gallerte, fädige Netze und feste Membranen) ausflocken können, und daß es sich dabei nur um verschiedene ineinander übergehende Zustände ein und derselben Substanz handelt.

Eine besondere Betrachtung erfordern die von *Ricker* als rein degenerativ beschriebenen Veränderungen besonders an bindegewebsreichen Tumoren, an Schleimbeuteln und am Knorpel, wobei die fibrinartige Umwandlung des Bindegewebes einer Verflüssigung vorhergeht. Aus den Anschauungen von *Koller* und *Leuthardt* ergibt sich, daß ähnlich der Entzündung auch bei degenerativen, zur Nekrose führenden Vorgängen Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration, anfangs möglicherweise als Säuerung, danach als Alkalose eintreten, so daß damit die Möglichkeit einer fibrinähnlichen Zusammensinterung des Bindegewebes gegeben ist. In gleichem Sinne spricht die Angabe *Rickers*, daß dabei eine Volumenzunahme der veränderten Bindegewebsfasern ausbleiben kann. Es muß sogar eine wirkliche Zusammensinterung angenommen werden, die nur mangels geeigneter Maßstäbe nicht so gut wie an der Leberkapsel erkennbar ist. Zweifellos spielt aber auch bei diesen von *Ricker* beschriebenen Veränderungen eine Exsudation von Fibrin eine wesentliche Rolle. Fast genügt der Hinweis auf das klinische Bild der akuten Bursitis, die alle Kennzeichen der frischen Entzündung aufweist. Aus dem unter 8 geschilderten Befund ergibt sich eindeutig, daß mitten in untergehendem Geschwulstgewebe eines Fibrosarkoms durch Fibrinpfropfe verschlossene Gefäße vorhanden sein können und daß in ihre unmittelbare Umgebung eben noch als netzig erkennbares Fibrin ausgeschieden wird. Auch *Ricker* muß auf einen ähnlichen „Ausnahmebefund“ hinweisen.

Gefäßnähe ist bei den Knorpelveränderungen nicht nachweisbar. Ganz allgemein kann zur Ernährung gefäßarmer Gewebe wie Knorpel oder faserreicher Bindegewebsgeschwülste gesagt werden, daß zunächst keinerlei Grund vorliegt, bei ihnen einen wesentlich anderen Stoffwechsel als bei den übrigen Geweben anzunehmen, daß ihnen also auf dem Wege der Saftspalten des Mesenchyms (*Hueck*) alle für die Körperzellen nötigen Blutbestandteile zur Verfügung stehen. Wird die Versorgung damit fortschreitend vermindert, was weitgehend die Ursache der degenerativen Vorgänge gerade an faserreichen Bindegewebsgeschwülsten der Fall sein wird, wird eben noch die Möglichkeit einer Exsudation von Fibrin in löslicher Vorstufe gegeben sein.

Durch die besonderen Versorgungsvorgänge des Knorpels mag es bedingt sein, daß hier das Fibrin nur in völlig strukturloser Gestalt auftritt, wie dies von *Erdheim* als Durchtränkung mit Fibrinoid, von *Böhmig* als rote Säume bei der Entstehung von Fasermarkräumen im Rippenknorpel beschrieben wird.

Im Zusammenhang sind die Ergebnisse der Versilberung zu betrachten. Ursprünglich als fast „spezifisch“ angesehen, hat man immer mehr in der Versilberbarkeit eins der besten Kennzeichen der Bindegewebsfaser an sich kennen gelernt, und es hat sich die Frage nach dem Verschwinden der Versilberbarkeit in den kollagenen Faserbündeln in den Vordergrund geschoben, wie *Doljanski* und *Roulet* mit Recht betonen. Auf Grund der

vorliegenden Tatsachen kann man die Ursache dafür in der dichten Zusammenlagerung der Einzelfasern im kollagenen Faserbündel, wahrscheinlicher in einem Überzug mit einem sehr leicht löslichen, vielleicht klebenden Stoff vermuten.

Jedes kollagene Fasergewebe entsteht im Fetus über versilberbare Fibrillen (*Alfejew*). Aus reifem kollagenem Fasergewebe lassen sich mit leichten chemischen Eingriffen Stoffe auslösen, die in ein versilberbares Fibrillennetzwerk ausgefällt werden können (*Nageotte, Huzella*). Schlagartig läßt sich, wie eine Nachprüfung bestätigte, kollagenes Bindegewebe der Bauchhaut der Ratte in einer *Ranvierschen* Quaddel in feinste Silberfibrillen aufsplintern, ein Grundversuch für die ganze Frage nach dem Wesen der Bindegewebsfasern, der von *Nageotte* angegeben wurde. Als Ergänzung zu dem Befund versilberbarer Fibrillen in Lungensepten bei Lungenödem wurden mit Pferdeserum hergestellte Quaddeln nach sofortiger Ausschneidung versilbert und ergaben ein der Abb. 6 weitgehend entsprechendes Bild. Es bestätigt sich dabei die Angabe von *Nageotte* über die Art der scheinbaren Verzweigungen von Silberfibrillen. Diese treten nur soweit ein, als die Silberfibrillen noch aus mehr als einer Einzelfaser (von etwa $0,1\mu$ Dicke) bestehen.

Die Versilberbarkeit kann damit nichts darüber aussagen, ob eine Faser im Entstehen oder Vergehen begriffen ist, und es müssen andere Kennzeichen dafür gesucht werden. Diese ergeben sich aus den begleitenden Gewebsbestandteilen. Ist es auch nach den Untersuchungen der letzten Jahre, besonders auch von *Doljanski* und *Roulet* gewiß, daß Bindegewebsfasern überwiegend außerhalb des unmittelbar an den Kern angrenzenden Zelleibes entstehen, betonen doch gerade *Doljanski* und *Roulet* die starke Abhängigkeit der Faserbildung von der Zelle als von einem Kraftfeld. Andererseits üben künstlich durch Ausfällung von gelöstem Kollagen erzeugte Fasernetze eine Anziehung auf Gewebekulturen aus und veranlassen deren Zellen zur Einwanderung (*Huzella*). Es ergeben sich somit enge Beziehungen zwischen *neugebildeten* Fasern und *jugendlichen* Gewebszellen, insbesondere zu Fibroblasten, welche etwa bei dem geschilderten Befund einer in Organisation befindlichen Fibrinmasse bei Hygrom und chronischer Pneumonie sehr deutlich in Erscheinung traten (5). Die aus reifem kollagenem Gewebe offenbar als Ausdruck einer Schädigung entstandenen Silberfasern werden eine andere zellige Umgebung aufweisen. Liegt als Ursache ein reines akutes Stauungsödem vor, werden sich nur sehr wenige, dem Ausreifungszustand des Bindegewebes entsprechend dichtkernige Fibrocyten finden. Bei entzündlichem Ödem werden neben möglichen polymorphkernigen Leukocyten und Erythrocyten aufgequollene ortsständige Fibriocyten mit wabigem Protoplasma und zwar gequollenen, aber meist doch deutlich geschädigten, unregelmäßig gestalteten Kernen vorliegen. Im gleichen Sinne wird scharf gezeichnetes und kräftig gefärbtes feinfädiges

Fibrin sprechen. In Organisation befindliches Fibrin ist klumpig und färbt sich leicht in Mischtönen.

Als Beziehung der Silberfibrillen zu der fibrinoiden Degeneration ergibt sich somit, daß sie *neben* vielfältigen anderen Entstehungsmöglichkeiten auch hier auftreten können. Trotzdem stellt der von *Klinge* beschriebene Nachweis eine der wesentlichen Grundlagen dar, auf denen ein Verstehender als fibrinoide Degeneration bezeichneten Veränderungen aufbauen kann. Ermöglicht doch allein die Versilberung den Nachweis der bei inniger Fibrindurchtränkung sonst völlig überdeckten Bindegewebsfasern.

Die rein auf Entquellung beruhende Zusammensinterung kollagener Faserbündel, wie sie durch einfache Quetschung leicht darstellbar ist, wird bei der Methode von *de Oliveira* in einem rein dunkelbraunroten Farbton dargestellt. Schwer auflösbare Mischbilder müssen entstehen, wenn etwa kollagene Faserbündel von anfangs spärlichen Fibrinmengen in strukturloser Form innig durchtränkt werden. Die wenig auseinandergedrängten Fasern müssen durch die Dicke des mantelartigen SilberkrySTALLNIEDERSCHLAGES zu einer strukturlosen schwärzlichen Masse verschmelzen, aus der erst bei weiterer Fibrindurchtränkung pinselartig ausstrahlende Einzelfasern sichtbar werden können. Unter diesem Gesichtspunkt könnte ein Teil der unter 3. geschilderten Befunde erklärlich erscheinen. Andererseits kann durch eine vermutliche Auflösung eines die Versilberung hindernden Stoffes die *Oberfläche* zusammengesinterter plumper Faserbündel versilberbar werden, worauf die Befunde im Beginn von Entzündungen und besonders der degenerativen Veränderungen an Bindegewebstumoren hinweisen, die ja einer Auflösung des gesamten Bindegewebes vorhergehen. Sind damit also keineswegs alle Unklarheiten behoben, so lassen sie sich doch zwischen zwei scharf umrissene Veränderungen eingliedern, die Zusammensinterung kollagener Faserbündel durch reine Entquellung und die Durchtränkung mit fädigem Fibrin.

Weiter gestattet die Versilberung die Feststellung, ob Fasern der Auflösung verfallen, denn es liegt kein Anlaß vor, darüber hinaus einen nicht versilberbaren Zustand der Fasern anzunehmen. Hier liegt die von *Rössle* als Desmolyse gekennzeichnete parenterale entzündliche Verdauung vor. Makroskopisch äußert sich die Faserauflösung in der Zerreißlichkeit der Gewebe, worauf *Neumann* bei Tendovaginitis mit Sehnenruptur und beim Platzen von Aortenaneurysmen, *Ricker* beim Platzen von Lungenkavernen und Ovarialcysten im Bereich fibrinoider Degeneration der Pleura bzw. der Cystenwand hinweist. Dieser endgültigen Auflösung stehen mit allen Zwischenstufen Veränderungen gegenüber, die etwa bei der *Ranvierschen* Quaddel nach den Befunden von *Nageotte* nur als vorübergehende Schädigungen anzusehen sind.

So läßt sich auch nach den Ergebnissen der Versilberung die scharfe Trennung von fibrinoid degeneriertem Bindegewebe und fädig netziger

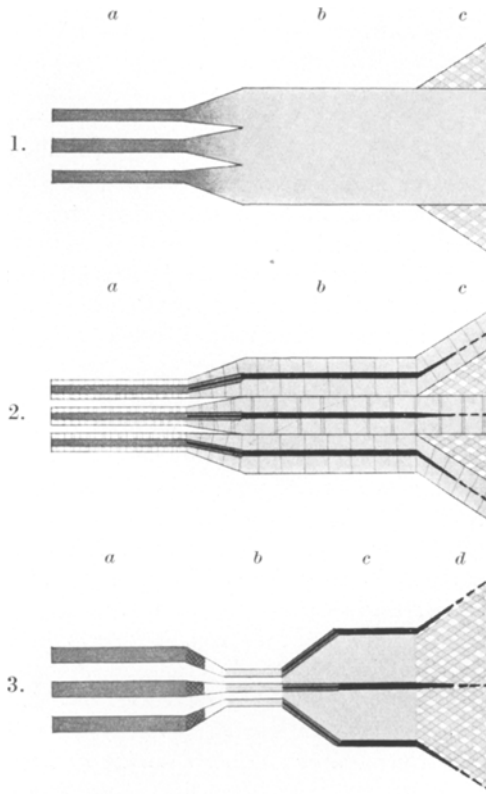


Abb. 7. Schematische Darstellung der Auffassungen von *Neumann* (1), *Klinge* (2) und der eigenen (3) über die Entstehung der fibrinoiden Degeneration. Kollagenes Faserbündel, bestehend aus 3 Einzelfasern. Verhalten bei Azanfärbung und Versilberung. Blau ist durch Dunkelgrau, Rot durch Hellgrau dargestellt. Schwarz bedeutet Versilberbarkeit.

1. Die drei blauen Einzelfasern (a) verquellen und verschmelzen zu einem fibrinartigen roten Band (b), um das herum sich netziges Fibrin niederschlagen kann (c).
2. Die drei blauen Einzelfasern sind jede von einer Hülle von Grundsubstanz umgeben (a). Die Grundsubstanz verquillt fibrinartig, sie färbt sich rot und wird breiter, dabei durchlässig für die Silberlösung: Die Einzelfaser wird versilberbar (b). Mit Regelmäßigkeit tritt eine Exsudation von netzigem Fibrin hinzu, die Silberfasern werden teils aufgelöst, teils bleiben sie erhalten (c).
3. Die Einzelfasern sind dicht zu einem kollagenen Faserbündel zusammengelagert, umgeben von einer nicht dargestellten, sehr zarten mucoiden Grundsubstanz, möglicherweise durch eine Kittsubstanz zusammengehalten (a). Unter Verschmälerung der Faserbündel tritt eine Entquellung, möglicherweise Gerinnung auch der Grundsubstanz ein. Dabei Verdichtung: Faserbündel zunächst stärker anilinblau, dann nahezu farblos oder rosa, dann dicht rot. Versilberbar höchstens die Oberfläche des Bündels (b). Innige Durchtränkung mit homogen erscheinendem Fibrin zunächst in löslicher Vorstufe. Auseinanderdrängung der Fibrillen, die versilberbar werden und bei Azanfärbung blau erscheinen (c). Durch hinzutretendes entzündliches Ödem stärkere Verbreiterung, netzig-fädige Gestalt des Fibrins. Auflösung oder Erhaltenbleiben der Silberfibrillen (d). Die Entwicklung kann auf jeder Stufe stillstehend und die Zwischenstufen b und c oder beide überspringend angenommen werden.

Fibrinexsudation in die natürlichen Lücken des unveränderten Bindegewebes nicht mehr aufrecht erhalten, die als künstliche Schranke zwischen beide ineinander übergehende Vorgänge gesetzt wurde. Jedes von Exsudatfibrin durchsetzte Bindegewebe ist geschädigt, von *Schade* mit dem Begriff der Dyskolloidität gekennzeichnet, in geringem Maße im Sinne einer offenbar teilweise umkehrbaren Versilberbarkeit, stark unter dem Zeichen der Auflösung. Die Beschreibung des Befundes 4 gab Anlaß, auf die weitgehend in dieser Auflösung begründete Entstehung von „Gewebslücken“ hinzuweisen.

Folgendes ist zunächst *zusammenfassend* festzustellen:

Die dem Begriff der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes von *Neumann* zugrunde liegenden Befunde können weitgehend bestätigt werden.

Faserbündel des Bindegewebes besonders seröser Häute können eine fibrinartige Beschaffenheit annehmen. *Im engeren Sinne* beruht sie auf einer *Zusammensinterung der Faserbündel* durch Entquellung, möglicherweise auch Gerinnung im Gefolge von Verschiebungen der von *Schade* beschriebenen physiko-chemischen Gleichgewichte der Gewebe, besonders bei Entzündung und degenerativen Vorgängen. Die *Gemeinsamkeit mit dem Fibrin* ist vor allem *in der gleichen Dichte* gegeben, welche das hornartige stark lichtbrechende Aussehen beider und die gemeinsamen Färbungseigenschaften bedingt. Die von *Neumann* beschriebene Aufquellung der Faserbündel wird hierbei durch eine innige Verschmelzung an sich zusammengesinterter Faserbündel vorgetäuscht.

Andererseits kann eine *wirkliche Verbreiterung* unter Ausbildung struktureloser fibrinartiger Bänder *durch eine innige Durchtränkung der Faserbündel mit Fibrin* zunächst in löslicher Vorstufe im Sinne der *Weigertschen Koagulationsnekrose* eintreten. Zwischen beiden an sich völlig verschiedenartigen Veränderungen, der Zusammensinterung und der innigen Fibrindurchtränkung, bestehen durch ihr oft gemeinsames Auftreten fließende Übergänge, die es berechtigt erscheinen lassen, beide weiterhin unter der Bezeichnung der fibrinoiden Degeneration zusammenzufassen. Eine Trennung ermöglicht weitgehend die von *Klinge* beschriebene Versilberbarkeit der durch das Fibrin auseinandergedrängten Einzelfibrillen der kollagenen Faserbündel.

Ausdruck der bei beiden Veränderungen vorliegenden Degeneration ist die Zusammensinterung der Faserbündel und die Versilberbarkeit und meist eintretende Auflösung der Einzelfasern.

II.

Es bleibt die *Frage nach dem Ursprung* der mit der fibrinoiden Degeneration einhergehenden *Schädigung* des Bindegewebes und nach der Bedeutung der engen Verknüpfung von Bindegewebe und Fibrin, räumlich als innige Durchtränkung, zeitlich in der erneuten Faserbildung in

dem an die Stelle aufgelöster Fasern getretenen Fibrin, schließlich in der in manchem wirklich fibrinartigen Umwandlung des Bindegewebes bei der Zusammensinterung.

Mit dem Hinweis, daß die Fibrinexsudation durch eine Schädigung der Capillarwandungen bedingt ist, erscheint der Vorgang kaum erklärt oder erschöpfend beschrieben. Der äußere Vorgang ist sicher eine Wandveränderung. Es bleibt darüber hinaus die Tatsache bestehen, daß das Blutplasma eine solche Zusammensetzung zeigt, daß gerade bei einer Gefäßwandschädigung ein gerinnungsfähiger Stoff austreten und eine ganz offenbar sinnvolle Funktion ausüben kann.

Es darf die Frage der *Funktion* von Bindegewebe und Fibrin über die rein gestaltliche Beschreibung hinaus gestellt werden.

Auch demjenigen, der in einem Organismus nur eine an sich sinnlose Anhäufung von Stoffen erblickt, die über ziel- und beziehungslose Mutationen im Kampf ums Dasein zu einem lebensfähigen Wesen zusammengewürfelt sind, müssen Gewebe und Organe zweckmäßig aufgebaut erscheinen. Diese Zweckmäßigkeit haben sie durch das Bestehen des Gesamtorganismus im Kampf um das Dasein bewiesen. Wer in dem Bestreben einer möglichst umfassenden Betrachtung in einem Lebewesen ein Ganzes wirksam sieht, wird die Beziehung der Gewebe und Organe zum Ganzen in zielstrebigem Funktionen zu erkennen suchen.

Das *Bindegewebe bindet* nicht nur und ermöglicht eine gleitende Verschieblichkeit der größeren und kleineren Gewebeeinheiten des Körpers, es *trennt* auch — als Septum — nicht nur alle verschiedenartigen Gewebe des Körpers, sondern auch gestaltlich gleichartige, doch zeitweise getrennt arbeitende Zellen und deren Verbände, wie etwa die einzelnen glatten Muskelzellen, die Läppchen der Speicheldrüsen und der Lunge.

Diese Trennfunktion ist zunächst *rein gestaltlich* durch die Lage der scheidewandartig angeordneten innig verflochtenen Bindegewebsfaserbündel gegeben, wie sie eindrucksvoll auch in den bindegewebigen Anteilen der äußeren Körperhaut in Erscheinung tritt. Es darf angemerkt werden, daß die Abgrenzung des Körperinneren von der Außenwelt durch die verhornende Epidermis vervollständigt wird.

Rein gestaltlich läßt sich weiter ableiten, daß besonders die kollagenen Faserbündel aus einer sehr großen Zahl feinsten um $0,1\mu$ messender Einzelfasern zusammengesetzt sind. Wie die *Ranviersche* Quaddel lehrt, ist dieser Faserverband sehr locker angeordnet und weist damit eine sehr große innere Oberfläche auf, die das gestaltliche Kennzeichen vieler filternder Körper, wie etwa der Tierkohle, ist.

Wenn *Fibrin* im Körper zur *Abscheidung* kommt, tritt dies mit großer Regelmäßigkeit *in dem Grenzgebiet von krankem und gesundem Gewebe* ein. Als Beispiel sei auf die Fibrinausscheidung in und auf serösen Häuten verwiesen. Diese sind als verstärkte Wandungen von Lymph-

spalten aufzufassen und stehen als Scheidewand zwischen Lichtung und angrenzendem Gewebe, können also von beiden Seiten beansprucht werden. *Borst* erhielt das Bild der fibrinoiden Degeneration der Leberkapsel mit nachfolgender Exsudation von Fibrin durch Einführen von Chemikalien und Bakterien in die freie Bauchhöhle mit dem Erfolge einer Peritonitis, *Lubarsch* durch Nekrose des Lebergewebes nach Abschnürung von Leberlappen oder Unterbindung des Ductus choledochus. Ein typischer Abscheidungsort von Fibrin sind die bindegewebigen Septen des Halses bei Tonsillitis, Tonsillarabscessen und Mundbodenphlegmonen, wo die Bedeutung des ortsständigen Bindegewebes als Logen der einzelnen Muskel-, Gefäß- und Drüsengruppen besonders bei der chirurgischen Behandlung in Erscheinung tritt. Angeführt sei noch die Fibrinabscheidung als Vorstufe der pyogenen Membran der Hirnabscesse, am Grunde verschiedenartigster Geschwürsbildungen und an der Grenze von anämischen Infarkten der Milz. Wenn sich Fibrin in den Grenzgebieten anämischer Infarkte der Niere nur spärlich in den Gefäßlichtungen findet, mag die Ursache in der großen Dichte der nekrotischen Tubuli und der damit verbundenen verhältnismäßig geringen Fernwirkung gegeben sein, wie sich auch bei der Beschreibung des frischen Ulcus duodeni ergab, daß die dichte Schicht der glatten Muskulatur frei von Fibrin bleibt. Bei chronischen Entzündungen wie auch verkäsender Tuberkulose und Lues findet sich als Grenze das auf dem Boden von Fibrin entstandene Granulationsgewebe, doch ist etwa am Aufbau des frischen Miliartuberkels netziges Fibrin beteiligt.

Rein gestaltlich gleicht das Fibrin, der Faserstoff, weitgehend der Erscheinungsform des Bindegewebes als lockeres Netzwerk von Fasern, als immer dichter verfilzte und schließlich fast strukturlose Membran. Eine Gemeinsamkeit verbindet es auch mit dem verhornenden Plattenepithel, der nahezu undurchlässigen natürlichen Grenze des lebenden Gewebes gegen die Außenwelt, eine ähnliche Dichte, welche die gleichartige Färbbarkeit bedingt, die sich bei der Zusammensinterung des Bindegewebes wiederfindet.

Diesen sichtbaren gestaltlichen Eigentümlichkeiten, die auf eine Trennfunktion von Fibrin und Bindegewebe hinweisen, tritt in der *Schadeschen* Molekularpathologie eine Welt *unsichtbarer* und doch gewiß nicht weniger wichtiger Eigenschaften gegenüber, die *Schade* veranlassen, dem kollagenen Bindegewebe in dem von ihm aufgestellten Dreikammersystem von Capillarwand, Zellmembran und eben dem Bindegewebe die Funktion eines kolloidalen Filters zuzuschreiben.

Die Filterfunktion erstreckt sich auf die Adsorption von Stoffen, wobei gerade die wichtigsten Stoffe des physiologischen Stoffwechsels als haftschwache Körper wie Sauerstoff und Kohlensäure, lösliche Kohlehydrate und Harnstoff leicht hindurchtreten können. *Schade* erkennt in dem Bindegewebe in der gegeneinander abgestimmten Quellbarkeit

von mucoider Grundsubstanz und dem eigentlichen Fasergewebe einen spezifischen physikochemischen Säurefänger, wobei die Säuren als Kohlen-, Milch- und Harnsäure mit die wichtigsten Stoffwechselprodukte darstellen. Als extracelluläres Kolloidlager übt das Bindegewebe schließlich einen wesentlichen Einfluß auf den gesamten Wasserhaushalt aus.

Wie weitgehend alle diese Funktionen des Bindegewebes bei *Entzündung* beansprucht werden, ist von *Schade* an Hand der Verschiebungen der einzelnen physikochemischen Gleichgewichte, der Isoionie von Wasserstoff und Hydroxyl, von Natrium, Kalium und Calcium, der Isoosmie, der Isoionie und Isothermie ausgeführt.

Den gestaltlichen Ausdruck dafür finden wir in der Zusammensinterung der kollagenen Faserbündel, wobei dem Gedanken Raum gegeben werden darf, daß in der Umwandlung von Bündeln vieler feinsten als Filter durchlässiger Fasern in eine dichte hornartige Masse im Vergleich mit der verhornenden Epidermis eine verstärkte Trennwirkung denkbar ist. Im weiteren Verlauf werden unter dem Einfluß entzündlichen Ödems die Faserbündel aufgesplittet, die Einzelfasern dabei versilberbar und weiter unter dem Einfluß entzündlicher proteolytischer Gewebsfermente aufgelöst.

An Stelle des offenbar den verstärkten Anforderungen nicht mehr gewachsenen und geschädigten Bindegewebes tritt nun das Fibrin, auf dessen rein mechanisch abgrenzende Wirkung auch *Menkin* hinweist, während *Rice* die filternde Wirkung in den Vordergrund stellt. Gestaltlich weitgehend dem Bindegewebe gleichend übernimmt das Fibrin die Abgrenzung der Entzündungsherde. Mit dieser Auffassung wird auch verständlich, daß die fibrinoide Degeneration besonders als Zusammensinterung der kollagenen Faserbündel ganz ausgesprochen im Beginn von Entzündungen auftritt. Die dem Bindegewebe zugeschriebenen Funktionen müßten beim Fibrin gegenüber den bei der Entzündung verschobenen physikochemischen Gleichgewichten verstärkt ausgebildet sein. Bei vielen Eigenschaften erscheint eine solche erhöhte Leistungsfähigkeit des Fibrins nachweisbar. In der gleichartigen fädig-netzigen Gestalt liegt ein Hinweis auf die Filterfähigkeit des Fibrins, der durch die Angabe unterstützt wird, daß frisch gefälltes Fibrin sehr stark absorbierend wirkt (*Klinke*).

Im Vordergrund der entzündlichen Veränderungen steht nach *Schade* die Säuerung. *Knepper* weist mit Recht auf die besonders stark eosinrote Färbbarkeit des Fibrins hin. Für den sauren Farbstoff Eosin ist kennzeichnend, daß seine Färbekraft mit steigender elektropositiver Ladung des Eiweißkörpers zunimmt, daß sie damit von der Lage des isoelektrischen Punktes abhängig ist (*Pischinger, Seki*). Gegenüber dem schwächer rot färbbaren kollagenen Bindegewebe ist der isoelektrische Punkt des Fibrins danach mehr nach der alkalischen Seite verschoben. Dies bedeutet, daß unter gleichen Bedingungen Fibrin

mehr Wasserstoffionen binden kann als kollagenes Bindegewebe. Leider sind die an reinem Fibrin bzw. Fibrinogen durchgeführten Bestimmungen des isoelektrischen Punktes offenbar mit großen Fehlerquellen behaftet und schwanken in weitesten Grenzen. Eine Erklärung ist vielleicht in dem Vorkommen verschiedenartiger Fibrine bzw. Fibrinogene gegeben, worauf *Kylin* und *Paulsen* hinweisen, die neben einer sauren zwei basische Arten annehmen. Es ist die Tatsache anzuführen, daß Fibrinogen reichlich adsorptiv Kohlensäure bindet, so daß bei Gerinnung das Blut alkalischer wird, andererseits defibriniertes Blut erheblich weniger Kohlensäure binden kann (*Mellanby* und *Thomas*), weiter die Tatsache, daß das Gerinnungsoptimum des Fibrins bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 6,4—6,8 liegt (*Tsunoo*), also gerade in den niederen Säuerungsstufen der beginnenden Entzündung, während stärkere alkalische Reaktion die Fibringerinnung aufhebt.

Besonders aufschlußreich für die Beziehungen von Fibrin und Säure erscheinen die Verhältnisse bei dem *Ulcus ventriculi und duodeni*, auf die genauer eingegangen werden soll.

Bei aller Ungewißheit über die eigentliche Entstehungsursache kann die Mitwirkung des verdauenden Magensaftes mit seinem Gehalt an Pepsin und Salzsäure als gesichert angesehen werden. In dem ausschließlichen Vorkommen der Ulcera im Bereich des sauren Magensaftes, dem so gehäuft Auftreten des Ulcus jejuni bei der *Eiselsberg*schen Operation und in Abhängigkeit von *Meckel*schen Divertikeln mit funktionstüchtiger Magenschleimhaut und in der wenigstens bei *Ulcus duodeni* häufigen Hyperacidität sind ausreichende Hinweise gegeben (*Büchner*).

Andererseits ist mit *Konjetzny* zu betonen, daß die fibrinoide Nekrose des Geschwürsgrundes nicht als eine unmittelbare und ausschließliche Ätzwirkung der Magensäure zu betrachten ist, tritt sie doch im Verlaufe nahezu jeder Geschwürsbildung im Gefolge entzündlicher Säuerung und anderer Veränderungen in Erscheinung. Auch können die Histaminversuche von *Büchner* nach den Ergebnissen von *Eppinger* in manchem anders gedeutet werden. Histamin bewirkt nicht nur eine vermehrte Salzsäure-Pepsinproduktion, sondern ruft offenbar durch Ausscheidung eine schwere Gastro-Duodenitis hervor, die über Gefäßstörungen bis zur Gewebnekrose fortschreitet. Hier kann nun die verdauende Wirkung des Magensaftes einsetzen und zum akuten Ulcus führen.

Welche Folgen ein freies Eindringen des sauren Magensaftes in die so eröffneten Gewebe, insbesondere die Submucosa, haben muß, wird durch Kennzeichnung des Säurewertes in Säuerungsstufen eindringlich vor Augen geführt, in dem sich der Wert von einer Million ergibt (*Schade*). Damit erscheint der Einfluß der Magensalzsäure auf die Ulcusentstehung auf einen einfachen Nenner gebracht, und es ist naheliegend, die bei dem akuten Ulcus über die Ausbildung des verhältnismäßig schmalen Saumes der fibrinoiden Nekrose hinausgehende so reichliche Abscheidung

von netzigem Fibrin in die Submucosa mit der Säurewirkung in Zusammenhang zu bringen.

Der Schwerpunkt der Ulcusfrage liegt jedoch nicht so sehr in der Entstehung des Ulcus als in dessen unvollständiger Heilung und den immer wiederkehrenden Rückschlägen.

Wenn nach *Askanazy* dieses Geheimnis in der fibrinoiden Nekrose verborgen liegt, so äußert es sich gestaltlich darin, daß das Fibrin an der Oberfläche immer wieder durch Leukocyten abgebaut wird und die Nekrose entsprechend in die Tiefe fortschreitet. Vielleicht kann darin der Ausdruck einer besonderen schwierigen Lage des Körpers erblickt werden: Gegen die außerordentlich hohen Säurewerte des Magensaftes muß ein Fibrinwall errichtet werden. Fibrin ist jedoch durch Pepsin leicht verdaulich, worauf *Askanazy* hinweist, in besonderem Maße noch durch Trypsin (*Oppenheimer*), das durch Rückfluß von Duodenalsaft wirksam werden könnte. Dieses angedaute Fibrin erscheint im Hämalaun-Eosinpräparat als bläulicher Saum, ist offenbar unwirksam gegen Säure und wird durch Leukocyten aufgelöst. Darin kann auch eine Rechtfertigung für den eingebürgerten Ausdruck der fibrinoiden Nekrose gesehen werden gegenüber der Bezeichnung der fibrinoiden Degeneration, bei der nur die Bindegewebsfasern geschädigt werden oder der Auflösung verfallen, während das Fibrin — ähnlich den paraplasmatischen Stoffen wie Bindegewebsfasern und Horn nicht als lebensfremd zu bezeichnen — erhalten bleibt und unmittelbar zur bindegewebigen Ausheilung überleitet.

In dem Mitwirken der Magensalzsäure könnte auch ein Grund gesehen werden, daß die Stellung des Magen- und Duodenalgeschwürs zu der Entzündung nicht völlig geklärt ist. Neben der möglicherweise im Anfang degenerativ-nekrotischer Veränderungen eintretenden Säuerung durch Autolyse (*Koller* und *Leuthardt*) entsteht sonst wohl nahezu jede über das physiologische Gleichgewicht hinausgehende Säuerung des Gewebes als Ausdruck einer Entzündung in dem Sinne, daß die Säuerung durch den verstärkten Entzündungsstoffwechsel bedingt ist, während beim Ulcus die Säuerung Ursache einer Gewebsschädigung und über diese Ursache einer Entzündung wird.

Eine besondere Stellung nimmt die fibrinoide Degeneration und die Fibrinexsudation bei den von *Klinge* umfassend bearbeiteten *rheumatischen Erkrankungen* ein. Das wesentliche Kennzeichen der rheumatischen fibrinoiden Degeneration mit nachfolgender Fibrinexsudation sieht *Klinge* in dem Mitwirken eines immunbiologischen Faktors bei der Entstehung. Rein gestaltlich ist sie durch die besonders starke Ausbildung und das überwiegende Erhaltenbleiben der Silberfibrillen in gewissem Maße abgrenzbar (*Klinge, Schlosnig*).

Dies gibt Anlaß, auf weitere Eigenschaften des Fibrins hinzuweisen, die es dem Bindegewebe überlegen erscheinen lassen, die Menge und die Schnelligkeit, in der es dem Körper zur Verfügung steht; können doch die großen Knoten des Rheumatismus nodosus im Verlauf von wenigen Stunden entstehen. In der Tatsache, daß gerade bei den rheumatischen

Gewebsveränderungen, die nach *Klinge* als Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Entzündung aufzufassen sind, die Silberfibrillen innerhalb des teils innig durchtränkenden, teils netzigen Fibrins erhalten bleiben, erscheint ein Hinweis auf die besonderen Eigenschaften der allergisch-hyperergischen Entzündung wie des Fibrins gegeben. Eins der wesentlichen Kennzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung ist die gehemmte Resorption, die verzögerte Verdauung der Gifte, die in dem Gewebe fixiert, gebannt werden (*Röfle, Klinge*). Ein gestaltlicher Ausdruck der gehemmten Verdauung auch der die Gifte bindenden Gewebe kann in dem Erhaltenbleiben der Silberfibrillen erblickt werden. Die Bannung findet ihren Ausdruck in dem Fibrinwall, der auf die rein mechanisch als undurchlässige, hornartig dichte Schicht wirkende Trennfunktion des Fibrins hinweist.

Kurz ist noch auf die Anschauungen von *Knepper* über besondere Verhältnisse der Ionenkonzentration bei allergisch-hyperergischer Entzündung einzugehen. *Knepper* kommt zu der Anschauung, daß hier keine Vermehrung der Wasserstoffionen, sondern eine deutlich alkalische Reaktion eintritt. Auch die Säuerungsstufen 1—3 von *Schade* in dem Bereich von p_H 7,3—6,8 rechnet *Knepper* zur alkalischen Reaktion unter Hinweis auf den Neutralpunkt des Wassers bei p_H 6,8. Demgegenüber darf auf die *Schadesche* Auffassung verwiesen werden, daß der bei p_H 6,8 liegende Neutralpunkt eine physikalische Konstante des reinen Wassers ist, während das physiologische Wasserstoffionengleichgewicht, das neben der Dissoziationskonstante des Wassers von vielen anderen Stoffen abhängt, bei p_H 7,3 liegt. Erst Werte oberhalb von p_H 7,3 stellen eine wirkliche Vermehrung von Hydroxylionen gegenüber dem physiologischen Gleichgewicht dar, welche *Knepper* bei dem *Arthus*-Phänomen und der verkäsenden Tuberkulose wie *Koller* und *Leuthardt* findet. Diese Alkalose kann aber offenbar nicht als spezifisch für die allergisch-hyperergische Entzündung angesehen werden, wie aus den Untersuchungen von *Koller* und *Leuthardt* hervorgeht, welche eine Alkalose auch in Tumornekrosen feststellen und in ihr ganz allgemein das Kennzeichen der Nekrose gegenüber der sauren Autolyse erblicken.

Trotzdem stellt dieser Übergang der allergisch-hyperergischen Entzündung in Nekrose eine Besonderheit dar, die mit der Vorstellung der Unverdaulichkeit verständlich erscheint. Die durch den Fibrinwall zunächst nur ausgeschalteten Antigene unterliegen einer langsamen chemischen Umwandlung. Es wird ihnen Wasser entzogen, sie werden mit basischen Substanzen durchtränkt und damit die Verkalkung eingeleitet, die nur bei alkalischer Reaktion vor sich gehen kann (*Koller* und *Leuthardt*).

Ihre Zusammenfassung finden alle die hier geschilderten Eigenschaften und Veränderungen von Fibrin und Bindegewebe in dem Begriff der Entzündung, wenn man diese nach *Rössle* als die Fremdkörperreaktion des lebenden Gewebes mit dem Ziele der Beseitigung des Fremdkörpers auffaßt.

Als Fremdkörper wirkt neben den an sich körperfremden Stoffen jedes geschädigte körpereigene Gewebe, hier das in seiner Trennfunktion überbeanspruchte, zusammengesinterte und versilberbare Bindegewebe, in den von *Ricker* hervorgehobenen Fällen das unmittelbar durch Kreislaufstörungen geschädigte Bindegewebe etwa von Tumoren. Ausdruck

der Beseitigung ist die Auflösung der geschädigten Bindegewebsfasern, von *Rössle* als Desmolyse gekennzeichnet.

Fibrin hat an der Entzündung insofern Anteil, als es mit besonderen Fähigkeiten ausgestattet als schnell einsatzbereiter Schutzwall an den Grenzgebieten von Fremdkörper gegen gesundes Gewebe abgeschieden wird und das krankhaften Anforderungen nicht mehr gewachsene Bindegewebe ersetzt. Als „innere verhornende Haut“ und als chemisch-physikalisch wirkender Filter schaltet es den Fremdkörper zunächst nur in seinen Wirkungen aus dem durchlebten Raum aus und riegelt den Entzündungsherd ab. Unter dem Schutze des Fibrinwalles entsteht Granulationsgewebe, und ein löslicher Fremdkörper wird beseitigt. Ist der Fremdkörper unverdaulich, wird er durch chemische Umwandlung als Nekrose und Verkalkung oder in unverändertem Zustand durch bindegewebige Organisation des umgebenden Fibrins für die Dauer ausgeschaltet.

Zusammenfassung.

Die dem Begriff der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes von *Neumann* zugrunde liegenden Befunde können weitgehend bestätigt werden.

Faserbündel des Bindegewebes besonders seröser Häute können eine fibrinartige Beschaffenheit annehmen. *Im engeren Sinne* beruht sie auf einer *Zusammensinterung der Faserbündel* durch Entquellung, möglicherweise auch Gerinnung im Gefolge von Verschiebungen der von *Schade* beschriebenen physikochemischen Gleichgewichte der Gewebe, besonders bei Entzündung und degenerativen Vorgängen. Die *Gemeinsamkeit mit dem Fibrin* ist vor allem *in der gleichen Dichte* gegeben, welche das hornartige stark lichtbrechende Aussehen beider und die gemeinsamen Färbungseigenschaften bedingt. Die von *Neumann* beschriebene Aufquellung der Faserbündel wird hierbei durch eine innige Verschmelzung an sich zusammengesinterter Faserbündel vorgetäuscht.

Andererseits kann eine *wirkliche Verbreiterung* unter Ausbildung strukturloser fibrinartiger Bänder *durch eine innige Durchtränkung der Faserbündel mit Fibrin* zunächst in löslicher Vorstufe im Sinne der *Weigertschen Koagulationsnekrose* eintreten.

Zwischen beiden an sich völlig verschiedenartigen Veränderungen, der Zusammensinterung und der innigen Fibrindurchtränkung, bestehen durch ihr oft gemeinsames Auftreten fließende Übergänge, die es berechtigt erscheinen lassen, beide weiterhin unter der Bezeichnung der fibrinoiden Degeneration zusammenzufassen. Eine Trennung ermöglicht weitgehend die von *Klinge* beschriebene Versilberbarkeit der durch das Fibrin auseinandergedrängten Einzelfibrillen der kollagenen Faserbündel. Ausdruck der bei beiden Veränderungen vorliegenden Degeneration ist die

Zusammensinterung der Faserbündel und die Versilberbarkeit und meist eintretende Auflösung der Einzelfibrillen.

Es wird versucht, die engen Beziehungen von Fibrin und Bindegewebe unter Hinweis auf die Anschauungen von *Schade* aus einer gemeinsamen Trenn- und Filterfunktion abzuleiten, die bei der Entzündung als Beseitigung bzw. Ausschaltung von Fremdstoffen in besonderem Maße beansprucht wird.

Schrifttum.

- Aljejew*: Z. Zellforsch. **3**, 149 (1926). — *Askanazy*: Virchows Arch. **234**, 111 (1921). — *Barrat*: Biochemic. J. **14**, 189 (1920). — *Böhmig*: Beitr. path. Anat. **81**, 172 (1928/29). — *Borst*: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **31**, 1 (1898). — *Büchner*: Pathogenese der peptischen Veränderungen. Jena 1931. — *Doljanski u. Roulet*: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — *Eppinger-Kaunitz-Popper*: Die seröse Entzündung. Wien 1935. — *Erdheim*: Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie. Berlin 1931. — *Hekma*: Biochem. Z. **77**, 256 (1916). — *Hueck*: Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — *Huzella u. Lengyel*: Arch. exper. Zellforsch. **13**, 141 (1932). — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933). — *Klinke*: In *Lichtwitz-Liesegang-Spiro*. — *Knepper*: Klin. Wschr. **16**, 188 (1937). — *Koller u. Leuthardt*: Klin. Wschr. **13**, 1527 (1934). — *Konjetzny*: Die entzündlichen Grundlagen der typischen Geschwürsbildung in Magen und Duodenum. Berlin 1930. — *Krehl-Marchand*: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, 1. Abt. — *Kylin u. Paulsen*: Biochem. Z. **285**, 174 (1936). — *Lichtwitz-Liesegang-Spiro*: Medizinische Kolloidlehre. Dresden u. Leipzig 1935. — *Lubarsch*: Dtsch. med. Wschr. **24**, 526 (1898). — *Mellanby and Thomas*: J. of Physiol. **54**, 178 (1920). — *Menkin*: J. of exper. Med. **56**, 157 (1932). — *Nageotte*: C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 439 (1922). — *Nageotte et Guyon*: Archives de Biol. **41**, 1 (1931). — *Neumann*: Arch. mikrosk. Anat. **18**, 130 (1880). — Virchows Arch. **144**, 201 (1896); **146**, 193 (1896). — Beitr. path. Anat. **64**, 1 (1918). — *Oliveira, de*: Virchows Arch. **298**, 523 (1936). — *Oppenheimer*: Die Fermente und ihre Wirkungen, Bd. 2, 5. Aufl. Leipzig 1925. — *Pischinger*: Z. Zellforsch. **3**, 169 (1926). — *Rice*: Arch. of Path. **22**, 228 (1936). — *Ricker*: Virchows Arch. **163**, 44 (1901). — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. **17**, 281 (1914); **19**, 18 (1923); **23**, 86 (1928). — *Rokitanski*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 3. Aufl. 1855. — *Schade*: Z. exper. Path. u. Therap. **14**, 1 (1913). — Z. klin. Med. **96**, 279 (1923). — Die Molekularpathologie der Entzündung. Dresden-Leipzig 1935. — *Schimmelbusch*: Virchows Arch. **101**, 201 (1885). — *Schlosnig*: Virchows Arch. **286**, 302 (1932). — *Seki*: Z. Zellforsch. **18**, 1 (1933). — *Tsunoo*: Pflügers Arch. **205**, 255 (1924). — *Weigert*: Virchows Arch. **79**, 113 (1880). — *Wu*: Virchows Arch. **300**, 373 (1937). — *Zenker*: Beitr. path. Anat. **17**, 448 (1895).