

(Aus dem Medizinisch-chemischen Laboratorium der Universität Helsinki  
[Vorstand: Prof. Dr. P. E. Simola].)

## Über die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem reticuloendothelialen System.

Von  
Unto Uotila und P. E. Simola.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. September 1937.)

Wie bisher viele mit den Wirkungen der Vitamine zusammenhängende histopathologische Fragen, so entbehren auch die gegenseitigen Beziehungen der Vitamine und des reticuloendothelialen Systems (RES) einer eingehenden systematischen Untersuchung. Daß solche für die Zellfunktionen wichtige Faktoren, wie die Vitamine, und das RES, dem ebenfalls eine bedeutende Rolle im Tierorganismus zugeschrieben wird, untereinander in engen Beziehungen stehen, erscheint von vornherein natürlich.

Von den Untersuchungen, die sich auf den Vitaminmangel und das RES der Leber beziehen, sind zu erwähnen: eine soeben veröffentlichte kurze Studie von *Frank* (1935) über das Vermögen der Sternzellen, bei A-Vitaminmangel Lithium-carmine aufzunehmen, und die Untersuchung *Scaglionis* (1934) über das Aufnahmevermögen der Sternzellen für Tusche bei Beriberi und Skorbut.

Nach *Franks* Untersuchungen findet man bei A-Vitaminmangel in der Leber der Tiere eine deutlichere Carminfarbe als normalerweise. Die Zellen selbst sind zahlreicher und größer, die Färbbarkeit der Kerne ist schlechter, und die Carmingranula sind größer. Häufig verschmelzen die Granula, so daß der Eindruck einer homogenen Färbbarkeit der Zelle entsteht. *Frank* betrachtet diese Veränderungen als ein Zeichen hochgradiger Degeneration des RES und meint, daß sich durch sie teilweise die bei der A-Avitaminose auftretende herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen gegenüber erklärt. Nach *Scaglioni* nimmt das RES bei Beriberi überhaupt kaum Tusche auf, und auch beim Skorbut ist seine Tätigkeit herabgesetzt.

Geringfügig sind auch die Angaben über die durch Vitaminmangel verursachten Milzveränderungen. *Aschoff* und *Koch* (1919) haben bei Skorbut reichlich Hämosiderin im Pulpaticulum gefunden. *Höjer* (1924) wiederum hat neben dem Hämosiderin eine deutliche Atrophie des lymphatischen Gewebes festgestellt. Bei Beriberi ist die Milz nach *Miura* (1888) von normaler Größe oder atrophisch, nach *Fiebig* vergroßert.

Den Untersuchungen über die Beziehung zwischen den Vitaminen und dem RES schließen sich auch gewisse in letzter Zeit bei Untersuchungen der A-Hypervitaminose gemachte Beobachtungen an.

Es sei erwähnt, daß *Moll*, *Domagk* und *Laqueur* (1933) sowie *Domagk* und *Dobeneck* (1933) bei experimenteller A-Hypervitaminose feststellten, daß reichlich Lipoide in den *Kupferschen* Sternzellen, weniger in den Pulpazellen der Milz sowie in dem Capillarendothel der Nieren und der Lungen vorkommen. Gleichzeitig richteten *Collazo* und *Rodriguez* (1933) sowie etwas später *Strauss* (1934) bei ihren

A-Hypervitaminoseuntersuchungen ihre Aufmerksamkeit auf die Verfettung der Sternzellen in der Leber. *Strauss* bemerkte, daß die Reticulumzellen der Milz fettfrei waren und reichlich Hämosiderin enthielten. Zweck der Verfettung des RES ist seines Erachtens das Bestreben, den Organismus von schädlichen Vitaminüberschüssen zu befreien. *Drigalski* und *Lubmann* (1933) beobachteten bei A-Hypervitaminose, daß die Reticulumzellen vermehrt und geschwollen waren und Blutfarbstoff aufgenommen hatten. Im Glomerulusepithel der Nieren sollen Schwellung und Nekrosen vorkommen. *Drummond, Gilding* und *Macwalter* (1934) konstatierten, daß bei der Injektion von kolloidalen Carotinlösung in das Blut, in den Lungen, in der Milz und besonders in den *Kupfferschen* Sternzellen gelbes Pigment auftrat.

Die engen Beziehungen zwischen dem A-Vitamin und dem RES gehen auch aus den Untersuchungen von *Lasch* (1935) sowie *Lasch* und *Roller* (1936) hervor. In der ersterwähnten Arbeit wurde festgestellt, daß die experimentelle Phosphorvergiftung nicht auf den A-Vitamingehalt der Leber einwirkt. Die Leber eines phosphorvergifteten Tieres speicherte auch, genau wie diejenige eines normalen Tieres, reichliche Überschüsse an A-Vitamin auf. Hieraus schließt *Lasch*, daß der A-Vitamin-Stoffwechsel in erster Linie an das RES gebunden ist. Diese Auffassung scheint auch eine Stütze zu finden in den Untersuchungen von *Lasch* und *Roller*, die durtun, daß die Blockierung des RES durch Farbstoffe u. dgl. das Aufspeicherungsvermögen der Leber für A-Vitamin herabsetzt oder zerstört. Zu beachten ist jedoch, daß *Ahmad* (1934) nicht zu so eindeutigen Ergebnissen gelangt ist.

Die vorliegende Untersuchung schließt sich einer Reihe von histochemischen und histopathologischen Untersuchungen an, die vor 3 Jahren im medizinisch-chemischen Laboratorium der Universität Helsinki zum Zweck einer systematischen Untersuchung über die Wirkung der Vitamine auf gewisse Zellfunktionen im Tierorganismus begonnen wurde. Unsere Aufmerksamkeit auf die hier zu behandelnden Fragen wurde in erster Linie durch den Befund erweckt, daß beim Studium der Leberveränderungen bei verschiedenen Avitaminosen die später zu beschreibenden periportalen Zellhaufen nur bei A-Vitaminmangel konstatiert werden konnten.

Bei den späterhin ausgeführten systematischen Untersuchungen, die im folgenden in ihren Hauptzügen wiedergegeben werden, sind Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem RES und den Vitaminen bei A-, B-, C-Avitaminose sowie bei A-Hypervitaminose ausgeführt worden. Die experimentelle Seite der Untersuchungen ist in der Hauptsache von *Simola*, die histologische Seite von *Uotila* besorgt worden.

### Material und Methodik.

#### 1. A-Avitaminose.

Unsere Untersuchung umfaßt insgesamt 44 avitaminotische und 20 Kontrolltiere.

Bei den *A-Avitaminoseversuchen* wurden 10 Ratten und 5 Meerschweinchen verwendet. (Kontrollen: 5 Ratten und 3 Meerschweinchen.) Die Rattenversuche wurden in üblicher Weise angestellt unter Anwendung von Reisstärke, Casein, Fett, *McCullums* Salzmischung und Bäckerhefe als Bestandteile der Grundkost. Bei den Meerschweinchenversuchen wurde eine einfach zusammengesetzte Grundkost verwendet, die der eine von uns früher bei A- und C-Vitaminuntersuchungen benutzt hat. Durch Anwendung dieser Grundkost, die schwarzen Hafer und Weizenkleie als Hauptbestandteile enthält, kann man unter Zugabe von C-Vitamin bei jungen Meerschweinchen ziemlich regelmäßig nach 4—5 Wochen einen A-avitaminotischen Zustand hervorrufen. Bezüglich der Einzelheiten verweisen wir auf die früheren

Untersuchungen von *Simola* (1932). Der D-Vitaminbedarf wurde durch Hineinpippettieren einer verdünnten Lösung von Vigantol in Arachidöl gedeckt, der C-Vitaminbedarf durch Zugabe von 5 ccm Apfelsinensaft. Als A-Vitaminquelle diente bei den Kontrolltieren eine verdünnte Lösung von Vogan in Arachidöl. In einigen Fällen wurde auch Carotin verwendet. Das Anfangsgewicht der Ratten schwankte zwischen 27 und 40 g (Kontrolltiere 25—37 g), das Endgewicht zwischen 92 und 135 g (Kontrolltiere 150—195 g) bei einer Versuchsdauer von 43—72 Tagen. Das Anfangsgewicht der benutzten Meerschweinchen variierte bei einer Versuchszeit von 30—33 Tagen zwischen 145—160 g (Kontrolltiere 140—155 g), das Endgewicht zwischen 157 und 191 g (Kontrolltiere: 250—255 g).

Bei den *A-Hypervitaminoseversuchen* dienten als Versuchstiere 8 junge Ratten (Kontrolltiere: 3 Ratten), denen täglich 0,25—0,8 ccm Vogan verabreicht wurde. (1 ccm Vogan enthält 40 000 Ratteneinheiten A-Vitamin.) Bei den Kontrollversuchen wurde Vogan verwendet, in dem das A-Vitamin durch ultraviolette Bestrahlung zerstört worden war. Die Anfangsgewichte der Tiere schwankten zwischen 45 und 55 g (Kontrolltiere: 47—60 g), die Endgewichte bei einer Versuchszeit von 39—69 Tagen Dauer zwischen 85 und 210 g (Kontrolltiere 130—279 g).

Bei den *B-Avitaminoseversuchen* wurde 13 junge Ratten benutzt (Kontrolltiere: 5 Ratten). Die Zusammensetzung der Grundkost war dieselbe wie in den A-Avitaminoseversuchen, jedoch mit dem Unterschied, daß der Kost nicht --- ausgenommen die Kontrollversuche — Hefe zugesetzt wurde. Die Tiere wurden somit in Karenz des ganzen B-Komplexes gehalten. (Daneben wurde auch der Einfluß des Auschlusses einzelner B-Komponenten studiert. Da aber diese Versuchsreihen einer Prüfung und Vervollständigung unter Anwendung von chemisch reinen B-Vitaminpräparaten bedürfen, sind sie in diesem Zusammenhang nicht wiedergegeben.) Das Anfangsgewicht der Ratten schwankte zwischen 45 und 75 g (Kontrolltiere: 45 bis 67 g), das Endgewicht bei einer Versuchszeit von 15—27 Tagen zwischen 59 und 86 g (Kontrolltiere: 75—93 g). Der A- und D-Vitaminbedarf wurde durch Zugabe von Vogan und Vigantol gedeckt.

Bei den *C-Avitaminoseversuchen* wurden 8 Meerschweinchen verwendet (Kontrolltiere: 4 Meerschweinchen). Als Grundkost diente die oben erwähnte Meerschweinchenkost, die durch Zugabe von A- und D-Vitamin vervollständigt wurde. In den Kontrollserien wurde den Tieren etwa 5 ccm Apfelsinensaft hineinpippettiert. Das Anfangsgewicht der Tiere schwankte zwischen 260 und 340 g (Kontrolltiere: 250—280 g), das Endgewicht nach einer Versuchszeit von 21—54 Tagen zwischen 217 und 275 g (Kontrolltiere: 320—450 g).

Bei der Fixierung kamen Formol (10%) und Zenkersche Lösung sowie teilweise auch das Verfahren nach *Champy* und *Kopsch-Kolatschew* zur Anwendung. Für die Färbungen wurden Hämatoxylin-Eosin, das *van-Gieson*-Verfahren, polychromes Methylenblau, das *May-Grünwald-Giemsa*-Verfahren sowie für die Chondriosomfärbungen das *Altman-Kull*-Verfahren benutzt. Das Fett und die Lipoide wurden durch Osmiumbehandlung sowie Färbung mit Sudan III sichtbar gemacht. Für die Vitalfärbung wurde ein Carmin-Lithiumcarbonatgemisch verwendet, von dem den Versuchs- und den entsprechenden Kontrolltieren 4—8 Tage lang einmal täglich 0,3—0,5 ccm intraperitoneal oder subcutan eingespritzt wurden; die Organstücke wurden in Formol fixiert und die Kernfärbung mit Hämatoxylin ausgeführt.

### Ergebnisse.

#### 1. *A-Avitaminose.*

Beim Vergleich der A-avitaminotischen Tiere mit den Kontrolltieren und den Tieren, die belichtetes Vogan erhalten hatten, bemerkte man, daß die *Kupfferschen Sternzellen* bei den erstgenannten im allgemeinen

größer sind (Abb. 1). Ihre Zellfortsätze sind dicker, und die Kerne färben sich heller als bei normalen Tieren. Die Kerne sind im übrigen größer und je nach der Zellform oval, rund usw. Degenerative Kernveränderungen kommen in gewissem Umfang vor. Mit Lithiumcarmin färben sich die Zellen schlechter als normal (Abb. 2). Schöne Granula sieht man weniger, dagegen sammelt sich die Farbe vielfach in größeren hellen Tropfen, so daß es aussieht, als ob sich die Zelle diffus färbte. Die Sternzellen enthalten oft massenhaft Reste von phagocytierten Blutkörperchen (Abb. 2).

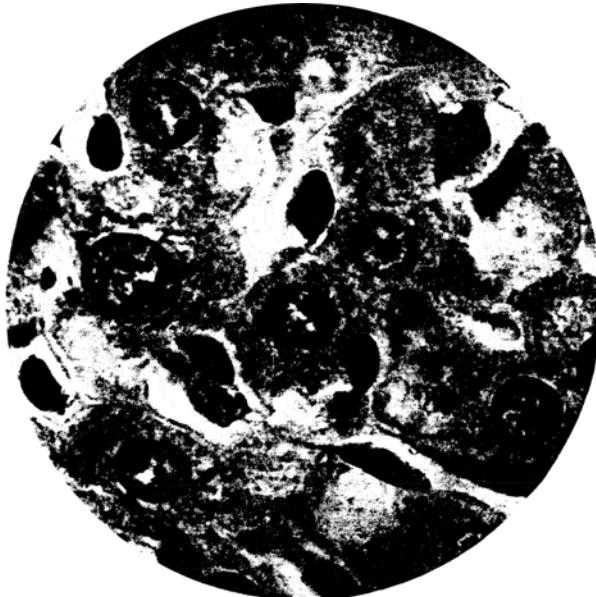


Abb. 1. Kontrolltier. Vitale Lithiumcarminfärbung, Formolfixierung, Hämatoxylin-r. *Gieson*-Färbung. Vergr. etwa 1000fach. Kupfersche Sternzellen relativ klein, Verzweigungen lang, gute granuläre Lithiumcarminfärbbarkeit.

Die Sternzellen weisen eine deutliche Vermehrungstendenz auf. Vielfach erblickt man zahlreiche Sternzellen dicht nebeneinander in kleinen Gruppen (Abb. 3). Sehr deutlich ist die Vermehrung in der Nähe und im Zusammenhang mit den relativ selten anzutreffenden nekrotischen Leberzellen enthaltenden Nestern. Von derartigen Vermehrungsnestern gibt es zahlreiche Zwischenformen von kleineren bis zu größeren Zellhaufen, die man hauptsächlich in der Umgebung der Zentralvenen der Lobuli antrifft (Abb. 4). In den letzterwähnten findet man zumeist Spindelzellen, Epitheloidzellen und einige lymphoide Zellen sowie vereinzelte Granulozyten. Bisweilen findet man auch Riesenzellen. Meistens sind die Haufen deutlich abgegrenzt von dem Leberparenchym, das sie gleichsam aus dem Wege schieben. Häufig stellt man auch ein mehr diffus begrenztes Wachstum fest. In manchen Zellen findet man Lithiumcarminkörnchen.

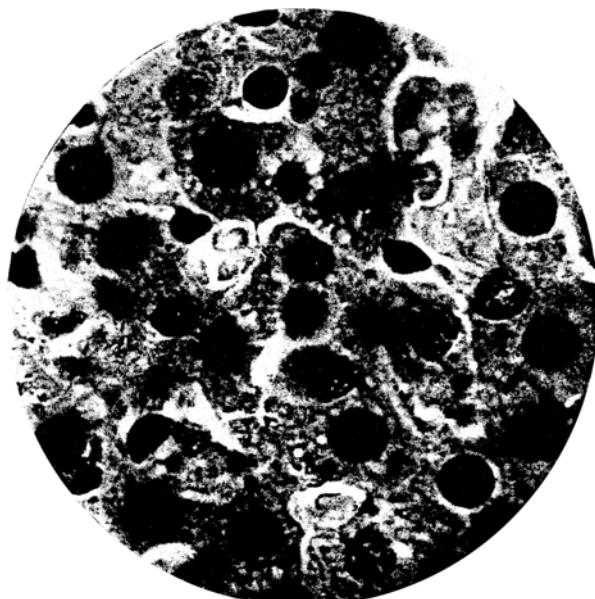


Abb. 2.  $\Delta$ -Avitaminose. Behandlung, Fixierung und Färbung wie in Abb. 1. Vergr. etwa 900fach. Auf der Abbildung sieht man drei Kupffer'sche Sternzellen, die groß und geschwollen sind, reichlich phagocytierte Erythrocytenreste, aber nur wenig Lithiumeamin enthalten.

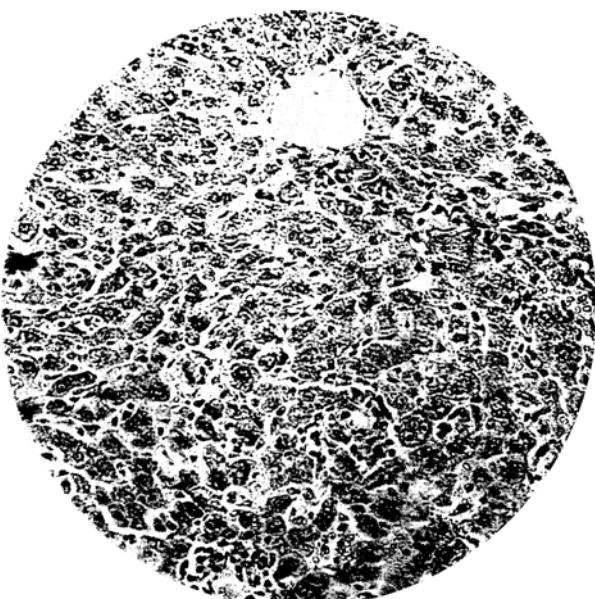


Abb. 3.  $\Delta$ -Avitaminose. Zenker-Fixierung, May-Grünwald-Giemsa-Färbung. Vergr. etwa 300fach. Sternzellen teilweise diffus, teilweise haufenartig vermehrt.

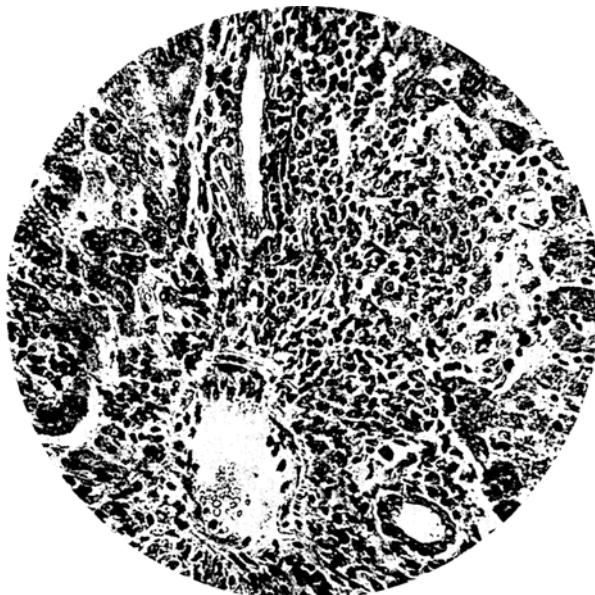


Abb. 4. A-Avitaminose. Fixierung und Färbung wie in Abb 3. Vergr. etwa 400fach. Periportaler Zellhaufen, in dem man spindelförmige, epitheloide und einige lymphoide Zellen findet.

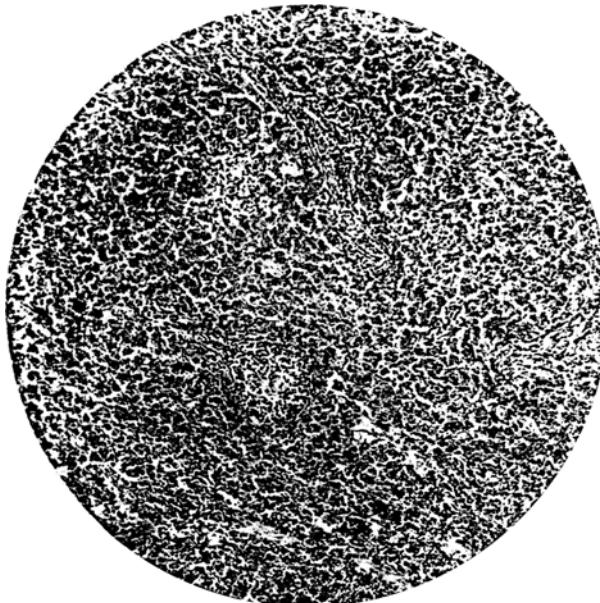


Abb. 5. A-Avitaminose. Formolfixierung, Färbung wie in Abb. 3. Vergr. etwa 90fach. Mächtige Hyperplasie und Hypertrophie des retikulären Gewebes sowie Atrophie des lymphatischen Gewebes der Milz.

Die *Milz* ist bei A-avitaminotischen Tieren häufig vergrößert. Histologisch konstatiert man meistens eine mäßig starke Hyperämie. Die Pulporeticulumzellen sind groß; sie enthalten zahlreiche Erythrocyten, deren Reste oder Pigment. Die Reticulumzellen sind außerdem erheblich vermehrt, was unter anderem in der Größe der roten Pula zum Ausdruck kommt (Abb. 5). Die Endothelzellen sind zum großen Teil flach, oft jedoch groß und nehmen Lithiumcarmin schlechter an als in der Norm. Außer den vorigen werden in der Pula und in den Capillaren ziemlich



Abb. 6. A-Hypervitaminose. Formolfixierung. Hämatoxylin-v. Gieson-Färbung. Vergr. etwa 90fach. Lymphatisches Gewebe der Milz vermehrt, retikuläres Gewebe spärlich und in letzterem reichlich große Lymphocyten.

reichliche Mengen runder oder ovaler, in bezug auf ihr Protoplasma basophiler und plasmareicher Zellen angetroffen, die auch Erythrocytenreste enthalten (Makrophagen). Offenbar handelt es sich um abgerundete und losgelöste Pula- und Endothelzellen. Granulocyten und deren Reste findet man wenig, Plasmazellen dagegen mehr als gewöhnlich.

Das lymphatische Gewebe in den oben geschilderten Milzen ist atrophisch, was in der Kleinheit der Knötchen und der Spärlichkeit der Keim- (Reaktions-)zentren zum Ausdruck kommt (Abb. 5).

## 2. A-Hypervitaminose.

In der *Leber* sind die Sternzellen größer als gewöhnlich und prall und enthalten große Mengen von osmio- und sudanophilen Tropfen verschiedener Größe. Die Kerne sind kleiner als normal, deformiert und färben sich

dunkel. In einigen Präparaten gewahrt man, daß die Sternzellen im Vergleich zu den Leberzellen vermehrt sind; man kann sogar kleine Zellhaufen finden wie beiavitaminotischen Tieren. Bemerkenswert ist jedoch, daß man ähnliche Haufen in kleinen Mengen auch bei Tieren antreffen kann, die belichtetes Vogan erhalten haben, so daß die Erscheinung nicht für die A-Hypervitaminose charakteristisch ist. Allgemein betrachtet, scheint die Anzahl der Sternzellen eher vermindert zu sein, während ihre Veränderungen gleichzeitig mehr auf eine Schädigung hinweisen.

In der *Milz* ist die bedeutendste Veränderung die mächtige Vermehrung des lymphatischen Gewebes auf Kosten der Pula (Abb. 6). Die Milzknötchen sind groß, die meisten enthalten ein Keimzentrum (Reaktions-), und die Randschicht der Knötchen ist breit. Ferner trifft man in der Pula massenhaft großkernige und wenig basophiles Protoplasma enthaltende Zellen an, die am ehesten große Lymphocyten sein dürften, weil keine Phagocytose in ihnen zu konstatieren ist. Die Pulpareticulumzellen selbst sind rundlich, ziemlich groß, hellkernig und enthalten oft reichlich sudanophiles Fett. Im Vergleich zu normalen Tieren ist der Anteil des Reticulums vermindert, weil das lymphatische Gewebe hochgradig vermehrt ist. An sonstigen Zellen ist zu erwähnen, daß eosinophile Granulocyten relativ reichlich im Reticulum und in den Randschichten der Milzknötchen angetroffen werden.

### 3. B-Avitaminosen.

Die bei Mangel des ganzen B-Vitaminkomplexes auftretenden Erscheinungen sind folgende: Die Sternzellen der *Leber* sind im allgemeinen klein, ihre Fortsätze gering an Zahl. Die Kerne sind ebenfalls klein und färben sich dunkel. Die Anzahl der Zellen entspricht ungefähr der bei den Kontrolltieren angetroffenen. Selten sieht man, daß sie vermehrt sind, was in nekrotischen Gebieten der Fall ist. Ausnahmsweise kann man einen vereinzelten periportalen Zellhaufen finden.

In der *Milz* ist eine allgemeine Atrophie zu beobachten, die besonders die Pula betrifft. Die Reticulumzellen enthalten große Mengen braunen Pigments, und man findet verhältnismäßig reichlich makrophagenartige, pigmenthaltige, große Zellen. Die Reticulumzellen sind, absolut betrachtet, vermindert. Das Bindegewebe ist in den Balken reichlich vermehrt. Das lymphatische Gewebe ist ebenfalls etwas spärlicher als normalerweise, aber bei weitem nicht in dem Umfang wie die Pula. Die Milzknötchen sind ziemlich klein, und Keimzentren sieht man weniger als gewöhnlich.

### 4. C-Avitaminose.

Die Sternzellen sind ein wenig kleiner als die bei den Kontrolltieren anzutreffenden. Die Kerne färben sich zumeist verhältnismäßig gut, oft sind sie dunkler und kleiner als gewöhnlich. In der Anzahl der Zellen

finden sich im Vergleich zu den Kontrollen nicht viele Veränderungen. Pigment kommt in den Zellen nicht vor.

In den Reticulumzellen der *Milz* konstatiert man mehr Erythrocyten als gewöhnlich und deren Überreste und Pigment, aber die bei *A-Avitaminosen* vorkommenden Mengen werden bei weitem nicht erreicht. Die makrophagenartigen Zellen sind gleichfalls vermehrt, ebenso auch das Bindegewebe. Das lymphatische Gewebe zeigt eine leichte Atrophie.

#### Besprechung der Ergebnisse.

Aus dem oben Mitgeteilten geht hervor, daß die *Kupfferschen Sternzellen* bei der *A-Avitaminose* größer sind als in der Norm. Sie nehmen Lithiumcarmin in einer Weise an, die auf Grund der Untersuchungen von *Kyno* (1914) und *Puschkis* (1929) wohl als charakteristisch für leichtere degenerative Veränderungen gelten muß (vgl. Abb. 1 und 2). In dieser Beziehung bestätigen unsere Untersuchungen die von *Frank* erhaltenen Ergebnisse. Anderseits weisen die Sternzellen eine offensichtliche Vermehrungstendenz auf (Abb. 3), wobei man in der Leber die geschilderten periportalen Zellhaufen antrifft (Abb. 4).

Diese auf eine hyperplastische Reaktion des endothelialen Systems hindeutenden Veränderungen in der Leber stehen nicht allein, sondern kommen auch in der Milz vor. Zwar nehmen die Endothelzellen auch hier Lithiumcarmin schlechter an als normal, aber die Reticulumzellen sind groß und reichlich vermehrt, und man findet in ihnen Zeichen einer gesteigerten Phagocytose (Abb. 5). Ebenso ist die Menge der Makrophagen gewachsen.

Über die Entstehung der periportalen Zellhaufen gibt es mehrere verschiedene Theorien. Der größte Teil der Forscher [u. a. *M. B. Schmidt* (1914), *Kuczynski* (1919)] meint, daß sie aus dem Endothel von Blutgefäßen stammen, das z. B. im Zusammenhang mit Infektionen vermehrt ist. Einige andere Forscher [besonders *Wallbach* (1929)] sprechen sie als kompensatorische Vermehrungsprodukte der Milzpulpa an, die auftreten, wenn an die Milztätigkeit besonders große Anforderungen gestellt werden (Infektionen, fremdes Eiweiß, Trypanblau u. a.).

Eine diesbezügliche, spezielle, von den *Avitaminosen* nur bei Mangel des *A-Vitamins* vorkommende hyperplastische Reaktionsweise des *RES* ist im Schrifttum unseres Wissens nicht beschrieben worden. Die Erklärung ihrer Pathogenese ist vorläufig noch einigermaßen schwierig.

Da eben bei *A-Avitaminose* häufig Infektionen vorkommen, muß natürlich die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß die Erscheinung eine durch Bakterien hervorgerufene kompensatorische Reaktion im *RES* ist. Für eine derartige Auffassung dürften die zwar relativ selten konstatierten nekrotischen Leberzellnester sowie auch die häufig wahrzunehmende Vermehrung der Plasmazellen in der Milz sprechen.

Da bei unseren Versuchstieren die Infektionen bei A-Avitaminose nicht viel häufiger als bei anderen Avitaminosen waren und im größten Teil der Fälle bei Tötung der Tiere mit Sicherheit keine Infektion nachgewiesen werden konnte, und da hypertrophisch-hyperplastische Veränderungen des RES in größerem oder geringerem Umfang bei fast allen A-avitaminotischen Tieren auftraten, kommt uns zur Zeit irgendeine andere Erklärungsweise wahrscheinlicher vor.

Es besteht natürlich die Möglichkeit, daß die erwähnten Veränderungen im RES in einer direkten Beziehung mit dem A-Vitaminmangel stehen. Da das A-Vitamin hauptsächlich in der Leber im RES vorkommt, läßt sich denken, daß das RES dem Organismus bei A-Vitaminmangel durch Hyperplasie zu helfen versucht. *Die erwähnten Veränderungen im RES wären also eine kompensatorische Reaktion gegen den A-Vitaminmangel selbst.*

Anderseits richtet sich die Aufmerksamkeit auf die bei A-Vitaminmangel auftretenden histopathologischen Erscheinungen im Epithel. Es ist eine bekannte Tatsache, daß der A-Vitaminmangel bei den Versuchstieren eine eigentümliche, allgemeine Epitheldegenerationserscheinung hervorbringt, für welche die Keratinisierung und in vielen Fällen eine starke Proliferationstendenz des Epithels charakteristisch sind. Der Gedanke, daß die *geschilderte Proliferation des RES und die Proliferation des Epithels hinsichtlich ihrer Entstehungsweise etwas Gemeinsames haben, erscheint nicht unmöglich*. In beiden Fällen leidet die Zelltätigkeit offenbar unter dem A-Vitaminmangel, aber anderseits ist die Funktionsfähigkeit der Zellen nicht, wie z. B. bei den durch das Fehlen des B-Komplexes erzeugten Atrophien (unter anderen Sternzellen, Milzreticulum) verschwunden, sondern kann als starke Neigung zur Proliferation in Erscheinung treten.

Ob es sich hierbei um eine rein pathologische Erscheinung oder um eine Art Reaktionsversuch handelt, ist schwer zu sagen.

Bei der *A-Hypervitaminose* sieht man außer reichlichen Lipoiden in den Zellen des RES eine relative Verminderung der *Kupfferschen Sternzellen* und der roten Milzpulpa (Abb. 6), desgleichen Kleinheit und Dunkelheit der Kerne in den Sternzellen. Diese Erscheinungen weisen unseres Erachtens auf eine *gewisse Schädigung des RES* hin (allgemeintoxische Wirkung des A-Vitamins). Jedenfalls erhellt daraus eine *nahe funktionelle Beziehung zwischen dem RES und dem A-Vitamin*.

Das *lymphatische Gewebe* der Milz verhält sich entgegengesetzt wie das RES. Bei der A-Avitaminose atrophiert es, während man bei der Hypervitaminose Hyperplasie antrifft.

Bei den *B-Avitaminosen* sind die *Sternzellen* klein, die Kerne in ihnen dunkel. In der Milz konstatiert man eine allgemeine Pulpaatrophie sowie reichlich Pigment in den Reticulumzellen. Das Bindegewebe ist vermehrt. Der mächtige Pigmentgehalt dürfte seine Erklärung finden in den bei

den B-Avitaminosen anzutreffenden Anämien verschiedenster Typen sowie in dem hiermit im Zusammenhang stehenden Zerfall der Blutkörperchen. Die Atrophie ist offenbar eine Folge der durch den Mangel an B-Vitaminen bedingten starken Störung des Zellstoffwechsels.

Im *lymphatischen Gewebe* der Milz scheint bei B-Avitaminose eine leichte Atrophie vorzukommen.

Die bei C-Avitaminose anzutreffenden Veränderungen der *Sternzellen* sind relativ unbedeutend und kommen in der Hauptsache in einer geringeren Größe der Zellen und der Dunkelheit der Kerne zum Ausdruck. Im Milzreticulum stellt man eine etwas größere Phagocytose als gewöhnlich fest, und die Makrophagen sowie das Bindegewebe sind etwas vermehrt. Eine starke Hämosiderose, wie sie Aschoff und Koch sowie Höjér erwähnen, haben wir nicht gesehen. Möglicherweise beruht dies auf der Kleinheit des Materials. Das lymphatische Gewebe ist leicht atrophisch.

#### Schlußfolgerungen.

1. Bei *A-Avitaminose* sind die Sternzellen der Leber größer als normalerweise. Sie nehmen Lithiumcarmine schlechter an als in der Norm. Die Verteilung der Farbe in der Zelle weist auf degenerative Veränderungen hin. Die Sternzellen haben die Tendenz, sich zu vermehren, und die sog. periportalen Zellhaufen findet man reichlich. Die rote Milzpulpa ist hochgradig vermehrt, die Pulporeticulumzellen sind groß und enthalten Erythrocytenreste. Die an Makrophagen erinnernden Zellen sind vermehrt, in geringem Umfange auch die Plasmazellen. Das lymphatische Gewebe ist stark atrophisch.

2. Bei *A-Hypervitaminose* sind die Sternzellen groß und enthalten oft massenhaft sudanophiles Material. Die Kerne färben sich dunkel und sind klein. Die Anzahl der Sternzellen ist etwas herabgesetzt. In der Milz konstatiert man eine mächtige Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Die Menge des retikulären Gewebes ist vermindert, und in seinen Zellen werden oft massenhaft sudanophile Stoffe festgestellt. Die Veränderungen des RES deuten auf eine gewisse Schädigung hin (toxische Wirkung des A-Vitamins), während sie gleichzeitig die nahen funktionellen Beziehungen zwischen dem RES und dem A-Vitamin erkennen lassen.

3. Bei *B-Avitaminosen* sind die Sternzellen klein; ihre Kerne färben sich dunkel. In der Milz tritt eine Atrophie der Pulporeticulumzellen auf. Der Pigmentgehalt der Zellen ist erheblich gesteigert und das Bindegewebe reichlich vermehrt. Das lymphatische Gewebe ist etwas spärlicher als normalerweise.

4. Bei *C-Avitaminose* sind die Sternzellen kleiner als normal. Im Milzreticulum konstatiert man eine stärkere Erythrocytenphagocytose als gewöhnlich, und die makrophagenartigen Zellen sind vermehrt. Im lymphatischen Gewebe läßt sich eine leichte Atrophie feststellen.

5. Eine bedeutendere hypertrophisch-hyperplastische Reaktion des RES wurde somit nur bei *A-Avitaminose* konstatiert. Als eventuelle Ursachen für dieselbe sind in erster Linie die kompensatorische Reaktion gegen den A-Vitaminmangel selbst oder eine der metaplastischen Keratinsierung und Vermehrung des Epithels vergleichbare Veränderung in Betracht gezogen worden.

---

#### Literaturverzeichnis.

*Ahmad*: Current Sci. 1934. Zit. Ber. Physiol. 83, 75 (1935). — *Aschoff* u. *Koch*: Skorbut. Jena; Gustav Fischer 1919. — *Collazo* u. *Rodriguez*: Klin. Wschr. 1933 II, 1768. — *Domagk* u. *Dobeneck*: Virchows Arch. 290, 385 (1933). — *Drigalski* u. *Laubman*: Klin. Wschr. 1933 II, 1171. — *Drummond*, *Gilding* u. *Macwalter*: J. Physiol. 82, 75 (1934). — *Fiebig*: Ref. Lubarsch. — *Frank*: Med. Klin. 1935 I, 486. — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen u. pathologischen Anatomie und Histologie, H. 1/2. Berlin: Julius Springer 1927. — *Höjer*: Acta paediatr. (Stockh.) 3 (1924). — *Kigno*: Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — *Kuczynski*: Beitr. path. Anat. 65, 315 (1919). — *Lasch*: Klin. Wschr. 1935 II, 1070. — *Lasch* u. *Roller*: Klin. Wschr. 1936 II, 1636. — *Miura*: Virchows Arch. 111, 361 (1888). — *Moll*, *Domagk* u. *Lageur*: Klin. Wschr. 1933 I, 465. — *Paschkis*: Z. exper. Med. 67, 84 (1929). — *Scaglioni*: Arch. ital. Anat. 5 (1934). — *Schmidt*: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg. München 1914. — *Simola*: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim. 16, H. 1 (1932). — *Stepp* u. *György*: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927. — *Strauss*: Beitr. path. Anat. 94, 345 (1934 bis 1935). — *Wallbach*: Z. exper. Med. 63, 426 (1929).

---