

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Prof. Dr. E. Leupold].)

Untersuchungen an Gewebsemboli en in Lungenarterien als Beitrag zur Frage anoxämischer und dysorischer Schädigungen¹.

Von
H. Guillery.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. März 1939.)

In der vorhergehenden Veröffentlichung² über das Verhalten überpflanzter Organstücke hatte ich Bedenken gegen die von Letterer, Schürmann u.a. vertretene Ansicht geäußert, daß man die Vorgänge beim Abbau des Transplantates auf dysorische Wirkungen des umgebenden Blutes beziehen dürfe. Dazu führte insbesondere das Vorhandensein von 4 Zonen am Transplantat, von denen die Außenzone aus lebendem Parenchym besteht und trotz verschiedener Nachbarschaftsbeziehungen zu Blut und Blutgefäßen nichts zeigte, was als dysorische Schädigung aufgefaßt werden konnte.

Die Absicht, diese Fragen weiter zu verfolgen und die Richtigkeit der Deutung weiter zu prüfen, führte zu der Überlegung, wie das Transplantat in noch engere Berührung mit dem Blut gebracht werden und dann vielleicht noch deutlicher zeigen könnte, ob Schädigungen der erörterten Art auftreten. Der Versuch *in vitro* mit explantiertem Gewebe würde dabei zwar auf einfachste Weise gestatten, Blut und Gewebe zusammenzubringen, schien aber ungeeignet zu sein, weil die Erfahrung bei der Gewebezüchtung gegen diese Anordnung spricht und lehrt, daß auf diese Weise Gewebe kaum überleben kann.

So ergab sich, als vielleicht aussichtsreiche Versuchsanordnung bei Abwandlung der üblichen Transplantationsverfahren die Übertragung der zu untersuchenden Organstücke als Emboli in die Lungenarterien. Meines Wissens ist nur in der experimentellen Geschwulstforschung von diesem Verfahren Gebrauch gemacht und das Verhalten solcher Emboli mikroskopisch untersucht worden, so daß keine in diesen Zusammenhang gehörenden Veröffentlichungen zu erwähnen sind.

Bei 18 Katzen und Kaninchen wurden Gewebsstücke als Lungenemboli übertragen. Eine Anzahl weiterer solcher Versuche mißlang, indem die Tiere den Eingriff nicht überstanden. Die Zahl der erfolgreichen Transplantationen kann nur

¹ Die Untersuchungen wurden ausgeführt mit Unterstützung durch die Gesellschaft der Freunde und Förderer an der Universität Köln.

² In diesem Heft.

ungefähr mit etwa 250 angegeben werden, weil es die Arbeitsweise mit sich brachte, daß die eingespritzten kleinen Organstücke nicht genau gezählt wurden. Diese Transplantate sind teils auto-, teils homoioplastische. Verwendet wurden Leber, Niere und Speicheldrüse.

Kaninchen vertragen diesen Eingriff schlecht, man darf nur wenige Gewebsstücke embolisch in die Lungen bringen, wenn das Tier danach noch tagelang leben soll. Katzen vertragen viel reichlichere solche Embolien.

Die Arbeitsweise war bei beiden Tierarten gleich: Am narkotisierten Tier wird eine V. jugularis freigelegt, und eine Glaskanüle wird eingebunden. Sie wird durch ein kurzes Stück Gummischlauch mit einer Rekordspritze verbunden, deren Ansatzstück so weit sein muß, daß Organstücke von genügender Größe eingespritzt werden können. Bei homoiplastischen Überpflanzungen wurden 2 Tiere in dieser Weise vorbereitet. Dann wurde das zur Embolie benötigte Material beschafft: Keilexcision aus der Leber, Nephrektomie, Exstirpation einer Speicheldrüse. Die Übertragung konnte nun ohne Zeitverlust unter Vermeidung einer Gewebeschädigung durch längeres Aufbewahren außerhalb des Körpers erfolgen und z. B. auch bei 2 Tieren fast gleichzeitig. Die eingespritzten Organstücke waren bei den verwendeten Tierarten 1—2 mm groß, zum Teil aus später erörterten, nicht methodisch bedingten Gründen noch kleiner. Diese Stückchen wurden mit Tyrodelösung eingespritzt, und zwar schußweise, so daß eine unerwünscht starke und allzu plötzliche Schädigung des Tieres möglichst vermieden wurde. Als Regel erholtete sich das Tier in einigen Stunden und konnte tagelang am Leben bleiben. Einige Stunden bis einige Tage nach dem Eingriff wurden die Tiere getötet. Die herausgenommenen Lungenteile wurden nach Paraffineinbettung in Stufenserien untersucht.

Die Lungenbefunde.

Es entstehen hämorrhagische Infarkte, die ihrem Alter entsprechende makroskopische Befunde zeigen. Die größeren Emboli sind makroskopisch leicht zu finden, die kleineren werden beim Serienschneiden aufgesucht. In den frühesten Stadien lassen sich einzelne Emboli leicht aus den Arterienästen herausnehmen und werden dann gesondert verarbeitet. In der Regel wurde der in der Arterie liegende Embolus im Zusammenhang mit den umgebenden Teilen untersucht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt das infarzierte und das übrige Lungengewebe nichts hier Erwähnenswertes. Die Emboli liegen zum Teil als völlig verstopfende Pfröpfe der Gefäßwand überall dicht an. Oft besteht ein solcher Pfröpf aus mehreren Stückchen des gleichen Organes oder aus Teilen verschiedener Organe (z. B. nach gleichzeitiger Einspritzung von Speicheldrüsen- und Leberstückchen). An den Enden der mehrere Millimeter langen Pfröpfe sitzen ihnen Blutthromben auf, oder sie ragen auch frei in flüssiges Blut. Häufig verstopfen die Gewesemboli die Gefäßlichtung nicht ganz. Dann findet man Stellen, an denen Oberflächenteile des Embolus unmittelbar an flüssiges Blut oder an kleine, in Verklebungen eingeschlossene Ansammlungen von Serum angrenzen. Es gibt, zusammenfassend gesagt, alle erdenklichen Arten von Nachbarschaftsbeziehungen der Emboli zu angrenzenden Teilen der Gefäßwand, zu flüssigem Blut, Serum und Thromben.

Die Leber-, Nieren- und Speicheldrüsenstückchen verhalten sich histologisch als Lungenemboli genau so wie als subcutane oder intraperitoneale Transplantate. Es entstehen 4 Zonen, von denen die außen gelegene aus lebenden Zellen besteht. Beim Leberstückchen ist diese Zone schmal und oft unterbrochen, beim Nierenstückchen breiter; beim

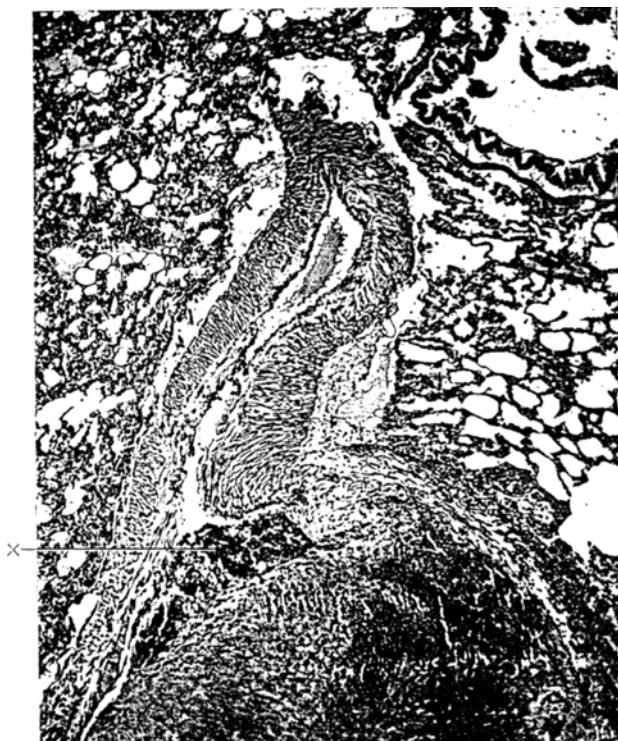


Abb. 1. Leberembolus in Lungenarterie, homoioplastisch, 4 Tage, Kaninchen. Ein größerer Herd lebenden Randgewebes ragt frei in die Lichtung eines abzweigenden Seitenastes (X). Der übrige Embolus größtenteils kernlos und in Abbau.

Embolus aus Speicheldrüsengewebe ist die lebende Außenzone am ausgeprägtesten vorhanden. Man findet zahlreiche Mitosen in dieser Zone und in späteren Stadien Regenerate der Ausführungsgänge. Über den Enderfolg der Einheilung oder des schließlichen Parenchymuntergangs geben die Versuche keine Auskunft, weil die Tiere nach längstens 9 Tagen getötet wurden.

Die lebende Randzone ist überall da, wo sie mit Blut und Blutbestandteilen in Berührung kam, genau so ausgebildet und genau so reich an Mitosen, wie an den anderen Stellen, wie etwa in Berührung mit der

Gefäßwand oder umgebender Granulation. Nur dort, wo ein Embolus aus mehreren Organstückchen besteht, fehlt an den Berührungsflächen aneinanderliegender Stückchen die lebende Außenzone. Hier fehlen aber auch die übrigen Zonen.

Da in allen wesentlichen Punkten eine große Übereinstimmung mit dem Verhalten anderer Transplantate besteht — auch z. B. hinsichtlich

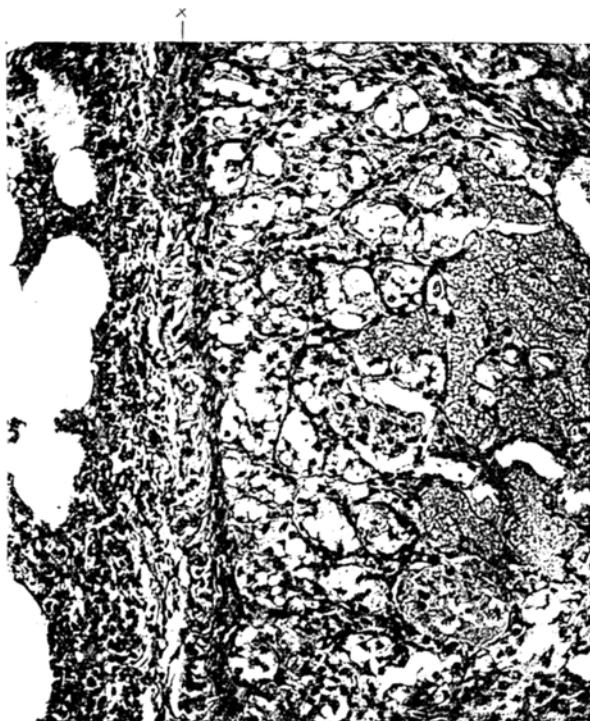


Abb. 2. Nierenembolus in Lungenarterie, autoplastisch, 9 Tage, Katze. Der Arterienwand (5) dicht anliegend eine breite Schicht lebenden Nierengewebes. Unter dieser Schicht (rechts) abgebantes kernloses Gewebe.

der Unterschiede bei Auto- und Homoiotransplantation — darf ich mich mit dem Hinweis auf die früher geschilderten weiteren Einzelheiten begnügen und mit der Wiedergabe solcher Befunde bei Lungenembolien in Abbildungen (Abb. 1—3).

Besonderheiten kleinster Gewebsemboli.

Weil bei den ersten Versuchen gefundene kleinste Emboli in Lungenarterienästen vom eben geschilderten Verhalten abwichen, wurde in den späteren Versuchen darauf geachtet, daß außer den möglichst großen auch besonders kleine Organstückchen eingespritzt wurden.

Diese zeigen Unregelmäßigkeiten in der Ausbildung der Zonen. Darauf war auch früher schon hingewiesen worden (z. B. von Letterer), und es ist bekannt, aber nicht weiter erörtert, daß es eine Mindestgröße des zonenbildenden Transplantates gibt. Diese Mindestgröße ist bei den einzelnen Organen etwas verschieden. Es gibt kleinste Emboli, an denen die sonst vorhandene Innenzone fehlt. Man findet dann zentral

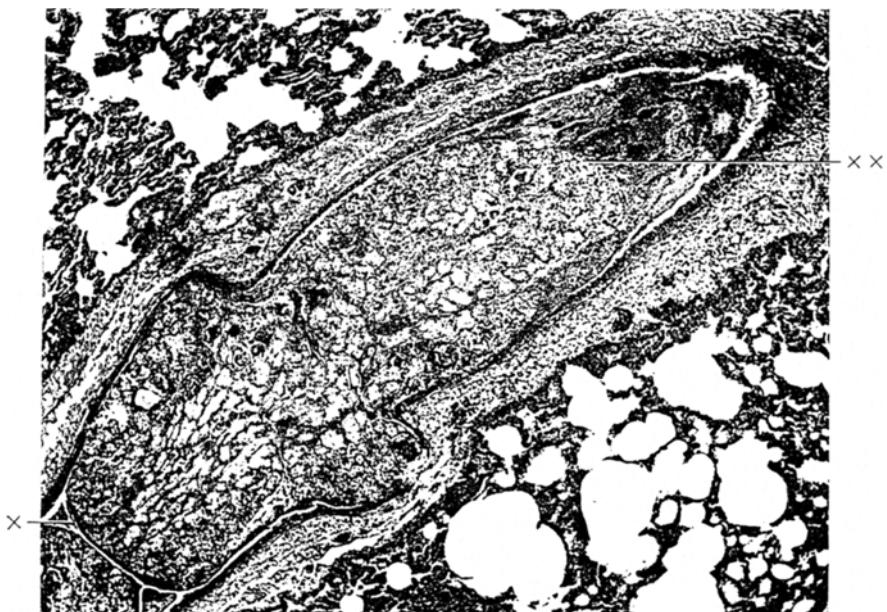


Abb. 3. SpeicheldrüseneMBOLUS IN LUNGENARTERIE, autoplastisch, 2 Tage, Katze. Der aus (bei X aneinander grenzenden) 2 Drüsentrüchen bestehende Embolus hat eine breite Außenzone lebenden Gewebes, auch dort wo er (bei XX) frei in die Lichtung ragt und ihm ein Thrombus aufsitzt.

eine kleine Ansammlung von teils erhaltenen, teils zerfallenen Leukozyten. Dann folgen 2 Schichten, zunächst eine Schicht kernlosen oder doch weitgehend zerstörten Parenchyms und dann die Außenzone lebender Parenchymzellen (Abb. 4). Andere der kleinsten Transplantate haben auch keine zentrale Leukozytenansammlung und zeigen also nur 2 Schichten, von denen die innere aus totem Parenchym mit Abbauveränderungen und die äußere aus lebendem Parenchym besteht (Abb. 5). Endlich gibt es kleinste, nur aus lebendem Parenchym bestehende Transplantate. Solche Befunde können natürlich bei tangentialer Schnittführung durch Randteile des Embolus vorgetäuscht werden, was sich in Schnittserien ja ausschließen oder feststellen läßt.

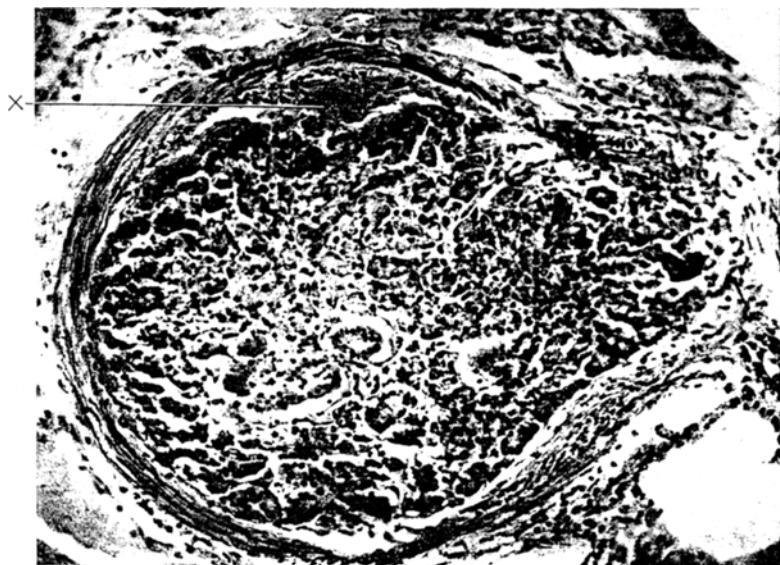


Abb. 4. SpeicheldrüseneMBOLUS in Lungenarterie, homoiplastisch, 20 Stunden, Kaninchen. Randzone lebenden Gewebes, auch dort wo der Embolus der Gefäßwand nicht anliegt und an flüssiges Blut grenzt (X). Im Zentrum kleine Herde entkernten Parenchyms (also angedeutet 2--3 Zonen).



Abb. 5. Nierenembolus in Lungenarterie, autoplastisch, 9 Tage, Katze. Fast völlig eingehüllt, nur einige kleine Herde mit kernlosen Zelltrümmern.

Ergebnisse.

Trotz der denkbar nahesten Nachbarschaft der Gewebsemboli in Lungenarterien mit Blut und Blutbestandteilen zeigen solche Emboli keine Veränderungen, die als Folge dysorischer oder anorischer Schädigung aufgefaßt werden könnten. Die Randteile der Emboli, also dem Blut nächst benachbarte Teile, enthalten lebendes Parenchym.

Die Zonenbreite der einzelnen Schichten, die sich wie beim subcutanen und intraperitonealen Transplantat ausbilden können, scheint von jedesmal gleichen Faktoren abhängig zu sein. Da sie nicht wesentlich wechselt, dürfte die Durchtränkbarkeit der Schichten des Transplantates bzw. Embolus bei der Zonenbildung eine Rolle spielen, und zwar die Durchtränkung der lebenden Außenschicht mit ernährender Umgebungsflüssigkeit, die Durchtränkung der nächstfolgenden wahrscheinlich toten Schicht mit heterolytisch wirkenden Stoffen. Die Unterschiede der Zonenbreite bei einzelnen Organen dürften in Übereinstimmung mit Befunden am subcutanen und intraperitonealen Transplantat außer von der Durchtränkbarkeit, d. h. den Unterschieden des dichteren oder weniger dichten Gefüges der lebenden oder toten Schichten, ferner noch abhängig sein von der unterschiedlichen Empfindlichkeit der einzelnen Parenchyme. Die breite lebende Randzone des Speicheldrüsenteiles und die nur angedeutete Zone am Leberstück werden so zu deuten sein.

Von diesen Vorstellungen ausgehend ergibt sich, daß die Zonen bei kleinsten Stücken ebenso breit sein werden wie bei größeren, daß also beispielsweise bei einer $30\text{ }\mu$ breiten lebenden Zone und ebenso breiter darunter gelegener kernlosen Schicht ein Embolus von $120\text{ }\mu$ Durchmesser keinen Raum für weitere zentrale Zonen hat. Bei einem Embolus von $60\text{ }\mu$ Durchmesser ist demnach also zu erwarten, daß er ausschließlich aus lebendem Gewebe besteht. Tatsächlich trifft das auch zu mit der Einschränkung, daß an den kleinsten Organstückchen mit besonders kleiner Innenzone die Randzone breiter ist als bei größeren Stückchen. Vielleicht darf man annehmen, daß die zentralen, autolytisch zerfallenden Teile die überlebende Randzone schädigen können, und daß deshalb diese Randzone um so größer ist, je kleiner der tote zentrale Herd ist. Da bei den kleinsten Organstückchen zentrale tote Teile vollkommen fehlen, und da diese Teile ausschließlich lebendes Parenchym enthalten, müßten derartige Emboli vielleicht in reinster Form die dysorische durch nichts komplizierte Schädigung zeigen. Es ist vielleicht besonders beachtenswert, daß auch an solchen Organstückchen nichts festgestellt werden kann, was als dysorische Schädigung gedeutet werden könnte.

Die Untersuchungen ergeben nebenbei, daß die Überpflanzungsbedingungen bei der Verwendung kleinsten Organstückchen für die Aussicht auf Erhaltenbleiben des Gewebes am günstigsten sind. Rechnerisch ist bei einer $30\text{ }\mu$ breiten lebenden

Randzone zu erwarten, daß von einem 1 ccm großen Organstück 1,79% des Parenchys in der Randzone zunächst lebend bleibt. Bei einem 1 cmm großen Organstück würden dagegen, rechnerisch ermittelt, zunächst 16,9% Parenchym in der Randzone am Leben bleiben. Das Breiterwerden der Randzone bei besonders kleinem nekrotischen Zentrum bringt es mit sich, daß die errechnete letztgenannte Zahl noch zu klein ist, und daß tatsächlich am kleineren Organstück also noch mehr Parenchym überlebt.

Die naheliegende Schlußfolgerung, durch Überpflanzung kleinsten Organstückchen eine Verbesserung des Transplantationserfolges zu versuchen, ist nicht neu (*Borst*). Dahingehörende Arbeiten stammen von *Cristiani, Carraro, Kurtzahn* und *Hübener, Küttner*. Bei diesen Untersuchungen ist allerdings nicht das Transplantat als Embolus übertragen, aber doch auch die Überlegung berücksichtigt worden, daß kleinste Stückchen am besten einheilen müßten.

Es mag noch erwähnt werden, daß die Lungenemboli vor den anderen Transplantaten, besonders verglichen mit den subcutanen, den Vorzug haben, daß die Gefahr hinzu kommender Infektionen am besten vermieden wird, und daß die Einheilungs- und Umwandlungsvorgänge in reinster Form beobachtet werden können, weil die traumatische Schädigung des Transplantationsortes und die etwa hinzu kommenden Veränderungen der Wundheilung und Entzündung die geringsten sind.

Solange es erörternswert ist, ob ein dysorischer Gewebeschaden nachgewiesen werden kann, wird es sich empfehlen, den ursprünglichen Begriff der dysorischen Gewebeschädigung beizubehalten. *R. Müller* hat neuerdings Arbeiten von *Eppinger* in diesen Fragenkreis einbezogen, was ich als unzweckmäßig bezeichnen möchte, ohne hier näher darauf einzugehen. Schädigungen, bei denen eine schlechtere Sauerstoffversorgung der Parenchymzellen dadurch verursacht wird, daß Blutflüssigkeit das Gewebe durchtränkt hat, möchte ich nicht zu den dysorischen, sondern im Sinne der Auffassung von *Eppinger* zu den anoxämischen Schädigungen rechnen. Nur für den ursprünglichen Begriff des dysorischen Gewebeschadens gilt, daß bei den hier mitgeteilten Untersuchungen an Transplantaten, die als Gewebsemboli in Lungenarterien gebracht wurden, und die wohl am ehesten dysorische Schädigungen zeigen müßten, nichts von solchen Schädigungen nachgewiesen werden konnte. Das heißt, es war nichts zu finden, was im Sinne einer Parenchymschädigung durch umspülendes und durchtränkendes Blut oder durch Blutbestandteile gedeutet werden konnte.

In Übereinstimmung mit den Befunden am subcutanen und intraperitonealen Transplantat können auch die Veränderungen an embolisch in Lungenarterien gebrachten Organstückchen am ehesten als unmittelbare Folge anoxämischer Gewebeschädigungen aufgefaßt werden.

Zusammenfassung.

Organstücke verhalten sich als Emboli in Lungenarterien ebenso wie subcutane und intraperitoneale Transplantate und haben insbesondere eine lebende Randzone von Parenchym.

Die denkbar nahe Berührung dieser Randteile mit dem Blut macht eine Schädigung lebenden Parenchyms durch Blutbestandteile unwahrscheinlich.

Die Veränderungen der zentralen Teile solcher Emboli sind gleichzeitig mit den Veränderungen an Transplantaten und legen die Annahme einer anoxämischen Schädigung nahe.

Die Bildung von Zonen am Gewebsembolus ist von einer Mindestgröße abhängig, so daß sich für kleinste Emboli Besonderheiten ergeben.

Literaturverzeichnis.

- Borst, M.: 17. Internat. med. Kongr. London, Sekt. III, Bd. I, S. 171. 1913. -- Carraro, A.: Dtsch. Z. Chir. 97, 201 (1909). -- Cristiani: Arch. Physiol. norm. et path. 3, 69 (1895). -- Eppinger, H.: Erg. inn. Med. 51, 185 (1936). -- Guillery, H.: Virchows Arch. 304, 317 (1939). (Enthält weitere Literaturangaben.) -- Küttner, H.: Bruns Beitr. 145, 721 (1929). -- Kurtzahn, H. u. H. Hübener: Zbl. Chir. 54, 1666 (1927).
-