

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

Über den Zellkollaps.

Von

Dozent Dr. Karlheinz Helmke.

Mit 11 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Mai 1939.)

Die Beeinflussung des Zellbildes der Drüsenzellen durch die Sekretionstätigkeit ist am besten an den Drüsenzellen der Darmschleimhaut in Form der Stiftzellen bekannt. Genauer untersucht sind die Veränderungen der Zellen durch Sekretion auch an der Pankreasdrüse (*Ogata*). „Bei der intensiv tätigen Drüse ist das Bild so verändert, daß man die Drüse zuerst nicht wiedererkennt. An die Stelle des regelmäßigen Baues ist ein ungleichartiges Durcheinander getreten, weil die Drüse niemals gleichmäßig tätig ist. Nach Ausstoßung der Zymogenkörner sind die Zellen ganz zusammengefallen und die Form des Acinus ist dadurch verloren gegangen. Nur der Kern erinnert an die Pankreaszellen der ruhenden Drüse. Aber auch die Kerne zeigen ein mannigfaltiges Aussehen. Es treten ganz tief mit Hämatoxylin sich färbende Kerne auf und daneben wieder ganz blasse, welche fast jegliche Zeichnung verloren haben und deren Kernmembran nicht mehr kontinuierlich ist.“ Diese beiden Stadien in der Lebenstätigkeit der Zellen lassen sich nun an fast jedem Epithelialorgan beobachten: Die mit Substanzen angefüllte Zelle auf der einen Seite und die erschöpfte, zusammengefallene, kollabierte, auf der anderen Seite. Für den Nachweis dieser beiden Zellformen ist die Azanfärbung besonders geeignet, weil bei dieser Farbtöne viel deutlicher in Erscheinung treten als bei anderen Färbungen.

Leber.

An der Leber sind zwei verschiedene Zellformen schon seit langer Zeit bekannt und als helle und dunkle Leberzellen gekennzeichnet worden. Diese Unterscheidung der zwei Leberzellarten läßt sich sowohl für den Menschen wie für das Kaninchen und die Ratte durchführen. Von *Böhm* wurde sie auch für Schwein, Hund und Katze angegeben. Die dunklen Leberzellen (s. Abb. I) sind gekennzeichnet durch ihre kleine, eckige, vielfach sternförmige Gestalt, durch ein dichtes, homogenes, intensiv färbbares, eosinophiles Protoplasma, kleine hyperchromatische Kerne mit oft deutlicher Runzelung der Kernmembran. Dagegen heben sich die größeren rundlichen, hellen Zellen mit deutlicher Granulastruktur des Protoplasmas, mit großem Kern und weniger dicht

gelagertem Chromatin recht deutlich ab. Vielfach erscheinen die dunklen Zellen von ihren hellen Nachbarzellen zu kleinen spindelförmigen Gebilden zusammengedrückt; oft wird nur ein winziger, dreieckiger Bezirk zwischen den hellen Leberzellen oder an der Außenkante einer Leberzellsäule sichtbar. Zum Teil sind die dunklen Leberzellen so stark verschmälert, daß die hellen Zellen wie in einem Netzwerk dunkler Zellen zu liegen scheinen. Man könnte bei der dunklen Zellform am besten von einem Kollaps der Zelle sprechen. Mit Hilfe der Azanfärbung kann

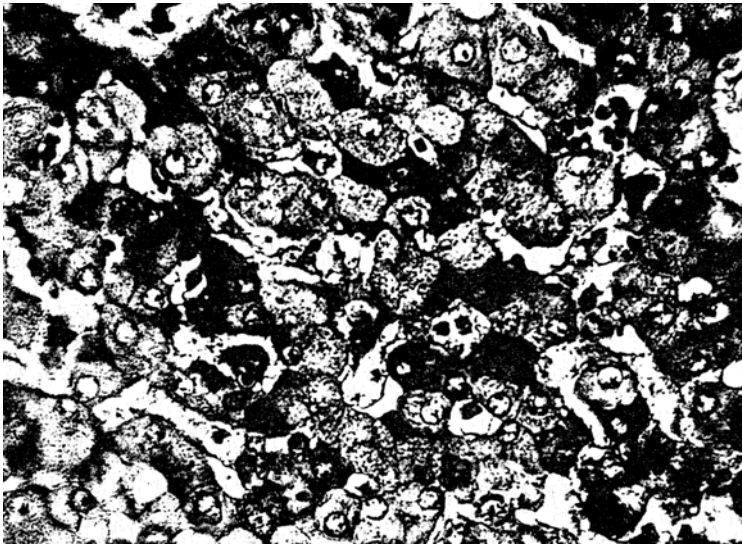


Abb. 1. „Dunkle“ Leberzellen. Azanfärbung. 480fach.

man nun noch verschiedene Stadien, die zur Bildung dieses Zellbildes führen, unterscheiden. In den zusammengesunkenen Zellen findet sich anfangs ein gleichmäßig stark rot gefärbter Kern in dem kleinen, gleichmäßig dichten und intensiv blau gefärbten Protoplasma (s. Abb. 2). Ohne daß eine Läsion der Kernmembran feststellbar ist, auch nicht bei anderen Kernfärbungen, treten stark rote Massen anfangs in leicht körniger Form aus der Kernmembran aus und bilden einen roten Ring um den Kern. Von hier aus breitet sich die rote Färbung über den ganzen Zelleib aus, bis schließlich das ganze Protoplasma überschwemmt und rot gefärbt ist. Anfangs verschwindet dabei der Kern vollständig in den roten Massen, während er bei anderen Kernfärbungen, unversehrt und mit nur sehr spärlichem Chromatin versehen, erkennbar bleibt. Auch die Nucleasefärbung nach *Feulgen* läßt kein entsprechendes Bild erkennen. Es ist also anzunehmen, daß es sich um abgewandelte Kernsubstanzen handelt, die austreten, da diese Massen außer ihrer Dar-

stellbarkeit in der Azanfärbung keine für Kernsubstanzen typische Reaktion geben. Bald aber tritt der Kern auch in der Azanfärbung in Erscheinung; und zwar werden seine Konturen angedeutet wieder erkennbar; dabei treten im Inneren blau gefärbte Massen zum Teil in Tropfenform auf. Allmählich färbt er sich immer stärker mit blauem Farbstoff an, bis schließlich der ganze Kern deutlich blau und gleichmäßig gefärbt ist. Jetzt zeigt dabei der Kern wieder eine rundliche und

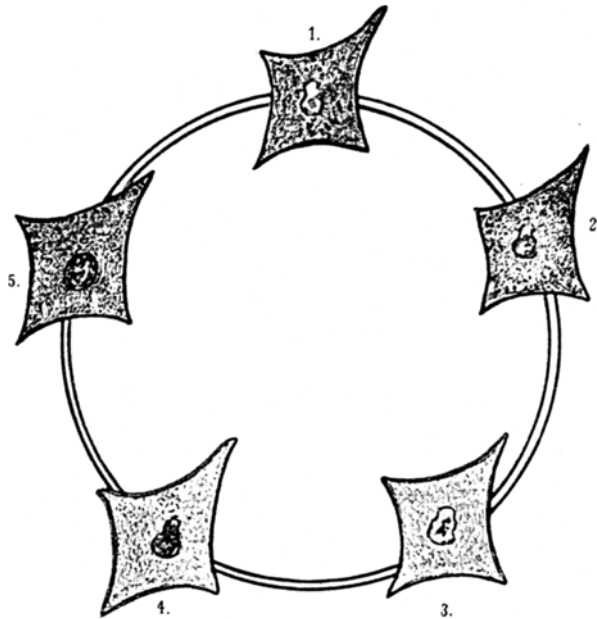


Abb. 2. Austritt von Kernsubstanz ins Cytoplasma einer kollabierten Leberzelle. Azanfärbung. Schematische Darstellung. 1. Kollaps. 2. Austritt von Kernsubstanz, 3. Überschwemmung des Cytoplasmas mit Kernsubstanz. 4. Auftreten blauer Massen im Kern. 5. Blauer Kern mit rotem Nucleolus.

deutlich gespannte Membran. In diesen blauen Massen bleibt nur ein leuchtend rot gefärbter Nucleolus deutlich erhalten. An das Stadium 5 der Abb. 2 schließt sich dann das Bild der normalen, ruhenden, „hellen“ Leberzelle, um nach Abgabe des Inhalts wieder in das 1. Stadium überzugehen. Dieses Zustandsbild (5 der Abb. 2) muß, den anderen Stadien gegenüber, von etwas längerer Dauer sein, da es viel häufiger und regelmäßiger zu beobachten ist, als die anderen Formen. Anscheinend muß von diesem Stadium aus vollständige Wiederherstellung eintreten, da bei dem oft massenhaften Vorhandensein von dunklen Zellen ein Absterben all dieser Zellen wenig wahrscheinlich ist und dafür auch keine sonstigen Anzeichen bestehen.

Für die Entscheidung der Natur dieser Veränderung ist wichtig festzustellen: Wie ist die Verteilung der beiden Zellformen in den

einzelnen Läppchenabschnitten, wie ist die Beteiligung der beiden Zellformen an den Stoffwechselvorgängen, bei welchen Krankheitsprozessen sind diese Zellunterschiede besonders deutlich ausgeprägt?

Im Zentrum der Leberläppchen sind die dunklen Zellen am spärlichsten und in der Intermediärzone nur in ausgeprägten Fällen vorhanden. Am stärksten ist die Anhäufung an der *Glissonschen* Scheide, und von hier aus ziehen dann strahlenförmig oft unterbrochene Balken dunkler Zellen gegen die Mitte des Läppchens. Unmittelbar um die Zentralvene finden sich am seltensten dunkle Leberzellen. Diese Anordnung entspricht den Feststellungen, die *Noel* und *Rosier* mit Hilfe der Darstellung der Chondriokonten in den Leberzellen machen konnten. Sie stellten fest, daß in der Läppchenperipherie sich eine dauernd tätige Zone, in der Intermediärzone eine wechselnd tätige und im Zentrum eine für gewöhnlich ruhende Zone befindet. Ebenso beschreibt *Forsgren* für die rhythmische Tätigkeit der Leber in der Dissimilationsphase das längste Verbleiben von Glykogen um die Vena centralis. Deshalb ist gut verständlich, daß dieses Kollapsbild am häufigsten in der Läppchenperipherie anzutreffen ist und gegen das Zentrum zu abnimmt.

In den dunklen Leberzellen habe ich mehrfach eine fast auf diese beschränkte Glykogenablagerung gefunden: allerdings muß dabei betont werden, daß das mir zur Verfügung stehende Material wegen zu später Konservierung für die Glykogendarstellung wenig geeignet ist. Es wäre aber denkbar, daß in den dunklen Zellen der Fermentstoffwechsel so stark darniederliegt, daß weder im Leben noch nach dem Tode eine Glykolyse eintreten kann. Ein deutliches Überwiegen gegenüber den hellen Zellen war auch bezüglich der Ablagerung von Lipofuscin zu beobachten. Die Schrifttumsangaben in dieser Frage sind sehr wechselnd. *Hayami* gibt keinen charakteristischen Unterschied des Fett- und Pigmentgehaltes der beiden Zellsorten an. *Böhm* fand die dunklen Leberzellen glykogenfrei und ärmer an Fett, während *Ravenna* den Gehalt an einer Lipoids substanz betont. *Adler* weist auf das Fehlen von Fett und Pigment in den hellen Leberzellen, die er für jugendliche Zellen ansieht, hin.

Auffällig gehäuft fand sich das Bild der dunkeln Zellen besonders bei Urämie, außerdem bei Schwangerschaft und etwas weniger deutlich ausgeprägt bei chronischem Ileus, also bei drei Krankheitsformen, die eine besonders starke Belastung für die Leber darstellen und durch die Überschwemmung mit Stoffwechselprodukten, die in der Leber weiter verarbeitet werden, leicht zur Überbelastung führen können. Bei meinem Material war diese Zellform 14mal bei Urämie, 4mal bei Gravidität, 2mal bei Ileus und 1mal bei Colitis ulcerosa besonders deutlich ausgeprägt.

Speicheldrüsen.

Die Befunde am exkretorischen Teil des Pankreas sind durch die Wiedergabe der Beschreibung von *Ogata* schon weitgehend und treffend dargestellt (s. Abb. 3). Bemerkenswert bleiben nur noch die Bilder, die bei Anwendung der Azanfärbung erhalten werden. Entsprechend den verschiedenen Stadien der Leberzellveränderungen geht die Entwicklung der zusammengefallenen, oft stiftförmig im Drüsenacinus liegenden Pankreasdrüsenzelle über einen Zustand mit völliger Überschwemmung

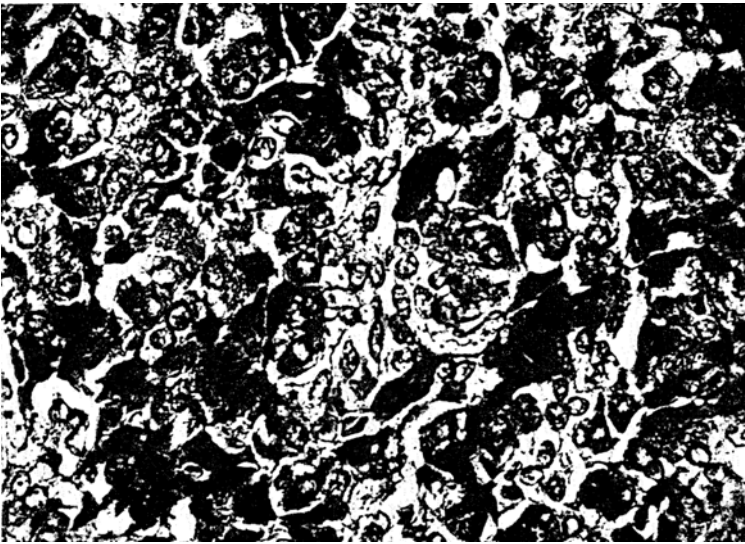


Abb. 3. Pankreas mit kollabierten Drüsenzellen. H.E.-Färbung 570fach.

des gesamten Protoplasmas mit roten Massen unter Verschwinden des Zellkerns. Aus diesem Bild entwickelt sich das Auftreten blauer Substanzen innerhalb der Kernmembran bis zur vollständigen Ausfüllung des Kerninneren unter Erhaltenbleiben des rotgefärbten Nucleolus. Dazu gleichsinnig verlaufen die Veränderungen an anderen exokrinen Drüsen. Die gleichartigen Entwicklungsstadien konnte ich an der Parotis, der Submaxillaris und der Tränendrüse beobachten. Auffällig war nur der außerordentlich starke Wechsel in der Häufigkeit dieser Zellformen in den einzelnen Drüsen. Während sich Drüsen fanden, in denen ein hoher Prozentsatz der Drüsenepithelien zusammengefallen, stiftförmig mit hyperchromatischen Kernen und gerunzelter Kernmembran zu sehen war, fehlt dieses Bild an anderen Drüsen vollständig. Es ist anzunehmen, daß dieser Wechsel durch den jeweiligen Grad der Tätigkeit der Drüse im Augenblick des Todes bedingt ist.

Niere.

An der Niere war ein entsprechender Funktionszustand an den Tubulusepithelien auffällig selten zu beobachten. Nur vereinzelt fanden sich von den Nachbarzellen stiftförmig zusammengedrückte Epithelien (s. Abb. 4). An diesen waren ebenfalls Farbvarianten festzustellen. Zum Teil waren diese veränderten Epithelien gleichmäßig hochrot gefärbt; andere zeigten das Auftauchen eines blaugefärbten Kerns mit rotem Nucleolus und schritten schließlich auch zu einer tiefblauen Färbung



Abb. 4. Stiftförmig kollabierte Nierenepithelien. H.E.-Färbung 780fach.

eines gleichmäßig dichten Protoplasmas fort. Von blauen Massen erfüllte Kerne dagegen waren vielfach in größerer Zahl feststellbar. Diese Färbungsänderung hängt aber sicher nur zu einem kleinen Teil mit den jetzt besprochenen physiologischen Zuständen der Zellen zusammen, ist vielmehr bedingt durch krankhafte Prozesse im Zelleben, auf die ich im zweiten Teil der Arbeit eingehen werde.

Endokrine Drüsen.

Am deutlichsten sind die beiden für die anderen Organe beschriebenen Stadien an der Nebenniere ausgeprägt und in ihrer Erscheinung täuschend ähnlich mit dem gleichartigen Zellbild der Leber (s. Abb. 5). Auch an der Nebennierenrinde finden sich zusammengesunkene und von den Nachbarzellen erdrückte Rindenzellen mit bläulich gefärbtem, dichten Protoplasma. Zum Teil liegen diese Zellen einzeln, zum Teil netzartig untereinander zusammenhängend. Das Protoplasma dieser

Zellen hat keinen Fettgehalt und keinen schaumigen Aufbau. Die Kerne dieser Zellen sind in der Azanfärbung regelmäßig bläulich gefärbt unter Erhaltenbleiben allein des rötlichen Nucleolus. Der Kern ist dabei deutlich kleiner als der der unveränderten Rindenzellen und zeigt eine gerunzelte Membran. In der H.E.-Färbung ist nur die kleinere Gestalt, die gerunzelte Membran und ein hyperchromatisches, verklumptes Chromatin erkennbar. Daneben finden sich viel seltener, meist in enger Nachbarschaft mit den blaukernigen Zellen gleichmäßig rot gefärbte, ebenfalls zusammengesunkene Zellen, in denen zum Teil ein Kern nicht

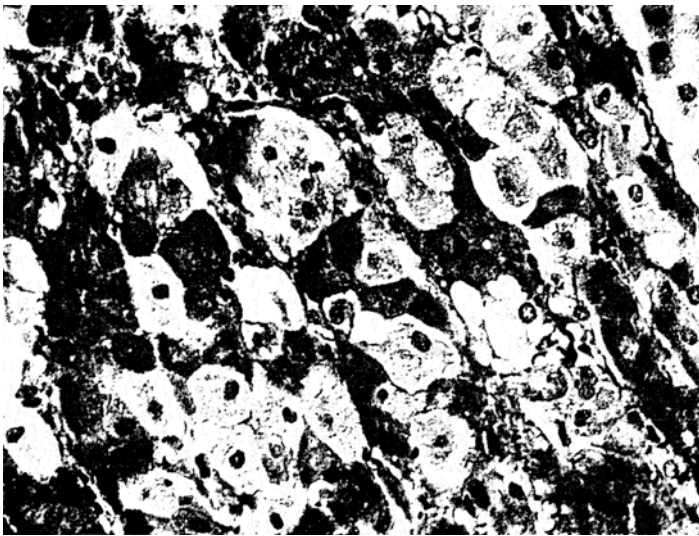


Abb. 5. Kollabierte Zellen der Nebennierenrinde. Azanfärbung. 460fach.

erkennbar ist, zum Teil der Kern schon deutlich blau gefärbt ist. Fortgeschrittene Absterbeerscheinungen oder Anzeichen für das Auftreten einer Lösung dieser Zellen aus dem epithelialen Verbands waren niemals vorhanden. Die Verteilung dieser Zellform war oft über die ganze Rinde gleichmäßig, nur selten wurden umschriebene Bezirke frei gelassen, so bei adenomatöser Hyperplasie. Vielfach fanden sich einzelne Schichten besonders bevorzugt. So in einem größeren Teil der Fälle das obere Drittel der Fasciculata und in einem kleineren Teil das unterste Drittel. Eine konstante Beziehung zu bestimmten Allgemeinerkrankungen konnte ich bei dem ziemlich kleinen Material, das ich überblicke, nicht auffindig machen.

An dem Inselorgan des Pankreas weicht das entsprechende Zellbild etwas von den vorher beschriebenen Organen ab; und das hat folgenden Grund. Das gestaltliche Kennzeichen der kollabierten Zellen entsteht

sonst durch die gegenseitige Beeinflussung der Zellen in geschlossenem epithelialen Verband; bei der lockeren Lagerung der Inselzellstränge kann sich aber dieses Moment nicht auswirken. Wir sind deshalb für die Erkennung dieses Zellstadiums allein auf die anderen Kennzeichen angewiesen. Der Wechsel in der Färbbarkeit der Kerne ist an dem Inselorgan außerordentlich groß (s. Abb. 6). In der Azanfärbung kann man alle Abstufungen an den Kernen beobachten. Es finden sich leuchtend rote, neben mehr bräunlichen bis zu den klar bläulich gefärbten Kernen. Dabei variiert auch die Kerngröße beträchtlich derart, daß sie mit dem

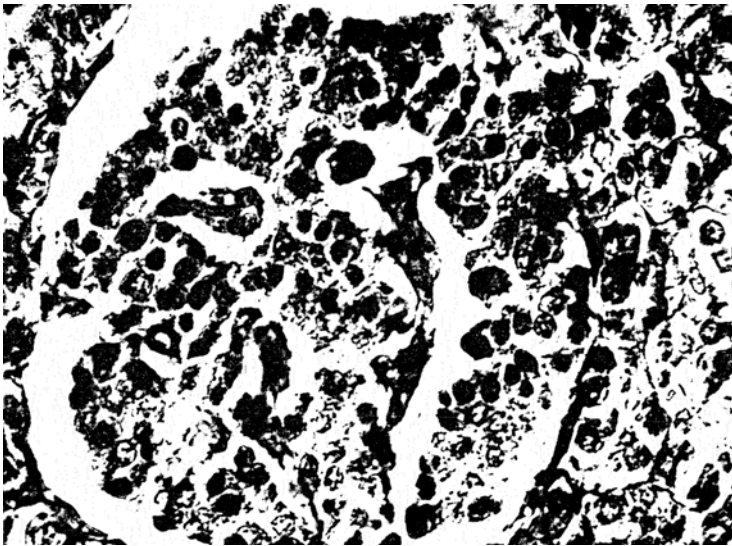


Abb. 6, Pankreasinsel mit wechselnder Kernfärbbarkeit. Azanfärbung. 570fach.

Auftreten des bläulichen Tones immer mehr abnimmt und zum Teil Schrumpfungsbilder bietet. Das Protoplasma erfährt parallel damit Veränderungen: Es erscheint von rotem Farbstoff überschwemmt, wird dunkler und dichter und kann schließlich sogar gleichmäßig bläuliche Farbe annehmen. Eine Folgerung über das Schicksal dieser Zellen konnte ich nicht ziehen; wegen der so rasch vorwärtsschreitenden Autolyse ist dabei auch die größte Vorsicht angeraten. Eine feste Beziehung zu bestimmten Erkrankungen, besonders dem Diabetes, konnte ich bis jetzt noch nicht ausfindig machen.

An der Hypophyse läßt sich die Veränderlichkeit der Zellen ebenfalls recht gut verfolgen. Schwierigkeiten bestehen nur in der Erkennung und Deutung, da ja die normale Hypophyse eine Fülle von Zellformen enthält. Am einfachsten und deutlichsten ist das Zellbild zu beurteilen an einer in ihren Zellformen vereinheitlichten Hypophyse, das ist die

Schwangerschaftshypophyse. In dieser kann man immer massenhaft erdrückte Epithelien finden, denen die Gestalt durch die Nachbarzellen aufgezwungen worden ist (s. Abb. 7). Es finden sich stiftförmig kollabierte, dreieckige und bizarr verzogene Zellformen. Die Kerne dieser Zellen bieten Bilder, die weitgehend der Pyknoseform ähneln, gekennzeichnet durch Verkleinerung mit Runzelung der Kernmembran und Hyperchromasie. In der Azanfärbung findet sich besonders in den stiftförmigen Zellen eine homogene rote Färbung des Protoplasmas, die deutlich aus dem Kern herausströmt. Daneben gibt es auch in diesen

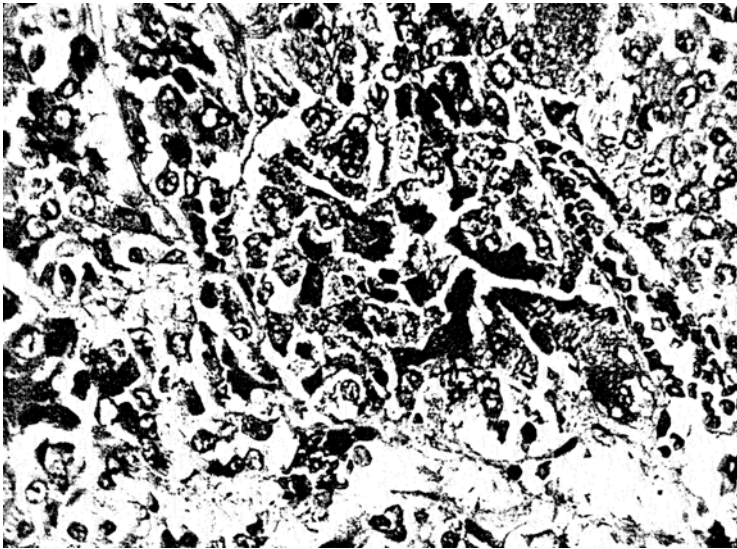


Abb. 7. Schwangerschaftshypophyse mit kollabierten Drüsenzellen. H.E.-Färbung, 460fach.

Zellen reichlich blaue Kerne mit rotem Nucleolus. Von dem Bild der Schwangerschaftshypophyse aus ist es dann auch möglich, dieselben Zellformen, wenn auch in viel geringerer Zahl, an anderen Hypophysen aufzufinden. Der Gehalt an solchen Zellen schwankt stark, es ließ sich aber bis jetzt noch kein deutlicher Zusammenhang mit innersekretorischen Störungen ausfindig machen.

Danach gibt es also in den meisten epithelialen Organen ein Zellstadium, das in seinen wesentlichen Merkmalen allen Organen gemeinsam ist. Am besten wäre es mit dem Namen „Kollaps der Zelle“ gekennzeichnet. Es ist charakterisiert durch seine zusammengefallene, von den Nachbarzellen gleichsam erdrückte Gestalt. In einem dichten Protoplasma liegt ein chromatindichter, wie pyknotischer Kern mit vielfach gerunzelter Kernmembran. Von *Ogata* ist nachgewiesen worden, daß es sich bei den Pankreasdrüsenzellen um eine Folge der Sekretions-

tätigkeit der Epithelien, und zwar das Bild nach erfolgter Sekretausstoßung handelt. Für die Stützellen der Darmschleimhaut ist die gleichartige Deutung schon seit langem allgemein anerkannt. Das Bild der dunklen Leberzelle ist im Schrifttum sehr verschieden gedeutet worden. *Adler* sieht in den hellen Zellformen Jugendformen wie in der fetalen Leber und in der Leber bei Regeneration im Gegensatz zur dunklen Leberzelle, die er als den bleibenden Zustand betrachtet. *Fiessinger* lehnt eine Abhängigkeit von der Verdauungstätigkeit ab und sieht in den dunklen Zellen degenerative Erscheinungen infolge Erschöpfung der Zellen, die häufiger die Folge einer pathologischen Einwirkung als einer physiologischen ist. Ähnlich hat sich *Pfuhl* entschieden: Er sieht in der hellen Form die tätige, gesunde und in der dunklen das Bild der erschöpften, alternden Zelle. Eine Beziehung zur Gallesekretion und eine Verbindung zu den Gallencapillaren, wie sie von *Heinrichsdorff* und *Ravenna* für die dunklen Leberzellen beschrieben werden, habe ich nicht finden können.

Wenn man die Gleichartigkeit dieses Zellbildes bei fast allen epithelialen Organen ins Auge faßt, ist man geneigt, dieses Bild durch eine allgemeingültige Deutung zu erklären. Da dieser Vorgang an den Pankreasdrüsenzellen und den Drüsenzellen der Darmschleimhaut am einwandfreiesten beobachtet worden ist, und hier als Zustand nach Ausstoßung des Sekretes erwiesen ist, liegt es nahe, dieselbe Deutung auch für die anderen Epithelformen anzunehmen. Für die Leber ist die Abgabe der Substanzen, die in der Leberzelle gespeichert waren, anzunehmen: und gleichartig auch für die innersekretorischen Drüsen die Entleerung ihres im Zellkörper gebildeten Inkretes. Für diese Organe ist nur der Nachweis der Ausstoßung nicht so leicht zu erbringen wie bei den exkretorischen Drüsen, da dabei keine sichtbare Entleerung in ein Gangsystem stattfindet. Auf diesen Ausstoßungsakt folgt anscheinend rein physiologisch ein Zustand der Erschöpfung der Zelle, der sich in dem Verlust des Zellurgors und der Schrumpfung des Kerns, also dem Zellkollaps, verrät. Für die Wiederaufnahme der sekretorischen Tätigkeit des Protoplasma ist anscheinend die Abgabe von Substanzen aus dem Kern an das Protoplasma notwendig. Diese läßt sich bei sämtlichen beschriebenen epithelialen Drüsenorganen in der Azanfärbung an der Abgabe roter Kernsubstanz an das Protoplasma scheinbar ohne größere Läsion der Kernmembran mit folgender Überschwemmung des ganzen Zelleibes beobachten. Die Entleerung des Kerninneren ist dabei an der auftretenden Blaufärbung des Kernes erkennbar. Anscheinend handelt es sich bei dem abgeänderten Kerninhalt um eine wässrige Flüssigkeit, wie aus der vollständig fehlenden Färbbarkeit dieser Substanz mit anderen Kernfarbstoffen und dem Beginn der Ansammlung in Vakuolenform zu entnehmen ist. Dem zurückbleibenden Nucleolus

kommt dann anscheinend die Rolle zu, die Wiederherstellung der Kernsubstanz herbeizuführen.

Durch das Auftreten der Blaufärbung des Kernes nach erfolgter Sekretabgabe ist uns ein bedeutungsvolles Mittel in die Hand gegeben, uns ein Bild von dem Grad der Tätigkeit einer sezernierenden Drüse zu verschaffen. Gerade für die Bewertung innersekretorischer Drüsen kann diese Möglichkeit bei einem Fehlen sonstiger morphologischer Veränderungen vielleicht wichtige Aufschlüsse über die Fehlfunktion einer Drüse abgeben.

Die Abgabe von Kernsubstanzen an das Protoplasma ist schon 1883 von *Ogata* für die Sekretion der Pankreasdrüsenzellen beschrieben worden, 1898 von *R. Hertwig* bei Aktinosphärium, und 1910 von *R. Goldschmidt* durch einen allgemeinen Grundsatz festgelegt worden, derart, daß alle lebhaften Stoffwechselvorgänge der Zelle eingeleitet werden durch Austritt von Kernchromatin ins Plasma. Besonders für die Leberzellen ist von *Cartier* der Vorgang des Austritts von Präzymogen aus dem Kern ins Protoplasma im Verlaufe der Verdauung angegeben worden. Für die Pinealzellen ist eine ähnliche Kernexkretion ins Protoplasma von *Krabbe* und später von *Richard Meyer* beschrieben worden. Von *Berg* ist auch an Leberzellen eine Abgabe von Fett, Pigment, Glykogen und Eisen aus den Kernen an das Cytoplasma nachgewiesen worden. Bei der Pigmentbildung konnten *Rössle* und *Apitz* den Übertritt eines Kernsekretes ins Protoplasma nachweisen.

Der Zelltod.

Wenn man das weitere Schicksal der zusammengefallenen Zellen verfolgt, kann man feststellen, daß bei einem kleinen Teil dieser veränderten Zellen das Kollapsstadium in den Zelltod übergeht.

An der Leber ist zu beobachten, wie sich die zusammengesunkenen, dunklen Leberzellen aus der Verbindung mit ihren Nachbarzellen lösen, wie dadurch ein heller Spaltraum zwischen den Zellen auftritt und schließlich die absterbende Leberzelle ohne Verbindung zu dem Leberparenchym frei im perivaskulären Lymphraum und schließlich auch in der Capillarlichtung schwimmt (s. Abb. 8 u. 9). Dabei erfährt die Leberzelle eine deutliche Abrundung des Zelleibes, der Kern wird stärker pyknotisch, das Protoplasma eosinophil.

Die gleiche Entwicklung ist an den Nierentubuli festzustellen. Die zusammengedrückten, stiftförmigen Epithelzellen lösen sich an ihrer Basis von der Basalmembran ab und werden langsam durch den Druck der Nachbarzellen in die Höhe gehoben und in die freie Kanälchenlichtung abgestoßen (s. Abb. 10).

Bei den anderen epithelialen Organen habe ich diesen Übergang aus dem Kollapsstadium in den Zelltod nicht beobachten können. Auch an

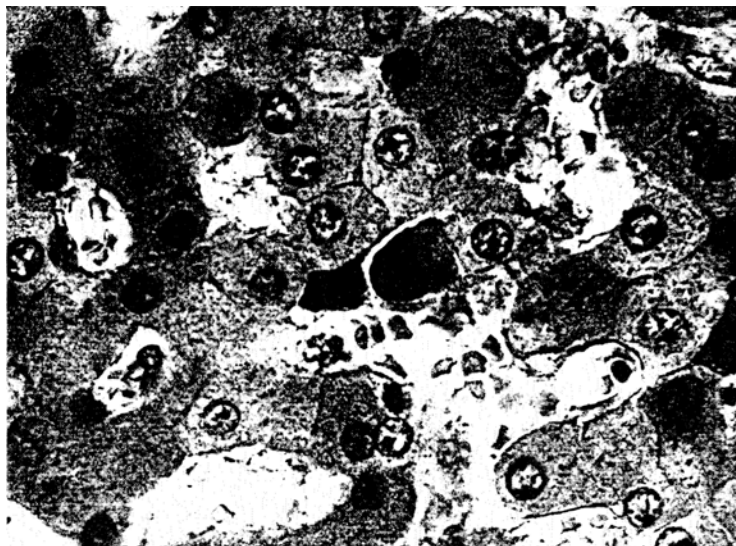


Abb. 8. In Ablösung begriffene dunkle Leberzellen. H.E.-Färbung. 780fach.

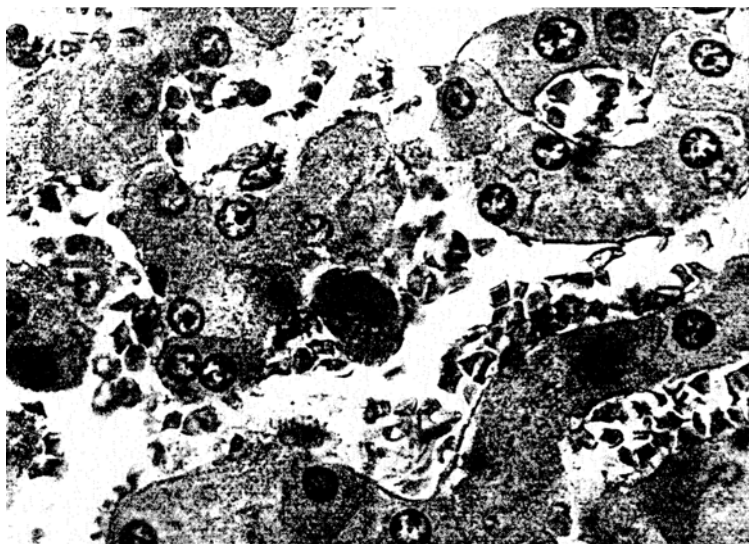


Abb. 9. Ablösung einer dunklen Leberzelle. H.E.-Färbung. 780fach.

der Nebenniere, an der *v. Lukadon* das Absterben und die Abstoßung abgestorbener Epithelien beschrieben hat, habe ich niemals ein gleichartiges Bild gefunden.

Von grundsätzlicher Wichtigkeit erscheint mir aber die große Ähnlichkeit zwischen dem Erschöpfungsstadium nach erfolgter Ausstoßung des Sekretes und dem beginnenden Zelltod. Schon bei gewöhnlicher H.E.-Färbung ist eine große Übereinstimmung vorhanden: Bei beiden Zuständen die Abnahme des Zellurgors mit Kollaps, das dichte eosinophile Protoplasma und der hyperchromatische Kern mit gerunzelter Kernmembran. Von *Schmaus* und *Albrecht* sind die Bilder des Zelltodes schon 1897 genau dargestellt worden. In der Azanfärbung wird

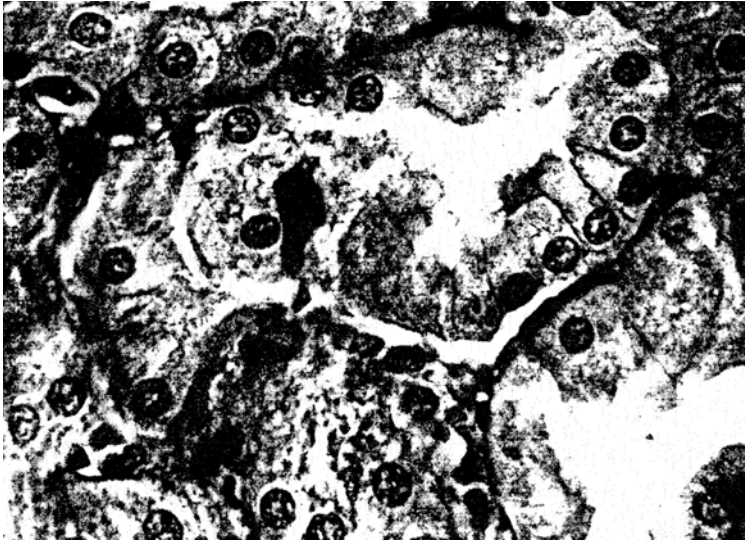


Abb. 10. Abstoßung eines kollabierten Nierenepithels in die Kanälchenlichtung. H.E.-Färbung. 780fach.

die Übereinstimmung noch deutlicher, wenn man die verschiedenen Stadien des Zelltodes, z. B. an einem Nekroseherd der Leber betrachtet. Zunächst unmittelbar angrenzend an den zentralen Detritus liegen Leberzellen mit erhaltener Gestalt von gleichmäßig tiefblauer Farbe. Nach außen davon wird bald ein vollständig blauer Kern sichtbar, in dem noch weiter nach außen schließlich ein roter Nucleolus auftaucht. Daran schließt sich nach außen eine Zone mit rot überschwemmtem Protoplasma bei blauem Kern mit rotem Nucleolus und weiter gleichmäßig rot gefärbte Leberzellen unter Verschwinden des Kerns. An der Grenze dieser Zone sind dann auch die Entwicklungsformen zu beobachten, der Austritt der roten Substanz aus dem Kern mit anfänglicher Lagerung ausschließlich in Ringform um den Kern.

Wir sehen also bei dem Zelltod genau dieselben Stufen wie bei der Sekretionstätigkeit. Anfangs verläuft die Entwicklung vollständig gleich-

sinnig bis zum Austritt der roten Nuclearsubstanz aus dem Kerninneren. Anscheinend trägt diese Ausstoßung von Kernsubstanz ins Protoplasma notwendige Stoffe dem Protoplasma zu, damit eine Erholung aus dem Erschöpfungsstadium eintreten kann. Bei dem Sekretionskollaps führt diese Ausstoßung wieder zur Erholung, während beim nekrobiotischen Zellkollaps die Zuführung dieser Kernsubstanzen eine Erholung nicht mehr herbeiführen kann.

Von den späteren Stadien des Zelltodes sind bei den üblichen Kernfärbemethoden die Ausstoßung von Chromatin in das Cytoplasma und der Kernzerfall lange bekannt. Es erscheint, als ob diese nur in der Azanfärbung feststellbare Ausstoßung nur den ersten Teil dieses Vorganges darstellt.

Wie geeignet die Azanfärbung für Beobachtungen von Kernveränderungen ist, wird besonders dadurch ersichtlich, daß es mit Hilfe dieser Färbung gelingt, in abgestorbenen Zellen, die bei der H.E.-Färbung keine Spur eines Kernes mehr erkennen lassen, deutliche, allerdings blau gefärbte Kerne darzustellen. Dadurch ist die Azanfärbung gerade auch für die Beurteilung von abgestorbenen Geweben oft von unersetzlichem Wert.

Daß die Annahme blauer Anilinfarbstoffe durch den Kern nicht nur im Verlaufe der physiologischen Sekretion eintritt, sondern auch als Kennzeichen eines krankhaften Geschehens, wird noch durch zwei Beobachtungen bekräftigt. Einmal fand sich in verfetteten Leberzellen fast regelmäßig ein blau gefärbter Kern, und zwar sowohl bei feintropfiger Verfettung wie auch bei Umwandlung der Leberzelle in einen großen Fetttropfen unter Verdrängung des Kernes an die Wand. Vielfach war dabei auch eine Rotfärbung des restlichen Cytoplasmas zu beobachten, wahrscheinlich als Folge eines Übertritts von Kernsubstanzen in das Protoplasma.

Die andere Bekräftigung war in der Blaufärbung der Kerne der Nierenepithelien bei nephrotischen Veränderungen zu sehen. Besonders als Begleiterscheinung einer akuten und subakuten Glomerulonephritis und bei Hydronephrose fand sich diese Kernveränderung in gehäuftem Auftreten.

Ich glaube, daß man damit ein sehr feines und recht frühzeitiges Kennzeichen für eine Epithelschädigung besitzt, die uns eine Erkennung zu einer Zeit ermöglicht, wo andere gröbere morphologische Veränderungen noch fehlen.

Eine gröbere Form der Ausstoßung von Kernsubstanzen in Form der Chromatinausstoßung im Verlaufe des Zellunterganges war häufiger bei der Leber bei Urämie und Eklampsie zu beobachten. Dabei auftretende Bilder bieten eine Parallele zu den vorher geschilderten Kernveränderungen. Dabei bilden sich um die ausgestoßenen Chromatinbrocken im Protoplasma in der Azanfärbung blaue Höfe von derselben

Färbung wie der blaue Vakuoleninhalt der geschädigten Kerne. Diese blauen Höfe um den roten Chromatinbrocken sind größtenteils längs-oval gestaltet, vielfach gehen aber davon noch plumpe Fortsätze in das angrenzende Protoplasma ab. Zum Teil ist nun zu beobachten, wie sich schon vor der Ausstoßung um einen zapfenförmig in das Protoplasma vorspringenden Teil der Kernmembran ein bläulicher Halbmond ansammelt. In der H.E.-Färbung ist an der Stelle des blauen Hofes nur eine ungefärbte Vakuole erkennbar, in deren Inneren ein stark lichtbrechendes Körnchen gelegen ist. Vielleicht ist dieses Bild so zu deuten,

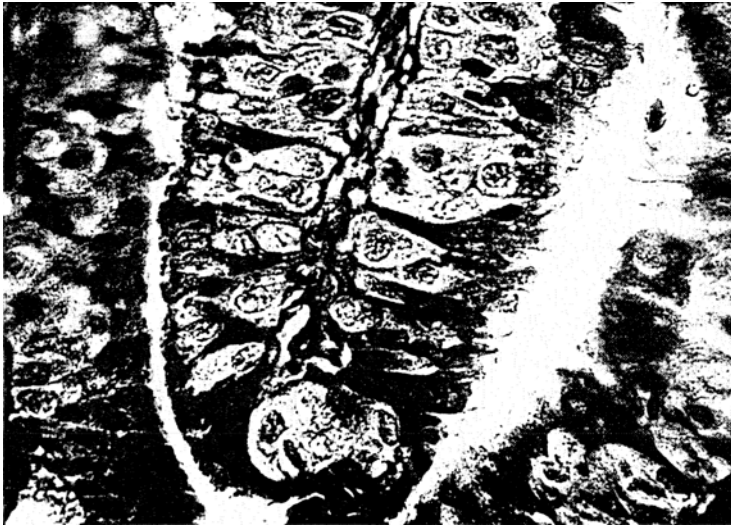


Abb. 11. Stiftförmig kollabierte Epithelien in einem Adenom. H.E.-Färbung. 520fach.

daß an der vorgebuckelten und gedehnten Stelle die Kernmembran nur für eine sich in der Azanfärbung blau färbende Flüssigkeit durchlässig wird und den abnorm beschaffenen Kernsaft austreten läßt. Darauf folgt dann in die Blase des ausgetretenen Kernsaftes hinein der Austritt des Chromatinbrockens. Diese Form des Chromatinaustritts zum Teil unter vollständiger Auflösung des Kerns konnte ich 4mal bei Eklampsie und 7mal bei Urämie beobachten.

Überraschend erscheint es nun, daß man das Bild des Zellkollapses auch gehäuft in Geschwülsten beobachten kann. In Adenomen mit regelmäßiger Drüsenbildung wie auch in Adenocarcinomen und soliden Carcinomen finden sich zwischen den regelrecht ausgebildeten Geschwulst-epithelien stiftförmig erdrückte Zellelemente (s. Abb. 11). Auch hierbei ist zum Teil eine diffuse Rotfärbung des Protoplasmas oder eine intensiv blaue Färbung mit dem Auftreten blauer Substanzen in den Kernen zu

beobachten. Zum Teil mag wohl dieses Bild besonders bei Vorhandensein regelrechter Drüsenbildung durch einen postsekretorischen Kollaps zu erklären sein, während zum Teil besonders in den soliden Geschwülsten ein Kollaps im Beginn des Zelltodes anzunehmen ist.

Zusammenfassung.

Das Bild des Zellkollapses wird für den größten Teil der epithelialen Organe beschrieben und in zweifacher Weise gedeutet: Erstens als Erschöpfung nach erfolgter Sekretausstoßung und zweitens als Zeichen der Zellschädigung und des beginnenden Zelltodes. Bei beiden Kollapsformen ist in der Azanfärbung ein Übertritt roter Kernsubstanz in das Protoplasma zum Teil unter völliger Überschwemmung desselben zu beobachten. Dabei tritt eine blau färbbare Substanz im Kern auf unter Erhaltenbleiben des roten Nucleolus. Anscheinend führt diese Abgabe von Kernsubstanz beim Sekretionskollaps zur Erholung der Zelle, während bei beginnendem Zelltod diese Abgabe erfolglos bleibt. Das Bild der Blaufärbung des Kernes gibt uns deshalb die Möglichkeit, die Tätigkeitsintensität einer Drüse abzuschätzen und frühzeitige Epithelschädigungen zu erkennen.

Schrifttum.

- Adler, L.*: Beitr. path. Anat. **35**, 127 (1904). — *Apitz, K.*: Virchows Arch. **300**, 89 (1937). — *Berg, W.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **38**, 644 (1935). — *Böhm, J.*: Z. Zellforsch. **15**, 272 (1932/II). — *Carlier, W.*: Cellule **22**, 2, 431 (1905). — *Feulgen, R. u. H. Rossenbeck*: Hoppe-Seylers Z. **135**, 203 (1924). — *Fiessinger, M.*: Rev. gen. Histol. **4**, 387 (1911). — *Forsgren, E.*: Klin. Wschr. **1929 I**, 1110. — *Goldschmidt, R.*: Arch. Zellforsch. **4**, 81 (1910). — *Hayami, T.*: Beitr. path. Anat. **39**, 280 (1906). — *Heinrichsdorff*: Virchows Arch. **248**, 48 (1924). — *Hertwig, R.*: Abh. bayer. Akad. Wiss. **19** (1898). — *Krabbe, K.*: Anat. H. **54**, 187 (1917). — *Lukadon, W. v.*: Beitr. path. Anat. **101**, 197 (1938). — *Meyer, Richard*: Z. Zellforsch. **25**, 83 (1936). — *Noel, R. et M. Rosier*: Presse méd. **72**, 732 (1924). — *Ogata, M.*: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1883**, 405. — *Pfuhl, W.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. V, 2. S. 323. Berlin: Julius Springer 1932. — *Ravenna, P.*: Z. Zellforsch. **15**, 272 (1932/II). — *Rössle, R.*: Z. Krebsforsch. **2**, 291 (1904). — *Schmaus, H. u. J. Albrecht*: Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, S. 470. 1896.